

SESIÓN CIENTÍFICA

Impacto del tratamiento quirúrgico en sobrevida global en pacientes con cáncer de mama invasor asociado a variantes patogénicas.

Daniela Latuada¹, Lisandro Benítez Gil¹, Alfonso Benítez Gil¹, Alejandro Alvarez Gardiol¹, Eduardo Alvarado Arichuluaga¹, German Soso¹, Carla Vildoza¹, Cristian Micheri², Sandra Sarancone³, Luis Reñé⁴, Ma. Soledad Muñoz⁵, Lucas Carbone⁵, Alejandro Carbone², Gonzalo Tabares¹

RESUMEN

Introducción y objetivo

El tratamiento de pacientes con cáncer de mama (CM) y portadoras de variantes patogénicas (VP) es controversial. Este estudio comparó la incidencia de nuevos tumores primarios y la sobrevida global (SG) entre la cirugía conservadora (CC) y la mastectomía reductora de riesgo (MRR) en 84 pacientes (2015-2023).

Resultados

El 45% optó por CC y el 55% por MRR. En el grupo de CC, el 26,3% desarrolló un nuevo tumor primario (incidencia del 11,9% en ocho años), mientras que en el grupo MRR no se registraron nuevos eventos. Aunque se produjeron 7 fallecimientos en el grupo de CC, la diferencia en la sobrevida global entre ambas estrategias no fue estadísticamente significativa ($p=0.099$).

¹ Mastología. Centro de Mastología.

² Oncología Clínica. Centro de Mastología.

³ Anatomía Patológica. Quantum. Centro de Mastología.

⁴ Radioterapia. Centro de Radioterapia.

⁵ Diagnóstico por Imágenes. Centro de Mastología. Centro de Mastología. Dorrego 548. Rosario, Argentina.

Correo electrónico: danilatuada@gmail.com

Conclusiones

La MRR reduce drásticamente el riesgo de un segundo evento mamario, pero no demuestra una mejora significativa en la supervivencia global respecto a la CC. Por ello, la MRR debe presentarse como una opción preventiva para nuevos tumores y no como una recomendación terapéutica obligatoria. La cirugía conservadora seguida de radioterapia constituye una estrategia de manejo adecuada y segura, incluso en presencia de variantes patogénicas confirmadas.

Palabras Clave

cáncer de mama, variante patogénica, mastectomía de reducción de riesgo, cirugía conservadora, nuevo primario, supervivencia global.

ABSTRACT

Introduction and objective

The treatment of patients with breast cancer (BC) and carriers of pathogenic variants (PV) is controversial. This study compared the incidence of new primary tumors and overall survival (OS) between breast-conserving surgery (BCS) and risk-reducing mastectomy (RRM) in 84 patients (2015-2023).

Results

45% opted for BCS and 55% for RRM. In the BCS group, 26.3% developed a new primary tumor (incidence of 11.9% over eight years), while no new events were recorded in the RRM group. Although there were 7 deaths in the BCS group, the difference in overall survival between the two strategies was not statistically significant ($p=0.099$).

Conclusions

RRM drastically reduces the risk of a second breast event, but it does not demonstrate a significant improvement in overall survival compared to BCS. Therefore, RRM should be presented as a preventive option for new tumors and not as a mandatory therapeutic recommendation. Breast-conserving surgery followed by radiotherapy is an appropriate and safe management strategy, even in the presence of confirmed pathogenic variants.

Key words

breast cancer, pathogenic variant, risk reduction mastectomy, conservative surgery, new primary, overall survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente entre las mujeres en todo el mundo.¹ Hasta un tercio de los cánceres de mama tienen un componente hereditario en su origen, difiriendo el riesgo asociado según el gen afectado y la edad de diagnóstico de la alteración molecular. Aquellos genes denominados de alta penetrancia, implican un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad para la cual predisponen, mientras que los genes de moderada penetrancia conllevan menor riesgo. Las variantes patogénicas (VP) en genes como BRCA1 y BRCA2 representan entre el 5% y el 10% de los casos de cáncer de mama.² Desde la introducción de los análisis moleculares en la práctica clínica, hace casi 30 años, se identificaron variantes en otros genes, como por ejemplo, PALB2, CHEK2, ATM, TP53.

Las pacientes con CM portadoras de una VP en alguno de los genes mencionados tienen un riesgo significativamente mayor de presentar un segundo evento primario ipsilateral como así también contralateral.³⁻⁶

Identificar estas alteraciones genéticas, tanto en mujeres sanas como afectadas por cáncer, puede modificar las estrategias de seguimiento y/o terapéutica.

Asimismo, las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 se comportan como un verdadero biomarcador, ya que en pacientes portadoras de dichas VP, los inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP), tales como olaparib o talazoparib son actualmente un estándar de tratamiento para el cáncer de mama temprano HER2 negativo de alto riesgo como terapia adyuvante, como así también en el cáncer de mama localmente avanzado/ metastásico.^{7,8}

En cuanto al tratamiento local de las pacientes, uno de los grandes interrogantes a responder es si se puede considerar a la cirugía conservadora (CC) de la mama combinada con radioterapia, un procedimiento seguro en portadoras de variantes patogénicas. Los estudios que evaluaron la mastectomía reductora de riesgo (MRR) como alternativa de tratamiento, demostraron una reducción del 90% en el

riesgo de desarrollar un nuevo evento posterior, sin diferencias en sobrevida global (SG).

