

# Asesoramiento genético y estrategias de reducción de riesgo: experiencia de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama y Ovario del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral

Diana Montoya,\* Brian Morris,\*  
Florescia Costantino,\*  
Luciana D'Ángelo,\*  
Francisca Masllorens,\*\*  
Pamela García,\*\*\*  
Daniela Berdinelli,\*\*\*\*  
Eduardo Beccar Varela,\*  
Marta Sanguinetti,\*\*  
Julia Barber,\* Constanza Condins,\*  
Darío Schejtman,\*\*\*  
Carolina Maya,\*\*\*\*\*  
Sebastián Altuna,\*\*\*\*\*  
Carina Chwat,\*\*\*\*\*  
Leonardo McLean,\*  
Ignacio McLean\*

Centro Mamario del Hospital Universitario  
Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires

\*Servicio de Cirugía Mamaria

\*\*Servicio de Genética Médica

\*\*\* Servicio de Radiología Mamaria

\*\*\*\* Servicio de Psico-Oncología,

\*\*\*\*\*Servicio de Ginecología,

\*\*\*\*\* Servicio de Cirugía General,

Correo electrónico de contacto:  
dmontoya@cas.austra.edu.ar

## RESUMEN

### Introducción

El cáncer de mama hereditario es el 10% de los cánceres mamarios a expensas principalmente de los genes BRCA 1 y 2.

La identificación de pacientes de Alto Riesgo inicia el proceso de Asesoramiento Genético en Oncología (AGO).

### Objetivo

Presentar nuestra experiencia inicial de Asesoramiento Genético, evaluando las Estrategias de Reducción de Riesgo y las variables que influyeron en la toma de decisiones.

### Material y método

Se analizaron en forma retrospectiva los registros clínicos de las pacientes consideradas de Alto Riesgo Heredo Familiar (ARHF) que concurren a la consulta desde junio del año 2000 a enero de 2019.

Las variables analizadas fueron: edad, antecedente personal de cáncer de mama, antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, derivación a AGO, concurrencia a la consulta, solicitud de test genético, realización del mismo y Estrategia de Reducción de Riesgo adoptada.

## Resultados

Analizamos 420 pacientes, 228 (54%) con cáncer de mama y 192 (46%) sanas. Fueron derivadas a AGO 335 (80%) de las cuales concurrieron 224 (67%).

Se les solicitó estudio genético a 195 (87%); de ellas 164 (84%) pudieron realizarlo, con el siguiente resultado: 46 fueron BRCA positivas, 90 negativas y 22 con Variantes de Significado Incierto.

Se realizaron 68 (16%) Mastectomías de Reducción de Riesgo, 293 pacientes (70%) ingresaron en Vigilancia, 1 paciente en Quimioprevención y 58 pacientes (14%) quedaron pendientes.

El 67% de las pacientes BRCA positivas eligieron cirugía. El estado BRCA positivo y la edad menor de 50 años fueron variables independientes significativas para la conducta quirúrgica.

## Conclusiones

Las pacientes de Alto Riesgo deben ser tratadas en equipos multidisciplinarios a fin de optimizar el proceso de Asesoramiento Genético.

La decisión de la Estrategia de Reducción de Riesgo puede estar influenciada por la edad, el antecedente personal de cáncer y un resultado BRCA mutado.

## Palabras clave

Asesoramiento Genético en Oncología. Estrategias de Reducción de Riesgo.

## SUMMARY

### Introduction

Hereditary breast cancer is 10% of breast cancers at the expense mainly of the BRCA 1 and 2 genes.

The identification of High Risk patients begins the process of Genetic Counseling in Oncology.

## Objective

We present our initial experience in the Genetic Counseling process, evaluating the Risk Reduction Strategies and the variables that influenced decision making.

## Materials and method

We retrospectively analyzed the clinical records of patients considered to be High Risk Family Inheritance (ARHF) who attended the consultation from June 2000 to January 2019.

The variables analyzed were: age, personal history of breast cancer, family history of breast and ovarian cancer, referral to AGO, attendance at the consultation, request for genetic testing, performance of the same and Risk Reduction Strategy adopted.

## Results

We analyzed 420 patients, 228 (54%) with breast cancer and 192 (46%) healthy.

335 (80%) were referred to AGO, 224 (67%) attended.

195 (87%) were asked for a genetic study and 164 (84%) were able to do it. Of these, 46 were BRCA Positive, 90 Negative and 22 with Variants of Uncertain Meaning.

68 (16%) Risk Reduction Mastectomies were performed, 293 (70%) chose Surveillance, 1 patient in Chemoprevention and 58 patients (14%) pending.

67% of BRCA + patients chose surgery. Positive BRCA status and age under 50 years were significant independent variables for surgical behavior.

## Conclusions

High-risk patients should be treated in multidisciplinary teams in order to optimize the genetic counseling process.

The decision of the Risk Reduction Strategy may be influenced by age, personal history of cancer and a mutated BRCA result.

## Key words

Genetic Counseling in Oncology. Risk Reduction Strategies.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama hereditario es el 10% de todos los cánceres mamarios, y los genes más comúnmente comprometidos son los genes BRCA 1 y BRCA 2. Las mutaciones en dichos genes explican el 40% de los cánceres de mama hereditarios.<sup>1</sup> Las mujeres que portan una mutación germinal patogénica en los mismos tienen un riesgo acumulativo de cáncer de mama del 55% al 80% a la edad de 70 años y del 17% al 60% para cáncer de ovario.<sup>2</sup>

La identificación de pacientes de Alto Riesgo permite implementar estrategias de detección temprana más efectivas, opciones quirúrgicas y farmacológicas de prevención, así como extender el conocimiento del estatus de riesgo a otros miembros de la familia.

En la actualidad, las recomendaciones de las guías internacionales para las poblaciones que deben ser testeadas o consideradas de “Alto Riesgo Heredo Familiar” continúan expandiéndose,<sup>3</sup> con la necesidad de desarrollar grupos de trabajo focalizados en esta área.

En el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral, a partir del año 2015, se decidió conformar un equipo de profesionales particularmente abocados a atender este segmento de pacientes, conformando lo que se denominó: “Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama y Ovario”.

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de nuestra experiencia inicial en el proceso de Asesoramiento Genético en Oncología (AGO), evaluar las conductas adoptadas como Estrategia de Reducción de Riesgo y analizar las variables que influyeron en forma significativa en la toma de decisiones de las mismas.