Diferentes factores como la edad de la paciente en el momento del diagnóstico inicial, el tipo de VP, el primer subtipo de CM, el tratamiento sistémico adyuvante recibido, la presencia o ausencia de cáncer de ovario, pueden influir en el grado de beneficio que cada paciente en particular obtenga de las distintas estrategias de reducción de riesgo.⁹

OBJETIVO

Este trabajo tiene como principal objetivo evaluar incidencia de nuevo tumor primario y SG en pacientes con VP de genes asociados a CM, diferenciando según abordaje quirúrgico conservador versus mastectomía reductora de riesgo (MRR).

Secundariamente, estimar el impacto según el tipo de VP encontrada, discriminando entre aquellas de alta penetrancia y moderada penetrancia; y analizar la implicancia de edad, subtipo tumoral y tratamientos asociados.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, analítico observacional, tomando la base de datos institucional como principal herramienta de análisis. Se incluyeron pacientes evaluadas en el consultorio de asesoramiento genético del Centro de Mastología de Rosario (CEMA), que cumplieran criterios de testeo según estándares nacionales (Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar. Instituto Nacional del Cáncer).¹⁰ Tabla 1.

Tabla 1. Pautas de sospecha e Indicaciones de derivación a AGO*.

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 ashkenazi, 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 antes de los 60 años
Específicas de Síndrome (asociadas a otros tumores)
• Familias con CM y cáncer de ovario o carcinoma de trompa o carcinoma peritoneal primario independientemente de la edad de aparición
• Familias con CM, cáncer de endometrio y/o carcinoma tiroideo
• Familias con CM y tumores pediátricos como por ej. Sarcomas, leucemias y tumores del sistema nervioso central
• Familias con CM y afección gastrointestinal como por ej. Pólipos hamartomatosos, cáncer gástrico difuso, cáncer de colon, etc.

*: Asesoramiento Genético Oncológico

** : Cáncer de mama

Fuente: Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar. Instituto Nacional del Cáncer.¹⁰

Se evaluaron un total de 1252 pacientes entre enero de 2015 y enero de 2023, de las cuales 816 cumplían con criterios de testeo, por lo que se procedió a solicitar estudio molecular. Se realizaron 491 test (60%). Se obtuvo resultado positivo en 122 pacientes. Los estudios moleculares disponibles variaron a lo largo del tiempo, desde panel para BRCA 1/2 hasta paneles multigenéticos. Los genes a analizar variaron de acuerdo al fenotipo clínico, no se solicitaron paneles pre-armados según estándares comerciales.

Criterios de inclusión: sexo femenino, resultado positivo (P) de test genético, carcinoma invasor de mama estadios I a III.

Criterios de exclusión: sexo masculino, variantes de significado incierto en genes relacionados a cáncer de mama, pacientes sanas portadoras de VP, carcinomas in situ, estadios IV de inicio, cáncer bilateral sincrónico, pacientes sometidas a mastectomía unilateral.

Los resultados de los test genéticos realizados fueron clasificados como positivo (P), negativo (N) o variante de significado incierto (VUS).

Se clasificaron como genes de alto riesgo *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* y *STK11*; dentro de los de riesgo moderado se incluyeron; *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D* y *BARD1*.

De aquellas pacientes con resultado P (n=122), se excluyeron 20 por falta de datos/seguimiento, 14 pacientes sanas, 2 hombres y 2 pacientes estadio IV al diagnóstico. El grupo de estudio quedó constituido por 84 mujeres con CM asociado a VP relacionadas con cánceres de

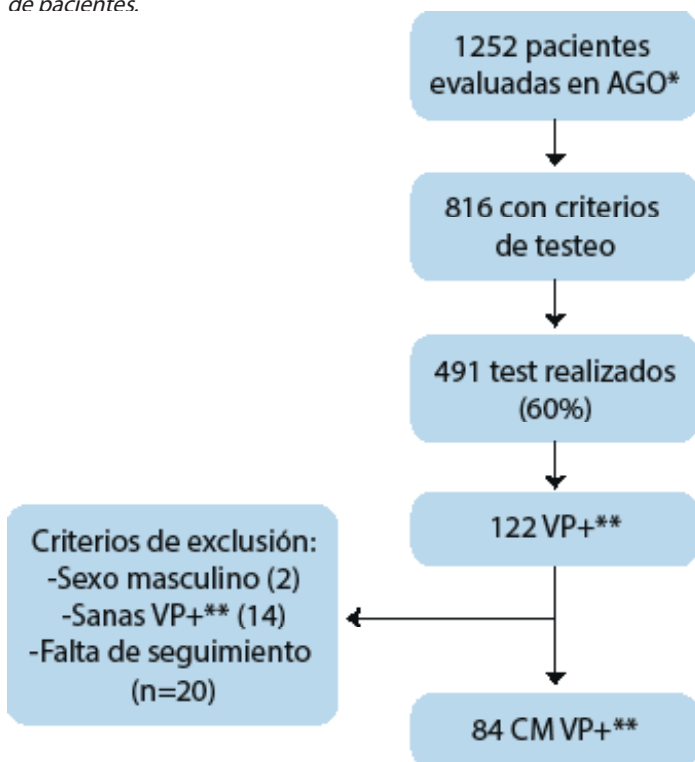
mama hereditarios (Figura 1). Se analizaron las siguientes variables: edad al momento de diagnóstico del cáncer, tipo histológico, grado nuclear (GN), tamaño tumoral, estatus axilar, inmunofenotipo y tratamientos adyuvantes realizados (radioterapia, quimioterapia, inhibidores de PARP).

Se identificaron aquellas pacientes que realizaron MRR y las que optaron por CC y se analizó en estos dos grupos, incidencia de nuevos primarios y SG.