## MATERIAL Y MÉTODO

En el año 2015 fue conformada la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama y Ovario, integrada por médicos especialistas en mastología, genética médica, radiología mamaria, ginecología y una licenciada especializada en psicooncología. Se diseñó una base de datos específica para cargar los registros de las pacientes, y se entrenó a una secretaria administrativa para coordinar estudios y consultas. Se realizó en forma bimestral un ateneo de revisión de casos clínicos.

Para esta presentación, se analizaron en forma retrospectiva los registros clínicos de las pacientes consideradas de Alto Riesgo Heredo Familiar (ARHF) que concurrieron a la consulta desde junio del año 2000 a enero de 2019. Las variables analizadas fueron: edad, antecedente personal de cán-

cer de mama, antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, derivación a AGO, concurrencia a la consulta, solicitud de test genético, realización del mismo y Estrategia de Reducción de Riesgo adoptada .

Los criterios de derivación a AGO y de inclusión en este estudio se basaron en el “Consenso Nacional Inter Sociedades para Alto Riesgo en Cáncer de Mama” publicado por esta sociedad.<sup>4</sup> (Tabla I)

**Tabla I. Pautas de derivación a Asesoramiento Genético en Oncología del Consenso Nacional Intersociedades de Alto Riesgo Para Cáncer de Mama**

#### Generales de CM

CM antes de los 50 años

CM bilateral o multicéntrico (sincrónico o metacrónico)

CM en el hombre

CM en etnia de riesgo (ej.: judía askenazí, etc.)

Dos o más casos de CM en familiares cercanos (primer y segundo grado)

CM y otro tumor primario en el mismo individuo

CM Triple Negativo (menor de 60 años)

#### Específicas de Síndrome (asociadas a otros tumores)

CO o carcinoma de trompa o carcinoma peritoneal primario

Familias con CM, cáncer de endometrio y/o carcinoma tiroideo

Familias con CM y tumores pediátricos como sarcomas, leucemias y tumores del SNC

Familias con CM y afección gastrointestinal, como por ej. pólipos hamartomatosos, cáncer gástrico difuso, colon, etcétera

Referencias: AGO: Asesoramiento Genético en Oncología. CM: cáncer de mama. CO: cáncer de ovario. Familiar de Primer grado: padres, hermanos, hijos. Familiar de Segundo grado: abuelos, tíos, sobrinos, nietos, medio-hermanos.

De cumplir alguno de estos criterios, las pacientes fueron derivadas al Consultorio de Asesoramiento Genético. Allí, la especialista en genética médica solicitó, de ser adecuado, el test, concertando una nueva cita para la devolución de resultados. La elección de la Estrategia de Reducción de Riesgo fue un proceso dinámico, muchas veces prolongado, que abarcó varias consultas, incluyendo la derivación a psicooncología, con el fin de asistir en la toma de decisiones y contener la ansiedad provocada por la propia percepción del riesgo.

A las pacientes que eligieron la Vigilancia, se les indicó Mamografía Bilateral + Ecografía mamaria y Resonancia Magnética Nuclear con Gadolinio en forma anual, junto con examen físico semestral. Desde junio del año 2016, estas pacientes ingresan a un programa específico de “Seguimiento en Pacientes de

Alto Riesgo”. Sobre la base de un registro de datos, anualmente son citadas vía mail, para realizar el mismo día los tres estudios. Estos son evaluados por el mismo profesional, permitiendo obtener un informe conjunto e integrado de los mismos. En las pacientes con mutación positiva en Vigilancia (consideradas de Altísimo Riesgo), la intersección semestral de los estudios también es coordinada de igual manera.

Todas las pacientes BRCA positivas fueron derivadas al consultorio de Ginecooncología a fin de discutir conductas de reducción de riesgo ováricas con la especialidad. Se les recomendó la Salpingooforectomía de Reducción de Riesgo (SORR), según criterios de Guías Internacionales, a

partir de los 35 a 40 años y con paridad cumplida en BRCA 1, pudiendo retrasarse la misma hasta los 40 a 45 años en BRCA 2. Las pacientes con deseo de paridad continuaron con protocolo de *screening* para cáncer de ovario con ecografía transvaginal y CA-125 semestral.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con STATA versión 14.2. Se utilizó la media y rango para la descripción de variables continuas; y para variables categóricas se utilizaron proporciones.

Se evaluó en el análisis uni-variado la relación entre: la edad, antecedente familiar en 1º grado, mutación BRCA + y el antecedente personal de cáncer con la conducta de reducción de riesgo adoptada.

Se utilizó la prueba de Chi2 considerando un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Se construyó un modelo de regresión logística múltiple para predicción de indicación de conducta quirúrgica.

Se evaluó la calibración global del modelo final mediante el test de Hosmer-Lemeshow, considerando que el modelo se encuentra adecuadamente calibrado cuando se obtienen valores de  $p > 0,05$ .

La capacidad de discriminación se evaluó a través de una curva ROC y el cálculo del área bajo la curva.

La presencia de patrones *outliers* y de patrones influyentes se evaluó graficando el delta Chi2 y el delta beta, respectivamente, contra la probabilidad de evento estimada por el modelo.

## RESULTADOS

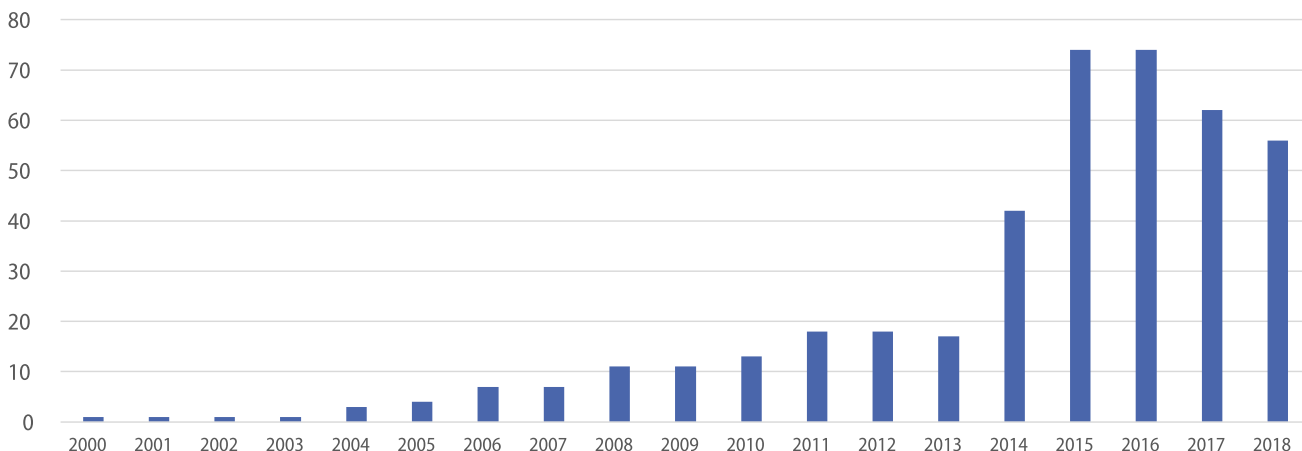
Se ingresaron 420 pacientes (416 mujeres y 4 hombres) considerados de Alto Riesgo Heredo Familiar, 228 con antecedente personal de cáncer de mama (54%) y 192 (46%) pacientes sanas.

El 63% (266) tenía antecedentes familiares en Primer Grado de cáncer de mama y el 12% (50) tenía antecedentes familiares o personales de cáncer de ovario.

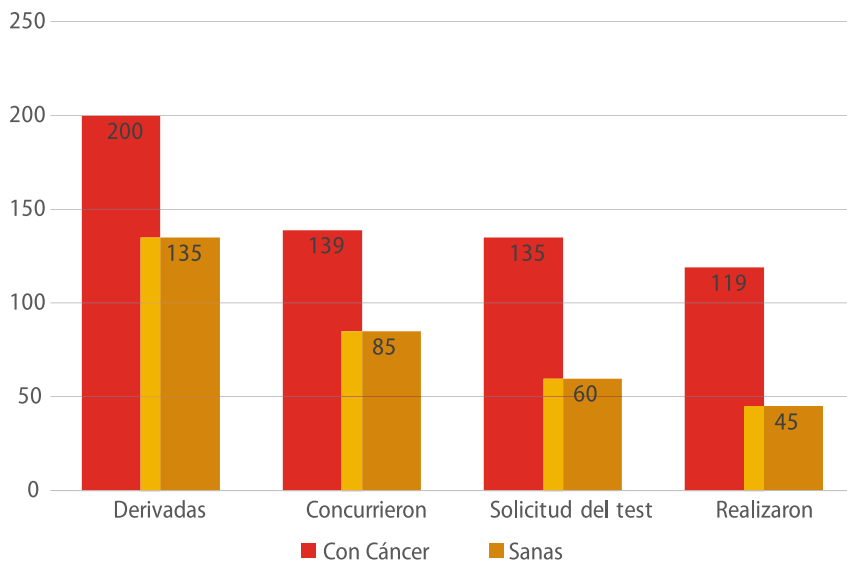
La edad media fue de 45 años (rango: 20 a 85 años). El 70% de la población tenía menos de 50 años.

La media de seguimiento fue de 46 meses (1 a 209 meses).

**Gráfico 1. Número de pacientes con Alto Riesgo Heredo Familiar ingresadas por año**



**Gráfico 2. Proceso de Asesoramiento Genético en 192 pacientes sanas y 228 pacientes con cáncer de mama**



En el Gráfico 1 se detalla el número de pacientes ingresadas por año.

De las 420 pacientes ingresadas en el registro, 335 (80%) fueron derivadas formalmente al Consultorio de Asesoramiento Genético. De ellas efectivamente concurrieron 224 (67%). A 195 pacientes (87%) se les solicitó estudio genético, y 164 de ellas (84%) pudieron finalmente realizarlo.

En el Gráfico 2 se especifica el número de pacientes sanas y con cáncer de mama que completaron el proceso de Asesoramiento Genético.

Las causas por las cuales no se concretó el AGO fueron: el deseo expreso de la paciente de no realizar consulta genética en ese momento, la necesidad de espera del resultado de test genético en un familiar cercano, enfermedad actual metastásica, cirugía reciente, etcétera.

El principal factor que condicionó que solo 164 de 335 pacientes derivadas (49%) pudieran completar el test genético fue el costo del estudio.

De las 164 pacientes que realizaron el estudio genético, en 158 obtuvimos el resultado ya que 6 de ellas se hallan aún pendientes. Los mismos fueron:

46 pacientes positivas (29%), 90 pacientes negativas (57%), 22 con Variantes de Significado Incierto (14%).

De aquellas pacientes con mutación del BRCA, el 71,7% tenía antecedente personal de cáncer de mama.

De las 46 pacientes BRCA positivas: 28 fueron BRCA 1 positivas (23 detectadas en Secuenciación, 4 cuando se analizaron Grandes Rearreglos y 1 paciente fue positiva utilizando panel de múltiples genes); 18 fueron BRCA 2 positivas (17 mutaciones detectadas en Secuenciación y en 1 paciente en búsqueda en Grandes Rearreglos).

En esta serie retrospectiva, la búsqueda de mutaciones en genes BRCA 1 y 2 se realizó mediante secuenciación de próxima generación (NGS) y búsqueda de Grandes Rearreglos por técnica de MLPA (Amplificación Multiplex de sondas dependiente de ligación), acotando la utilización de peneles de múltiples genes a casos seleccionados.

Las *Estrategias de Reducción de Riesgo* implementadas en nuestra población total de 420 pacientes fueron las siguientes:

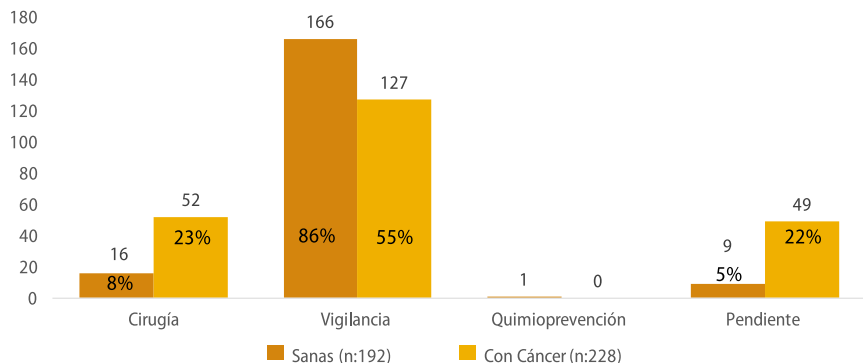
- 68 (16%) eligieron la Mastectomía de Reducción de Riesgo (MRR);
- 293 (70%) eligieron Vigilancia (de ellas, 72 pacientes se hallan hasta el momento incorporadas al Programa de Seguimiento);
- 1 paciente se halla en protocolo de Quimioprevención con tamoxifeno;
- 58 pacientes (14%) se hallan pendientes de decidir conducta.