Solo se incluyeron cánceres contralaterales invasores. Los cánceres contralaterales se asumieron como nuevos primarios y no como metástasis del primer evento. Los eventos ipsilaterales se definieron como segundo primario si pasaron más de 5 años del diagnóstico inicial; mientras que los eventos que se presentaron antes de este tiempo se consideraron recaídas locales.

Las pacientes incluidas dentro del grupo de mastectomía se definieron como aquellas que realizaron la cirugía de manera inicial o bien quienes lo hicieron como segundo paso quirúrgico al obtener el resultado del test genético, dentro del primer año del diagnóstico inicial.

Figura 1. Resumen selección de pacientes.



*: Asesoramiento Genético Oncológico

** : Variante patogénica positiva

Análisis Estadístico

Las variables de distribución gaussiana se describieron como media y desvío estándar y utilizando mediana e intervalo intercuartilo (25-75%) para aquellas variables de distribución no normal. Los grupos se compararon utilizando los test de Mann Whitney para variables continuas y de Fisher para las variables no continuas. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier y el test log rank para evaluar las diferencias entre las curvas. Se utilizó el software spss para el análisis.

Tabla 2. Variantes patogénicas detectadas.

Tipo de Gen	Frecuencia	Porcentaje
BRCA1	32	38%
BRCA2	31	37%
PALB2	9	11%
CHEK2	4	5%
BRCA1 y BRCA 2	2	2%
ATM	4	5%
RAD51D	1	1%
TP53	1	1%
Total	84	100%

RESULTADOS

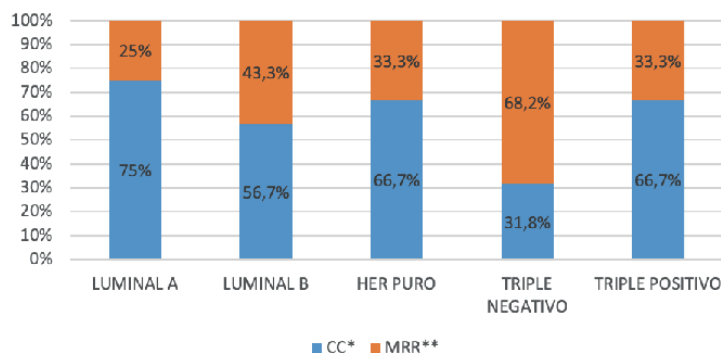
La edad promedio ($\pm$ DE) de las pacientes fue de 41 años ($\pm$ 10 años).

A la mayoría de las mujeres (67%) se las estudió mediante paneles multigénicos, mientras que en las restantes se solicitó panel BRCA1/2.

De las pacientes testeadas VP+, la mayoría se encontraron en BRCA1 y 2 (75%), seguido de PALB2, ATM y CHEK2. Tabla 2.

Del total de portadoras de VP, el 45% optó por un manejo quirúrgico conservador, en tanto, el 55% restante se realizó MRR.

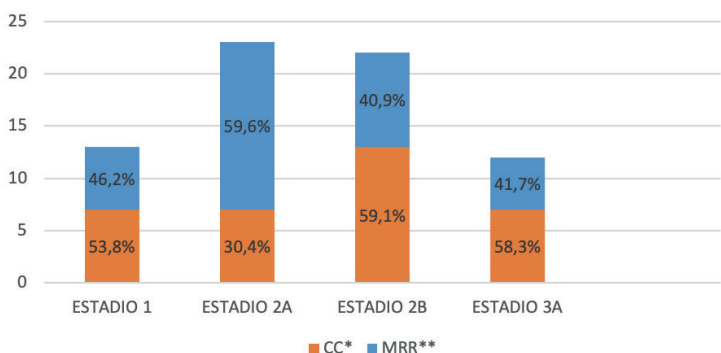
Figura 2. Subtipos histológicos.



*: Cirugía conservadora

**: Mastectomía reductora de riesgo

Figura 3. Estadios tumorales.



*: Cirugía conservadora

**: Mastectomía reductora de riesgo

El 100% de las pacientes que realizaron mastectomía se reconstruyeron de forma inmediata, o bien, diferida.

El seguimiento medio en el grupo de CC fue de 5,5 años y en el grupo de MRR de 5,8 años; las características de ambos grupos se detallan en la Tabla 3.

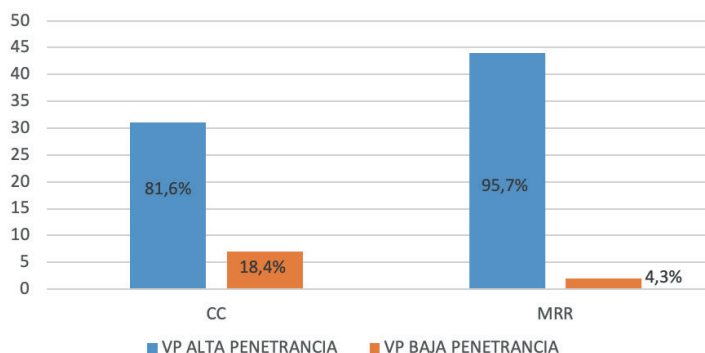
La edad media de las pacientes que optaron por MRR con respecto al grupo de CC fue ligeramente menor ($39 \pm 8,35$ vs $44,3 \pm 11,23$, $p < 0,05$)

Dentro del conjunto de mujeres tratadas mediante CC, el 45% presentaron un subtipo luminal B ($n=17$) y el 37% triple negativo ($n=14$); mientras que en las pacientes que recibieron MRR, el subtipo predominante (65%) fue triple negativo, seguido de tumores luminales B (28%). Figura 2.

El análisis por tamaño tumoral de ambos grupos no presentó diferencias estadísticamente significativas.