Ahora bien, cuando analizamos específicamente las conductas adoptadas de acuerdo con el resultado del estudio genético, encontramos lo siguiente:

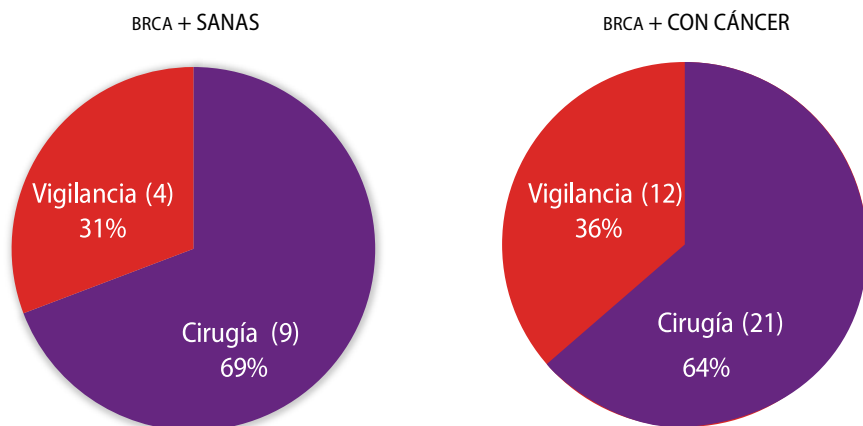
- En las 46 pacientes BRCA positivo: 30 eligieron la Mastectomía de Reducción de Riesgo (67%) y 16 pacientes se hallan en Vigilancia (33%).
- En las 90 pacientes con BRCA negativo: 11 pacientes (12%) eligieron Mastectomía de Reducción de Riesgo y el resto Vigilancia o se hallan aún pendientes 88% (79 pacientes).
- En las 22 pacientes con Variantes de Significado Incierto (VUS): 8 (36%) eligieron Cirugía de Reducción de Riesgo y 14 (64%) Vigilancia.
- Las pacientes con resultado pendiente se hallan a la espera del mismo para definir conducta.



**Gráfico 3. Estrategias de Reducción de Riesgo adoptadas por pacientes sanas vs pacientes con cáncer de mama**



**Gráfico 4. Conductas de Reducción de Riesgo en pacientes BRCA mutadas sanas y con antecedente personal de cáncer de mama**



En el Gráfico 3 se comparan las conductas de Reducción de Riesgo adoptadas por las pacientes sanas y con antecedente personal de cáncer de mama.

En el Gráfico 4 se detallan las conductas de Reducción de Riesgo en pacientes BRCA mutadas sanas y con antecedente personal de cáncer de mama.

A todas las pacientes que eligieron la cirugía como Estrategia de Reducción de Riesgo se les recomendó la evaluación por psicooncología. De las 68 pacientes operadas, 30 (44%) realizaron dicha interconsulta.

Con respecto a la SORR, 25 de las 46 pacientes BRCA (54%) optaron por esta conducta. Al momento de la cirugía, en una paciente de 45 años BRCA 1 mutada se detectó un foco de carcinoma tubárico de 2 mm insospechado. Por otra parte, 8 pacientes habían sido operadas previamente por un carcinoma de ovario.

Durante el seguimiento, 2 pacientes de las 68 sometidas a MRR (3%) (una con antecedente personal de

cáncer de mama y otra sana) desarrollaron un carcinoma en el tejido mamario residual. La paciente con cáncer de mama había sido operada fuera de nuestra institución y presentaba una cirugía contralateral claramente insuficiente, con abundante tejido mamario residual.

En una paciente con cáncer de mama unilateral y MBRR simultánea, se halló un carcinoma no sospechado en el estudio diferido de la mama contralateral (1,5%).

Durante el período de seguimiento que abarca nuestra revisión, no se detectaron nuevos carcinomas mamarios en las pacientes en Vigilancia.

En la Tabla II se detalla la relación de las variables analizadas con la conducta de Reducción de Riesgo adoptada (Vigilancia o Cirugía).

**Tabla II. Asociación de variables analizadas con la elección de conducta de Reducción de Riesgo**

Factor	Level	Conducta Sugerida = 0	Conducta Sugerida = 1	- value
N		352	68	
edad cat	0	231 (67, 5%)	57 (87, 7%)	0, 001
	1	111 (32, 5%)	8 (12, 3%)	
Cáncer	0	176 (50, 0%)	16 (23, 5%)	<0, 001
	1	176 (50, 0%)	52 (76, 5%)	
Nº de F 1º	0	119 (33, 8%)	35 (51, 5%)	0, 006
	1	233 (66, 2%)	33 (48, 5%)	
Resultado BRCA	0	93 (85, 3%)	19 (38, 8%)	<0, 001
	1	16 (14, 7%)	30 (61, 2%)	

Referencias: edad categoría 0 = pacientes menores de 50 años / edad categoría 1 = pacientes iguales o mayores de 50 años / Nº de F 1º: número de familiares en Primer Grado / Conducta Sugerida 0 = Vigilancia / Conducta Sugerida 1 = Cirugía de Reducción de Riesgo / Resultado BRCA 0 = negativo / Resultado BRCA 1 = positivo.

**Tabla III. Análisis de Regresión Logística Múltiple**

Log likelihood=-74,88656	Number of obs	=	158		
	LR chi 2(4)	=	39,71		
	Prob > chi 2	=	0,0000		
	Pseudo R2	=	0,2096		
Conducta Sugerida	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Resultado BRCA	9,808411	4,218454	5,31	0,000	4,221913 22,78704
edadcat	,3005265	,1624948	-2,22	0,026	,1041448 ,8672172
Cáncer	1,454554	,6960933	0,78	0,434	,5693481 3,716054
Nº de F 1º	1,686761	,7428679	1,19	0,235	,7115 3,998821
_cons	,144376	,0813125	-3,44	0,001	,0478739 ,4354027

Observación: De acuerdo con este modelo, que incluye 158 observaciones, por cada paciente con BRCA negativo operada, se espera operar en promedio 9,8 mujeres con BRCA mutado (IC: 95% 4,2-22,8; p: 0,000), independientemente de la edad, antecedente personal de cáncer o presencia de familiares de primer grado con cáncer de mama. Asimismo, por cada paciente menor de 50 años operada, se espera operar en promedio 0,3 mujeres con edad igual o mayor a 50 años (IC: 95% 0,1-0,9; p: 0,026), ajustado por las otras variables analizadas.

En el análisis univariado, la edad (menor de 50 años), el antecedente personal de cáncer de mama y el estatus BRCA positivo tuvieron una relación estadísticamente significativa con la elección de conducta quirúrgica.

En la Tabla III se detalla el análisis multivariado donde la mutación del BRCA y la edad menor de 50 años fueron variables independientes con asociación estadísticamente significativa a la conducta quirúrgica (p: 0,0001).

De acuerdo con el modelo de análisis, por cada paciente BRCA negativa con MRR se operaron en promedio 9,8 mujeres BRCA positivas (IC: 95% 4,2-22,8; p: 0,000) y por cada paciente sana operada se realizó en promedio una MRR a 3,25 mujeres con cáncer (IC: 95% 1,8-5,9; p: 0,00). Asimismo, por cada paciente menor de 50 años operada, 0,3 mujeres mayores a 50 años realizaron igual cirugía (IC: 95% 0,1-0,9; p: 0,026).

Aquellas pacientes sometidas a cirugía fueron pacientes más jóvenes, con mayor proporción de antecedente personal de cáncer de mama y BRCA mutado.

## DISCUSIÓN

El Asesoramiento Genético en Oncología (AGO) es un proceso altamente personalizado, que incluye la estimación del riesgo, el testeo genético y el manejo individual del mismo.<sup>5</sup>

Los criterios de derivación a AGO se han ido modificando a lo largo de los años y la población susceptible continua en aumento.

Las Estrategias de Reducción de Riesgo comprenden un abanico de opciones como la Vigilancia, la Quimioprevención y las cirugías de Reducción de Riesgo. La elección de dicha estrategia es un camino muchas veces complejo, prolongado, dinámico, en el cual intervienen múltiples profesionales: mastólogos, genetistas, imagenólogos, ginecólogos, oncólogos y psicólogos.

En el análisis retrospectivo de nuestra población, la derivación a la consulta de AGO fue realizada en 335 pacientes (80%), de las cuales solo concurren 224 (67 %), indicando estudio genético a 195 (87%), de las cuales finalmente 164 (84%) pudieron realizarlo. Es decir que, del total de pacientes derivadas, el 49% pudo completar todos los pasos del mismo (164 de 335 pacientes).

Con respecto a las *mutaciones BRCA identificadas*, nuestros hallazgos del 29% de BRCA positivos confirman los datos de publicaciones previas, donde el rango de mutaciones es del 8,2 a 24% dependiendo de si trata de grupos seleccionados de AR o bien de grupos de menor sospecha clínica.<sup>6</sup>

De acuerdo con la población estudiada, el porcentaje de mutaciones en Grandes Rearreglos varía considerablemente,<sup>6,7</sup> con rangos que van del 6 al 18%<sup>8</sup> siendo más frecuente en BRCA 1 que en BRCA 2. En nuestro estudio, correspondió al 11%, coincidiendo en distribución y frecuencia con dichas publicaciones.

Del 5 al 15% de las mutaciones BRCA son clasificadas como Variantes de Significado Incierto (VUS), siendo más frecuentes en mujeres hispanas y afro-americanas. En ellas, por definición, la evidencia epidemiológica es insuficiente para clasificarlas como patogénicas o benignas y no deben ser utilizadas para cuantificar el riesgo o tomar conductas.<sup>9</sup> En nuestra población, el porcentaje de VUS correspondió al 14%.

La *elección de la Estrategia de Reducción de Riesgo* puede estar influenciada por múltiples factores: conocimiento del estatus BRCA, la presencia de un carcinoma mamario previo o concurrente, el antecedente familiar cercano con cáncer de mama, la edad, la cancerofobia, el acceso a la información, las posibilidades financieras de cobertura de estudios y de seguimiento, etcétera.

En el análisis univariado de nuestra población, la edad menor de 50 años, el antecedente personal de cáncer y el conocimiento BRCA positivo resultaron estadísticamente significativas en la adopción de conducta quirúrgica: las pacientes que eligieron MRR fueron más jóvenes, con cáncer de mama previo y BRCA mutado.

En el modelo multivariado, la mutación del BRCA y la edad menor de 50 años fueron variables independiente asociadas de forma estadísticamente

te significativa a la conducta quirúrgica ( $p: 0,0001$ ).

La mayoría de los estudios encuentra que el rango de MMR en *pacientes sanas portadoras BRCA* es de alrededor del 20%, si bien puede variar de un 11 al 50% en poblaciones específicas.<sup>10</sup> Metcalfe y col.<sup>11</sup> reportan que, sobre una cohorte de 6.223 pacientes (59 centros en 10 países) con mutación BRCA sin cáncer de mama, el 27,8% tuvo una Mastectomía Bilateral de Reducción de Riesgo, siendo los rangos más altos en EE.UU. (49,9%) vs los más bajos en Polonia (4,5%). Las pacientes con test genéticos realizados a partir del año 2009 tuvieron mayor tendencia a elegir esta conducta. Por otra parte, en el año 2013, el denominado "Efecto Angelina Jolie" llevó a un aumento estadísticamente significativo en EE.UU. de testeos genéticos y MRR en pacientes sanas y NO previamente testeadas.<sup>12</sup> En nuestra serie, si bien el número de pacientes es escaso, de las 13 pacientes sanas portadoras BRCA, 9 eligieron una cirugía de Reducción de Riesgo (69%) y 4 optaron por Vigilancia (31%).

En las *mujeres con cáncer de mama*, el conocimiento BRCA también influyó en forma directa en la elección de la estrategia quirúrgica. En algunas series retrospectivas, las MRR en pacientes con cáncer de mama BRCA alcanza el 61%.<sup>13</sup> Lockich y col.<sup>14</sup> mostraron, en un estudio retrospectivo, que las pacientes BRCA mutadas con antecedente personal de cáncer eligen tratamientos más agresivos en comparación con las pacientes de Alto Riesgo pero sin mutación BRCA. En 302 pacientes con cáncer de mama y testeo genético positivo, el 72% cambió su cirugía inicial por una diferente a la que había sido planeada.

En nuestra serie, de las 33 pacientes BRCA positivo con cáncer de mama, 21 (63,6%) eligieron la Mastectomía de Reducción de Riesgo y 12 (36,3%) pacientes eligieron Vigilancia. Si bien nuestra postura al respecto coincide con los consensos publicados,<sup>15</sup> donde se enfatiza que no hay estudios prospectivos que muestren un beneficio en la Sobrevida Global de las pacientes con cáncer y MRR, la disminución de la posibilidad de un carcinoma contralateral es lo que justifica, para estas pacientes, la elección de conducta.