La distribución por estadios fue similar y, si bien se observó un mayor porcentaje de pacientes con compromiso axilar en el grupo de CC con respecto al grupo de pacientes con MRR, este no resultó significativo (42% vs 31%; $p=0,35$). Figura 3.

Figura 4. Tipo de VP.



Al comparar las VP encontradas, en ambos grupos predominaron los genes de alta penetrancia, no habiendo diferencias estadísticamente significativas. Figura 4.

Tabla 3. Características de las pacientes que realizaron CC y MRR.

	Total	Grupo CC*, No.(%)	Grupo MRR**, No. (%)	P
N	84	38	46	
Edad media, SD	41,39 ± 10,05	44,3 ± 11,23	39 ± 8,35	0,03s
Edad				
<30	7 (8,3)	2 (5,3)	5 (10,9)	
30-39	37 (44,1)	14 (36,8)	23 (50)	
40-49	17 (20,3)	7 (18,4)	10 (21,7)	
50-59	21 (25)	14 (36,8)	7 (15,2)	
60-69	1 (1,19)	0 (0)	1 (2,2)	
70-79	1 (1,19)	1 (2,7)	0 (0)	
Subtipo				0,08ns
Luminal A	4 (4,76)	3 (7,9)	1 (2,2)	
Luminal B	30 (35,7)	17 (44,7)	13 (28,2)	
HER	3 (3,57)	2 (5,3)	1 (2,2)	
Triple negativo	44 (52,4)	14 (36,8)	30 (65,2)	
Triple positivo	3 (3,57)	2 (5,3)	1 (2,2)	
Penetrancia				0,07ns
Alta	75 (89,3)	31 (81,6)	44 (95,7)	
Baja	9 (10,7)	7 (18,4)	2 (4,3)	
Grado histológico				0,2ns
N	72	34	38	
Grado 1	4	2	2	
Grado 2	41	23	18	
Grado 3	27	9	18	
Estatus axilar				0,35ns
N	75	35	40	
Negativo	45 (60)	19 (54,3)	26 (65)	
Positivo	30 (40)	16 (45,7)	14 (35)	

Estadio				
N	70	34	36	
Estadio I	13 (18,6)	7 (20,5)	6 (16,7)	
Estadio IIA	23 (32,9)	7 (20,5)	16 (44,4)	
Estadio IIB	22 (31,4)	13 (38,2)	9 (25)	
Estadio IIIA	12 (17,2)	7 (20,6)	5 (13,9)	
Tamaño tumoral	32 ± 17,26	30,9 ± 17,96	33 ± 16,79	0,39ns
N	69	33	36	
Tiempo de seguimiento (meses)	68,46 ± 55,31	66,6 ± 68,09	70 ± 42,03	0,21ns
N	82	38	44	

*: Cirugía conservadora

**: Mastectomía reductora de riesgo

En cuanto a los tratamientos realizados, el uso de quimioterapia fue mayor en el grupo de MRR (89,1 vs 68,4%, $p < 0,05$). El 50% de las pacientes con MRR recibieron radioterapia post mastectomía. Respecto de los inhibidores de la PARP (IPARP), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tabla 4.

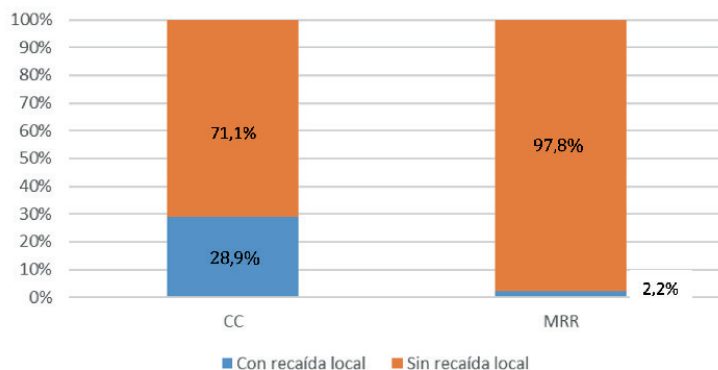
Tabla 4. Tratamientos realizados en el grupo CC y MRR.

	Total	Grupo CC*, No. (%)	Grupo MRR**, No. (%)	P
N	84	38	46	
Radioterapia				<0,01s
Si	61 (72,6)	38 (100)	23 (50)	
No	23 (27,4)	0 (0)	23 (50)	
Quimioterapia				0,019s
Si	67 (79,8)	26 (68,4)	41 (89,1)	
No	17 (20,2)	12 (31,6)	5 (10,9)	
IPARP				0,521ns
Si	12 (14,3)	4 (13,3)	8 (19)	
No	60 (71,4)	26 (88,7)	34 (81)	
Estadio				0,18ns
N	70	34	36	
Estadio I	13 (18,6)	7 (20,5)	6 (16,7)	
Estadio IIA	23 (32,9)	7 (20,5)	16 (44,4)	
Estadio IIB	22 (31,4)	13 (38,2)	9 (25)	
Estadio IIIA	12 (17,2)	7 (20,6)	5 (13,9)	
Tamaño tumoral	32 ± 17,26	30,9 ± 17,96	33 ± 16,79	0,39ns
N	69	33	36	
Tiempo de seguimiento (meses)	68,46 ± 55,31	66,6 ± 68,09	70 ± 42,03	0,21ns
N	82	38	44	

*: Cirugía conservadora

**: Mastectomía reductora de riesgo

Figura 5. Recaída local.