Con respecto a las *pacientes con VUS*, en nuestra experiencia, el 36% fueron tratadas con cirugía de Reducción de Riesgo mientras que el 64% continuó con Vigilancia. Es decir, se observan conductas similares a las adoptadas por pacientes BRCA negativas. En este punto, la bibliografía publica resultados disímiles,<sup>16</sup> sugiriendo que este grupo específico de pacientes puede estar más influenciado por la opinión del profesional a cargo y la experiencia del centro.

En nuestra serie, la MRR tuvo una efectividad del 97% como Estrategia de Reducción de Riesgo ya que 2 pacientes de las 68 operadas (3%) desarrolla-

ron un carcinoma en el tejido mamario residual durante el seguimiento. Esto confirma que la Reducción del Riesgo aportado por la cirugía es del 90 al 95%,<sup>15</sup> si bien consideramos que puede haber una relación directa, entre otras variables, con la técnica quirúrgica utilizada y el tiempo de seguimiento.

La posibilidad de hallar un carcinoma invasor oculto en las MRR es del 1,8%.<sup>15</sup> En nuestra revisión, en 1 paciente hallamos un carcinoma de estirpe lobulillar no sospechado en el estudio de la pieza quirúrgica (1,4%).

La *SORR* disminuye el riesgo de cáncer de mama en la población BRCA mutada en un 50%, el riesgo de carcinoma ovárico, tubárico y peritoneal en un 80% y todas las causas de mortalidad en un 77%.<sup>13</sup> En pacientes BRCA 1 la posibilidad de hallar un carcinoma oculto es del 1,5% antes de los 40 años incrementándose a 3,8% si la cirugía se realiza entre los 40 a 49 años.<sup>17</sup> Estos datos sustentan la recomendación de implementar la *SORR* entre los 35 a 40 años con paridad cumplida en pacientes BRCA 1, pudiendo retrasarse en pacientes BRCA 2 hasta los 45 años, ya que en estos pacientes el desarrollo de un carcinoma ovárico suele ser entre 8 a 10 años más tardío.<sup>3</sup>

En nuestra serie, el 54% de las pacientes BRCA mutadas tomó esta conducta, y en una paciente BRCA 1 positiva con *SORR* a los 45 años se detectó un carcinoma tubárico oculto.

Con respecto a la aplicación de los *protocolos de Quimioprevención*, suelen ser más acotados en pacientes de Alto Riesgo en comparación con otras conductas. En series reportadas,<sup>18</sup> menos del 5% de las pacientes de Alto Riesgo utilizan tamoxifeno o raloxifeno como estrategia de prevención, y este porcentaje parece no haberse modificado mayormente a lo largo del tiempo. En nuestra serie de 420 pacientes, solo una paciente se halla desde hace 4,5 años recibiendo tamoxifeno como Quimioprevención.

Con respecto a la *Vigilancia en pacientes de Alto Riesgo*, la RMN con contraste de gadolinio se recomienda tanto en las guías internacionales como en el Consenso Nacional Inter-sociedades, como modalidad de tamizaje anual a partir de los 25-30 años.<sup>4</sup>

En una recopilación publicada sobre 22 clínicas de Alto Riesgo en 16 países, el 72,8% reportó utilizar la RMN como método de Vigilancia.<sup>19</sup>

La RMN con contraste ha demostrado su mayor sensibilidad en comparación con la mamografía (77 al 94% vs 33 al 59%) principalmente en pacientes entre los 25 y 30 años. La RMN comenzando a los 25 años, combinada con mamografía anual comenzando a los 30 años y examen físico semestral, es la estrategia más recomendada, si bien la periodicidad y la edad de finalización del *screening* pueden diferir en distintos países.<sup>19</sup> Cuando se

realiza la mamografía, guías como NCCN 2019 recomiendan que debería ser considerada la Tomosíntesis.<sup>3</sup>

En nuestra Clínica de Alto Riesgo, desde junio del año 2016, las pacientes que eligen esta estrategia ingresan a un programa específico de Vigilancia. Se coordina con las pacientes realizar el mismo día la mamografía, la ecografía y la RMN. Los estudios son evaluados por el mismo radiólogo especializado, permitiendo de esta manera un informe conjunto de los mismos. En las pacientes BRCA positivas que eligen Vigilancia (consideradas de altísimo riesgo), se propone la intercalación semestral de estos estudios, conjuntamente con el examen físico y la recomendación de autoexamen periódico. En la actualidad, 72 pacientes se hallan en este Programa específico de seguimiento.

En nuestro centro, al igual que en la mayoría de los centros especializados, el control de las pacientes con Mastectomía de Reducción de Riesgo (MRR) se implementa mediante el examen mamario semestral realizado por el especialista. Si bien algunos centros recomiendan también utilizar RMN para el seguimiento de las pacientes ya sometidas a MRR,<sup>19</sup> nosotros consideramos que solo sería necesario en aquellas pacientes cuya cirugía haya sido realizada fuera de nuestro medio y existiera duda de la magnitud del tejido mamario residual.

## CONCLUSIONES

Creemos que el abordaje de las pacientes de Alto Riesgo Heredo Familiar para cáncer de mama y ovario deben ser manejado por equipos multidisciplinarios.

El proceso de Asesoramiento Genético es un camino dinámico y altamente personalizado.

La toma de decisión de Estrategia de Reducción de Riesgo, en nuestra revisión, estuvo influenciada en forma independiente y significativa por la edad y por la condición BRCA positivo, a favor de la conducta quirúrgica.

Es esperable que el avance en el conocimiento del riesgo de poblaciones susceptibles, la utilización de nuevas tecnologías en genética, la mayor accesibilidad a pruebas diagnósticas nos imponga nuevos desafíos. No obstante, consideramos que este análisis inicial nos permite optimizar nuestro trabajo como equipo multidisciplinario y aportar datos de relevancia colaborativos con otras instituciones.