*: Cirugía conservadora

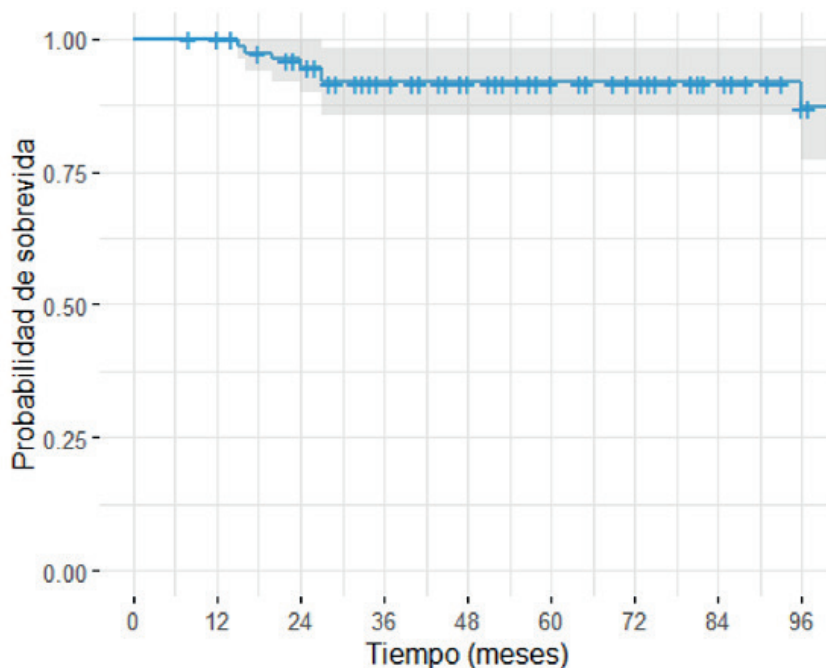
**:: Mastectomía reductora de riesgo

En el grupo de pacientes con CC, 11 pacientes presentaron una recaída local, y en el grupo de MRR 1 paciente, lo que representa una incidencia del 13,09% y 1,19% respectivamente. Figura 5.

El 26,3% de las mujeres que recibieron CC desarrollaron un nuevo tumor primario, lo que se traduce en una incidencia de 11,9% durante un seguimiento medio de 5,5 años. No se registraron eventos de nuevos tumores primarios en el grupo de pacientes con MRR.

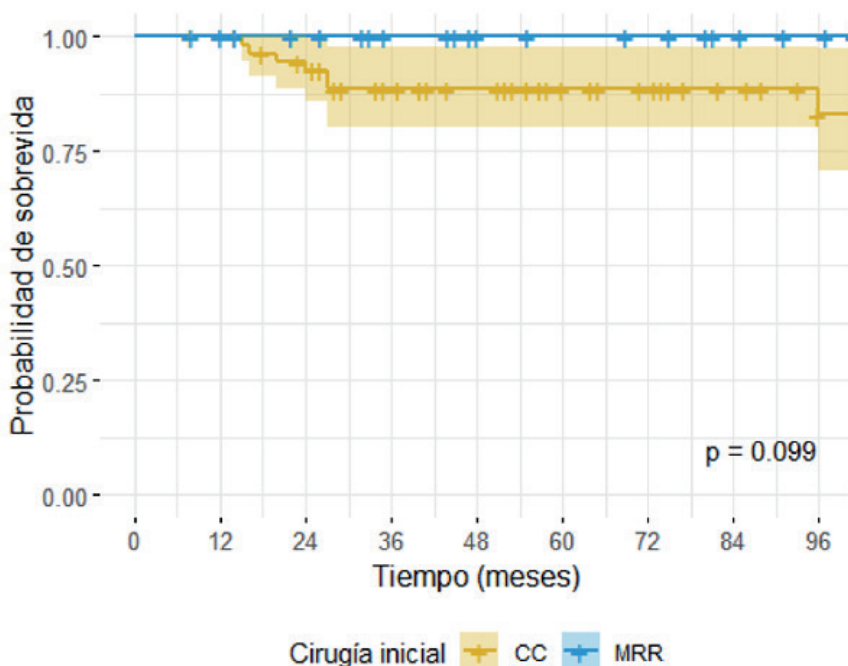
La probabilidad de sobrevida estimada a los 5 años para toda la cohorte de pacientes fue 0.918 (IC 95%: [0.857; 0.983]) y a los 8 años fue 0.872 (IC 95%: [0.772; 0.985]). Figura 6

Figura 6. Curva Kaplan Meier de supervivencia global.



Durante el seguimiento, fallecieron 7 pacientes. Todas ellas pertenecientes al grupo de CC. La probabilidad de sobrevida estimada a los 5 años para las pacientes con CC fue 0.886 (IC 95%: [0.804; 0.976]). Sin embargo, las diferencias en la sobrevida global entre los dos grupos no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.099$). Figura 7.

Figura 7. Curva Kaplan Meier de supervivencia global.



CC: Cirugía conservadora

MRR: Mastectomía reductora de riesgo

Tabla 5. Tipo de VP y supervivencia.

Vive	Penetrancia		Total
	Alta	Moderada	
Sí	67	9	76
%	88,2%	11,8%	100%
No	7	0	7
%	100,0%	0,0%	100%
Total	74	9	83
%	89,2%	10,8%	100%

Tabla 6. SOOF y supervivencia.

SOOF	Vive		Total
	Sobrevive	Fallece	
Sí	38	3	41
%	92,7%	7,3%	100%
No	34	4	38
%	89,5%	10,5%	100%
Total	72	7	79
%	91,1%	8,9%	100%

De las que fallecieron ($n=7$), todas presentaron VP en genes de alta penetrancia ($n=7$). Debido a que no hay ninguna paciente que tenga VP en genes de moderada penetrancia y que haya fallecido, no es posible hacer un análisis para evaluar si hay asociación entre el tipo de penetrancia y supervivencia. Tabla IV.

Del total de mujeres con VP en genes de alta penetrancia para cáncer de mama y ovario, 41 mujeres realizaron salpingooforectomía (SOOF) reductora de riesgo, 38 no lo han hecho y de 4 no se conoce el dato. Al analizar si esto tiene algún efecto en la supervivencia, observamos que la mortalidad dentro de las pacientes que se sometieron a SOOF fue del 7% ($n=3$), mientras que en las que no lo hicieron alcanzó el 11% ($n=4$). Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,9137$). Tabla V.

Haciendo un subanálisis de mortalidad según status menopáusico, el 57,2% ($n=4$) de las pacientes que fallecieron eran premenopáusicas al momento del diagnóstico. De ellas solo una realizó salpingooforectomía profiláctica (33,3%), mientras que las 3 restantes no lo hicieron (75%).

DISCUSIÓN

En este trabajo retrospectivo de mujeres portadoras de variantes patogénicas en genes asociados a riesgo de cáncer de mama ovario y cáncer de mama, reportamos una mayor incidencia de nuevos tumores primarios en mujeres tratadas con CC en contraposición con las que optaron por MRR.

En cuanto al análisis de supervivencia, en nuestra serie no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

La incidencia de recaída local fue superior en las mujeres que optaron por cirugía conservadora.

A la fecha, se consideran de alta penetrancia a las VP en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, así como también a aquellos relacionados a síndromes como Li Fraumeni (*TP53*), de Cowden (*PTEN*), y cáncer gástrico y lobular de mama (*CDH1*). En nuestra serie, el 87% de las pacientes presentaron una VP en algunos de estos genes (*BRCA1* y 2, *PALB2* y *TP53*).

Al evaluar el tipo de VP detectada y su impacto en mortalidad, encontramos que no hubo pacientes fallecidas portadoras de mutaciones en genes de moderada penetrancia, por lo que no fue posible realizar un análisis estadístico respecto al efecto de esta variable en sobrevida.

La MRR es más frecuente en pacientes jóvenes portadoras de VP+, como se demuestra en este análisis en el que se identificó que la edad media del grupo de mujeres que realizaron cirugía bilateral fue menor respecto a quienes prefirieron un manejo conservador.

En nuestro trabajo encontramos que en el grupo de mujeres tratadas con MRR predominó el subtipo molecular triple negativo, mientras que en las pacientes que recibieron CC el inmunofenotipo más común fue luminal B. Si bien esta relación no fue estadísticamente significativa podría mostrar una tendencia a inclinarse hacia tratamientos localmente más agresivos ante tumores que biológicamente son considerados de peor pronóstico.

Respecto a los tratamientos asociados, evidenciamos que el uso de quimioterapia fue significativamente mayor en las pacientes que realizaron MRR. La inclusión de IPARP en los esquemas de adyuvancia fue menor al 20% en ambos grupos, con lo cual no es posible establecer relación alguna entre estos fármacos e impacto en sobrevida.

En nuestra serie, vimos una tendencia hacia una disminución en la mortalidad en las pacientes que realizaron SOOF una vez diagnosticadas con cáncer de mama, aunque la misma no fue estadísticamente significativa probablemente debido al bajo número de pacientes.

Varios estudios ponen de manifiesto que ser portador de una variante patogénica en genes de alta penetrancia aumenta considerablemente el riesgo de un segundo evento mamario. Metcalfe y col encontraron que el desarrollo de nuevos tumores primarios es mayor en pacientes que realizan cirugía conservadora de mama, alcanzando una incidencia del 11,5% en un período de seguimiento ligeramente superior al nuestro; asimismo, este grupo de trabajo, tampoco logró demostrar ventajas en supervivencia dependientes del manejo quirúrgico elegido.¹¹

Valachis y col, en su metaanálisis también evidenciaron que el riesgo de cáncer contralateral fue significativamente mayor en portadoras de mutaciones en BRCA1/2.¹²

El debate acerca de cuál es el mejor abordaje, desde el punto de local, en pacientes portadoras de VP+ es materia de discusión desde hace décadas, sin embargo, hasta el momento la evidencia es robusta a la hora de afirmar que la cirugía conservadora y la mastectomía reductora de riesgo brindan iguales tasas de supervivencia. Davey y col, demostraron que el riesgo de mortalidad fue equivalente para los grupos de cirugía conservadora y mastectomía, sin aumento del riesgo de mortalidad después de 5, 10 o 15 años.¹³ Por su parte, el metaanálisis de Wang, que incluyó un total de 1254 pacientes fue concordante al no mostrar diferencias en la mortalidad cáncer de mama específica ni en supervivencia global entre las pacientes con CC y MRR.¹⁴

Sarah Shubeck describió en una serie de 395 pacientes portadoras de mutación BRCA, una incidencia de recaída locorregional del 3,7% a 5 años y del 6,3% a 10 años en el grupo de mujeres con mastectomía bilateral;¹⁵ mientras que Webster en 114 portadoras de mutación BRCA tratadas con mastectomía conservadora de piel y pezón, encontró una tasa de recurrencia locorregional fuera del complejo areola pezón del 2,6% tras un seguimiento de 70 meses.¹⁶ Ambos resultados evidencian tasas de recurrencia local en pacientes con MRR que superan el 1,19 % de nuestra cohorte. En ninguno de los casos se tradujo en mayor mortalidad, debido a que, al igual que en las no portadoras de VP, la respuesta al tratamiento de la recurrencia locorregional varía según las características clínico patológicas del tumor y las terapias adyuvantes utilizadas.^{17,18} En este sentido, en nuestro estudio las pacientes del grupo de CC realizaron menos frecuente-

mente quimioterapia, lo que podría estar en relación a la mayor incidencia de recaídas locales encontradas.