## REFERENCIAS

1. Narod S, Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 665-76.
2. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 812-22.
3. National Comprehensive Cancer Network: Guidelines for genetic/familial risk assessment: Breast and ovarian. Version 3. January 18, 2019.
4. Alto Riesgo para Cáncer de mama. Consenso Nacional Inter-Sociedades. Octubre 2014. En: <http://www.samas.org.ar/archivos/consaltoriesgo.pdf>.
5. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics and cancer risk assessment: state of the art and future directions in the era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 327-59.
6. Yazici H, Kilic S, Akdeniz D, Sukouglu O, Bugra S et al. Frequency of Rearrangements Versus Small Indels Mutation in BRCA1 and BRCA2 Genes in Turkish Patients with High Risk Breast and Ovarian Cancer. *Eur Journal Breast Health* 2018 April; 14 (2): 93-99.
7. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, Burbidge LA, Barrus T, Schoenberger J, Trost J, Wenstrup RJ, Roa BB. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer* 2012 Nov 1; 118 (21): 5210-6.
8. Palma MD, Lombardi G, Donach ME, Borgato L, Zustovich F, Furini L, Nicoletto MO. Tolerability of PLD/oxaliplatin regimen in recurrent ovarian cancer patients with previous fragility to carboplatin/paclitaxel treatment. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 305-308.
9. Jin -Yi Chern, Lee S, Frey M, Lee J and Blank S. The influence of BRCA variants of unknown significance on cancer risk management decision-making. *J Gynecol Oncol* 2019 Jul; 30 (4): e60.
10. Padamsee TJ, Wills CE, Yee LD and Paskett ED. Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Research* 2017; 19: 34.
11. Metcalfe, Eisen, Senter; Armel, Bordeleau, Meschino, Pal, Lynch, Tung, Kwong, Ainsworth, Karlan, Moller, Eng, Weitzel, Sun, Lubinski, Narod and the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group International, Trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer* 2019 Jul; 121 (1): 15-21.
12. Liede A, Cai M, Fidler Crouter T, Niepel F, Callaghan F, Evans D. Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171 (2): 435-442.
13. Flippo-Morton T, Walsh K, Chambers K, Amacker-North L, White B, Sarantou T, Boselli D, White R. Surgical Decision Making in the BRCA-Positive Population: Institutional Experience and Comparison with Recent Literature. *The Breast Journal*, 2016; 22 (1): 35-44.
14. Lokich E et al. Preoperative genetic testing affects surgical decision making in breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 326-330.
15. Boughey J, Attai D, Chen S, Cody H et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3100-3105.
16. Chern J, Lee S, Frey M, Lee J, Blank S. The influence of BRCA variants of unknown significance on cancer risk management decision-making. *J Gynecol Oncol* 2019 Jul; 30 (4): e60.
17. Giannos A, Stavrou S, Douskos A, Drakakis P, Loutradis D. A salpingeal carcinoma revealed after prophylactic salpingoophorectomy in an asymptomatic BRCA1 carrier with breast malignancy. *Int J Surg Case Rep* 2018; 52: 107-110.
18. Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, Han PK, Freedman AN. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 443-6.
19. Madorsky-Feldman D, Sklair-Levy M, Perri T, Laitman Y, Paluch-Shimon S, Schmutzler R et al. An international survey of surveillance schemes for unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157: 319-327.



## DEBATE

**Dr. González:** Queda a consideración el trabajo.  
¿Alguna pregunta, algún comentario?

**Dra. Mansilla:** Felicidades por el trabajo. Llama la atención que son números muy parecidos a los que se ven en la parte pública, cuando, por la población del Austral, uno piensa en una población más educada o con más estrategias de reducción de riesgo quirúrgicas. Quería preguntarte cómo manejan ustedes esas 420 pacientes que tendrían criterio de Alto Riesgo y de derivación: ¿cuál es su manejo, cuál es el criterio de ustedes para derivación, en qué momento los derivan, cuántas pacientes se han perdido en el camino y faltarían que estén? Porque a nosotros en el Roffo se nos dificulta mucho.

**Dra. Montoya:** Justamente una de las intenciones de realizar este trabajo fue testear qué pasaba con nuestras pacientes de Alto Riesgo. Nosotros no utilizamos una valoración de riesgo numérica, por así decirlo, en consultorio. Tenemos presentes los criterios de asesoramiento y, cuando detectamos una paciente, comenzamos a hablar acerca de la posibilidad de derivación. Lo que nos pasa son dos escenarios. Por eso, de las 420 pacientes, 335 –que es el 80%– recibió una derivación formal. Cuando empezamos a hablar de asesoramiento, muchas pacientes nos dicen que no desean hacer la consulta genética en ese momento. Es decir, un primer 20% se pierde entre que las detectamos y derivamos. Nosotros no perdemos de vista esas pacientes, porque siguen teniendo criterio de Alto Riesgo, y las ingresamos en la base de datos. Justamente, el proceso de asesoramiento no es algo puntual, sino que puede mantenerse en el tiempo; y muchas veces volvemos a hablar con ellas a lo largo de las consultas, y quizá en otro momento acceden a ir a la consulta genética. Ese es el primer 20% que nos parece importante no perder de vista. Después, está el segundo escenario de pacientes que están de acuerdo con la consulta,

que nos dicen que les parece relevante avanzar sobre ese estudio, pero que después no van. De las 335 derivadas solamente el 67% concurrió realmente, con lo cual también es un porcentaje importante por considerar. Esos son los números. Nos parece, sobre todo, que uno no debe perder de vista y volver a hablar del asesoramiento, porque muchas veces en otro momento, a lo largo del seguimiento, sí acceden o lo hablan con su familia, o de pronto se van sumando otros cánceres en la familia y eso aumenta la necesidad o el deseo de hacer el asesoramiento.

**Dr. González:** Una pregunta. Yo vi allí una cifra donde establecían, creo que en las reducciones de riesgo quirúrgica, más o menos el 97%, ¿puede ser? Porque la reducción de riesgo más o menos establecida de forma empírica, porque es muy difícil establecerla, es un 90% o un 95%, y crep que ustedes cre hablaban de un 97%.

**Dra. Montoya:** ¿Como efectividad? Sí, el 97%.

**Dr. González:** ¿Cómo lo miden a eso? Porque, si uno mide efectividad de un procedimiento, tiene que ver riesgo a largo plazo. En un congreso comenté un caso nuestro de una cirugía que hicimos en el año 2001, y esa paciente el año pasado hizo un tumor en la piel de la mama, que era un tumor mamario. ¿Cómo lo establecen ustedes con tan poco seguimiento? ¿Tuvieron algún caso de tumores en una paciente con reducción de riesgo?