El impacto en mortalidad consecuente a presentar cáncer de mama asociado a VP+, está relacionado fundamentalmente con el hecho de desarrollar un carcinoma contralateral. Este riesgo está bien definido para las pacientes que presentan mutaciones en genes de alta penetrancia - estimándose en 40% para *BRCA1* y 30% para *BRCA2*-, pero no así para aquellas con alteraciones de moderada penetrancia. Weischer publicó un riesgo relativo para carcinoma contralateral del 2,77 en portadoras de VP+ en CHEK2, aunque con un seguimiento limitado.¹⁹ Yadav y col, reportaron que las portadoras de VP+ en *BRCA1*, *BRCA2* y CHEK2 con CM presentaron un riesgo significativamente elevado de cáncer de mama contralateral, mientras que en PALB2 solo las pacientes con CM receptor estrogénico negativo presentaron un riesgo elevado. Por el contrario, las portadoras de VP+ en ATM no presentaron mayor riesgo.²⁰

Tung, en las guías de manejo del cáncer de mama hereditario, sugiere que la edad de la paciente es un factor clave a tener en cuenta a la hora de definir el manejo quirúrgico, debido a que se comporta como el predictor más fuerte de riesgo de desarrollo de nuevos eventos.²¹ Al igual que en nuestra serie, Metcalf también reportó que las mujeres con cirugía bilateral eran en promedio más jóvenes que las del grupo de cirugía conservadora.

Distintos estudios han demostrado la efectividad de la salpingo-forectomía de reducción de riesgo en mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama portadoras de VP, particularmente aquellas con mutación en el gen *BRCA1* y receptor estrogénico negativo, tal como fue demostrado por Metcalfe y col en una cohorte de más de 600 pacientes seguidas durante dos décadas.²²⁻²⁵

Desde hace años, está establecido que el abordaje conservador seguido de radioterapia local, presenta iguales tasas de sobrevida que la mastectomía, por lo cual es el procedimiento de elección como tratamiento local/regional.²⁶⁻²⁹

Sin embargo, la integración del asesoramiento genético oncológico seguido del testeo molecular en la atención de las pacientes con CM, nos permite identificar mujeres con mayor riesgo que la media de presentar nuevos eventos luego del cáncer primario. Es en este escenario donde el manejo local conservador es cuestionado, planteando la mastectomía reductora de riesgo como una alternativa. El uso de terapias adyuvantes disminuye la incidencia de nuevos primarios

aun en presencia de alteraciones genéticas, aunque no a los valores que se consiguen con cirugías de reducción de riesgo.³⁰

Sabemos que presentar un segundo evento, duplica el riesgo de morir por cáncer de mama.¹¹

Podría cuestionarse si es necesario un tiempo de seguimiento más prolongado para poder observar diferencias en esta variable, ya que la mortalidad cáncer específica está relacionada con el desarrollo de un segundo tumor, evento que puede presentarse con mayor frecuencia en la segunda década de seguimiento, como mostró Kelly Metcalfe en una cohorte de 390 mujeres que siguió por 20 años, con un 55% de nuevos eventos en la segunda década dentro de las pacientes fallecidas.³¹

Al momento de definir junto con la paciente el tratamiento local, deberemos discutir y diferenciar riesgo de segundos eventos mamarios y riesgo de enfermedad sistémica, considerando otros factores como pueden ser la edad, las morbilidades de la paciente, el estadio de la enfermedad, las preferencias de la mujer y el impacto que podría significar en cada paciente desarrollar un nuevo evento.

También se debe contemplar cual es la variante patogénica en juego, debido a que la mayoría de las recomendaciones actuales son dirigidas a genes de alta penetrancia -fundamentalmente *BRCA1*-, no estando tan claro que se puedan extrapolar al resto de los genes.

Por otra parte, actualmente sabemos que las VP en estos genes de alto riesgo, no solo indican mayor susceptibilidad a enfermarse, sino que además actúan como blancos o terapéuticos, ya que los IPARP han demostrado utilidad tanto en enfermedad temprana como avanzada. El estudio OlympiA,³² demostró una mejora tanto estadística como clínicamente significativa en la supervivencia global tras un año de olaparib adyuvante en comparación con el placebo -reducción de un 32% el riesgo de muerte-. OlympiAD,³³ por su parte, mostraron ventajas en el contexto de enfermedad metastásica. Este beneficio no pudo demostrarse en nuestra cohorte, ya que el uso de estos fármacos fue menor al 20% en ambos grupos, posiblemente debido a su reciente introducción en la práctica clínica y las limitantes que se encuentran en el acceso de parte de los financiadores de salud.

Aún quedan varias preguntas por responder, entre ellas, si estos resultados se sostendrán en series con mayor seguimiento, cuál será el impacto de los IPARP como blanco terapéutico una vez que su uso se extienda y cuál es el beneficio real de la salpingooforectomía profiláctica.

El rol mastólogo junto con el asesor genético y todo el equipo interdisciplinario que constituye la Unidad de Mastología, es clave para encuadrar a la paciente en la noción de riesgo individual y las opciones terapéuticas disponibles, de manera que la toma de decisiones sea conjunta, informada y no sustentada en miedos o expectativas de mejoras en la sobrevida, que por el momento no se han podido demostrar.

CONCLUSIÓN

En nuestro trabajo la mastectomía reductora de riesgo no demostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sobrevida global al compararse con el manejo quirúrgico conservador.