**Dra. Montoya:** Tuvimos dos pacientes que habían hecho mastectomía con carcinomas detectados durante el seguimiento. Una era una paciente nuestra, sin cáncer, que en el tejido mamario residual hizo un carcinoma de mama. La otra era una paciente que había sido operada fuera de nuestra institución. Lo que detectamos cuando vino es que la mastectomía de reducción de riesgo contralateral había sido claramente insuficiente. Entonces, nos parece que esas dos



variables son súper importantes: una variable es el tiempo de seguimiento y otra es la técnica quirúrgica, porque mientras más tejido mamario residual quede, obviamente, mayor va a ser el riesgo de estas pacientes de desarrollarlo.

**Dr. González:** Otra pregunta con respecto a los estudios genéticos. Veo que tienen una alta tasa de pacientes que hacen estudios genéticos, cosa que es contrario a lo que habitualmente pasa en otros lugares. Ustedes atribuyen eso a las coberturas de las pacientes, a otros factores que tienen que ver con el trabajo en equipo y la motivación, a ofrecerles alternativas de estudios en otros lugares. ¿Cómo manejan a eso?

**Dra. Montoya:** Las coberturas ayudan. Cuando la paciente tiene una limitación económica no son, por lo menos hasta el momento, los estudios habituales. Creo que con la utilización de paneles de múltiples genes se abre otra posibilidad de menor costo, pero también es otra realidad la información que vamos a tener. Creo que lo que más condiciona el acceso es el costo del estudio. Es lo que determina. Y el asesoramiento está muy presente. Nosotros en los ateneos, cuando se detecta una paciente con cáncer de mama con criterio, señalamos que debe ser enviada, y se escribe en la historia clínica no olvidarse de eso. Es como algo que está presente.

**Dr. González:** No usan paneles habitualmente.

**Dra. Montoya:** Hasta el momento, en esta serie utilizamos cuatro paneles, y el mecanismo es así: hasta enero de este año se iniciaba con BRCA; en caso de ser negativo, se extiende a la búsqueda de Grandes Rearreglos y, en caso de ser en esos dos casos BRCA negativo, se extiende en aquellos que tengan un riesgo empírico muy alto a paneles de múltiples genes. Hoy por hoy, como desde el punto de vista de la cobertura es mucho más económico, hay una tendencia a pedir paneles antes que la secuencia sea un BRCA específico.

**Dr. González:** La pregunta es porque hoy estamos viendo otra nueva generación de inconvenientes. Pacientes que durante muchos años se han hecho algún estudio así aislado y les ha dado BRCA negativo y tienen historia familiar y, de repente, hoy probablemente tienen que estar jugando otro tipo de genes en disputa.

**Dra. Montoya:** De esta serie, en cuatro pacientes se volvió a pedir paneles. Lo que pasa es que también hay una consideración de las coberturas que, si ya han autorizado toda la secuencia, ponen más reparo. Pero en esas 4 pacientes fueron revisadas, se volvió a extender la solicitud de paneles y en una, en la que era BRCA positiva, se había pedido panel de inicio. Lo que pasa es que el aporte de los paneles en una paciente BRCA negativa previamente testada es apenas un 4% o un 5%.

**Dra. Bruno:** Quiero agradecer que hayan presentado su trabajo en este ámbito, porque creo que es una oportunidad para los que no están acostumbrados a escuchar este tipo de situaciones. Considero que es un ejemplo y un modelo a seguir no solo implementar un equipo sino tener una persona administrativa para que dé soporte a esto del citado de los pacientes, al recordatorio y a una serie de cosas que los médicos ya no tenemos tiempo de hacer. Creo que ahí está la clave de este trabajo; por lo menos, ese es un mensaje que yo me llevo hoy. Por otro lado, hay algo que me llamó la atención desde los números. Creo que puede haber una explicación, pero quiero ver si se puede aclarar. Hay una tasa interesante de mastectomías de las BRCA mutadas, como comentaba Dolores. Es un número que estaba esperando hace tiempo en una población argentina, por eso me interesó escucharlo. Parecería ser similar a la población europea. Uno pensaba que podía ser menor por esta cuestión cultural latina. Habrá que ver si se ve lo mismo en otros segmentos de la población y en otras instituciones. Pero me llamó la atención la baja tasa de salpingooforectomías. Había

más mastectomías que salpingofoorectomías. La pregunta es si eso podría tener que ver con la edad de las pacientes, con un deseo de paridad que uno respeta.

**Dra. Montoya:** Sí totalmente. La mayoría de las pacientes que no realizaron salpingofoorectomía está esperando cumplir paridad. Muchas pacientes están en espera. Alguna que otra paciente que también tuvo BRCA positiva en Vigilancia tiene su recelo con ambas conductas quirúrgicas; y hay que considerar que en nuestra población, como yo presenté, el 70% era menor de 50 años, con lo cual no tengo discriminado el grupo menor de 40, pero son pacientes bastante jóvenes, de ahí un poco la explicación. Recalco o remarco lo que decías con respecto a la secretaria administrativa; efectivamente, es fundamental, sobre todo en esta intención de seguir en el tiempo las pacientes en Vigilancia. Nos parece que los protocolos de Vigilancia son difíciles de mantener en el tiempo ya que deben hacerse todos los años tres estudios y concurrir. Tratamos de optimizar que tengan acceso fácil y venir un día a realizar todos los estudios, para no estar continuamente en el médico; eso es lo que más nos preocupaba. Esperemos poder presentar en unos años cómo fue ese Programa de

Seguimiento, porque tiene poquito tiempo ahora.

**Dra. Norese:** Felicitaciones por el trabajo. Quería recalcar algo sobre el Programa de Seguimiento de Alto Riesgo. Es fenomenal. Nosotros estamos tratando de hacerlo en el ambiente público. Nos cuesta horrores, pero estamos tratando de implementarlo, y hace un año que lo estamos haciendo a nivel público. Ojalá ustedes puedan presentarlo de acá a dos años por lo menos un mayor número de pacientes con el Programa de Seguimiento porque, en verdad, es lo que se necesita: tener más datos sobre esto en la Argentina.

**Dr. González:** Un comentario para terminar. La doctora Montoya me pidió que lo mencionara. Se acaba de firmar en esta semana en el Instituto Roffo un convenio de transferencia de tecnología entre el Instituto, el CONICET, el INC y la Secretaría de Salud Pública: se van a empezar a hacer a la brevedad estudios genéticos en un Hospital Público. De modo que todos ustedes que lo necesiten ya saben que tienen un lugar de referencia para poder seguir adelante con esta campaña de mejorar la atención de nuestras pacientes. Muchas gracias, doctora.