No se pudo estimar el impacto entre genes de alta o moderada penetrancia y sobrevida en nuestra casuística debido al tamaño de la muestra. Sería interesante en un segundo tiempo, con más años de seguimiento y mayor número de pacientes volver a analizar esta variable.

La mastectomía reductora de riesgo es una estrategia eficaz para disminuir la incidencia de nuevo tumor primario ipsi y/o contralateral en mujeres con factor de riesgo genético demostrado mediante estudio moleculares.

La estrategia quirúrgica con la que se aborde a la paciente con cáncer de mama, portadora de una variante patogénica, no modifica la sobrevida global.

Es por esto que la mastectomía reductora de riesgo en estas pacientes se debe presentar como una opción de prevención de un segundo evento mamario y no como una recomendación terapéutica, ya que la evidencia actual no nos avala a hacerlo.

La cirugía conservadora seguida de radioterapia es una estrategia de manejo adecuada aun en presencia de variantes patogénicas.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2021; 71(3):209-49. ◀
2. Edaily S, Abdel-Razeq H. Management strategies of breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 pathogenic germline variants. *Onco Targets Ther.* 2022; 15:815-26. ◀
3. Metcalfe K, Lynch H, Ghadirian P, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(1):287-296. ◀
4. Pierce L, Phillips K, Griffith K, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):389-398. ◀
5. Pierce L, Levin A, Rebbeck T, et al. Ten-Year Multi-Institutional Results of Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy in -Associated Stage I/II Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 01;24(16):2437-2443. ◀
6. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espín J, Sánchez MJ. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014; 23(6):721-742. ◀
7. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. Olympiad final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(4):558-66. ◀
8. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, 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; 31(11):1526-35. ◀
9. Wong S.M, Apostolova C, Eisenberg E, Foulkes W.D. Counselling Framework for Germline BRCA1/2 and PALB2 Carriers Considering Risk-Reducing Mastectomy. *Curr. Oncol.* 2024; 31, 350-365. ◀
10. Nuñez L, Pesce V. Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar INC 2017. ◀
11. Metcalfe K, Lubinsky J, Soukupova J, et al. Surgical Treatment of Women with Breast Cancer and a BRCA1 Mutation: An International Analysis of the Impact of Bilateral Mastectomy on Survival. *Cancer Res* 2024; 84 (9_Supplement): GS02-04. ◀ ◀
12. Valachis A, Nearchou A, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1703-13. ◀
13. Davey M.G, Davey C.M, Ryan É.J, Lowery A.J, Kerin, M.J. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers-A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021; 56, 26-34. ◀
14. Wang C, Lin Y, Zhu, H, et al. Breast-conserving therapy for breast cancer with BRCA mutations: A meta-analysis. *Breast Cancer* 2022; 29, 314-323. ◀
15. Shubeck S, Sevilimedu V, Berger E, Robson M, Heerdt A, Pilewskie M. Comparison of Outcomes Between BRCA Pathogenic Variant Carriers Undergoing Breast-Conserving Surgery Versus Mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(8): 4706-4713. ◀
16. Webster, A.J, Shanno J.N, Santa Cruz H.S, et al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer in BRCA Gene Mutation Carriers: Outcomes at 70 Months Median Follow-Up. *Ann. Surg. Oncol.* 2023; 30, 3215-3222. ◀
17. Taghian A, Jeong J.H, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: Results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22, 4247-4254. ◀
18. Mamounas E.P, Anderson S.J, Dignam, J.J, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30, 3960-3966. ◀
19. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, et al. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(35): 4308-4316. ◀

20. Yadav S, Boddicker N, Na J, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1703-13. ◀
21. Tung N, Boughey J, Pierce L, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:2080-2106. ◀
22. Metcalfe K, Lynch H.T, Foulkes W.D, et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):306-13. ◀
23. Domchek S.M, Friebel T.M, Singer C.F, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA Oncol* 2010; 304:967-75. ◀
24. Goodwin P.J, Phillips K.A, West D.W, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international prospective breast cancer family registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30:19-26. ◀
25. Lostumbo L, Carbine N.E, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;11:CD002748. ◀
26. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G. Tratamiento conservador del cáncer de mama, evaluación de los resultados en 1.306 casos. *Rev. Argent. Mastol.* 2004; 23(78): 69-93. ◀
27. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10 year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-16. ◀
28. Anderson S.J, Wapnir I, Dignam J.J, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2466-73. ◀
29. Zumsteg Z.S, Morrow M, Arnold B, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20: 3469-76. ◀
30. Metcalfe K, Lynch H, Ghadirian P, et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers *J Clin Oncol* 2004; 15:22(12):2328-35. ◀
31. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014; 348: g226. ◀
32. Geyer C, Garber J, Gelber R, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022; 33(12): 1250-1268. ◀
33. Robson M, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 30: 558-566, 2019 ◀

DEBATE

Dr. Terrier: Muy bien, bueno, también abrimos la discusión del trabajo de la doctora Latuada.

Dra. Azar: Felicitaciones por tu trabajo. Un concepto que por ahí quedó medio confuso al final, mastectomía de reducción de riesgo llamamos a la mastectomía en una paciente BRCA mutada o con alguna mutación, pero sana. Cuando vos haces una mastectomía en una paciente con una mutación genética, pero con cáncer, no la llamamos mastectomía de reducción de riesgo. En todo caso, sería la contralateral. Haciendo referencia de la mama con el cáncer.

Dr. Terrier: Esa es la terapéutica que a lo mejor está indicada por la mutación, pues podría ser candidata a una cirugía conservadora.

Dr. Cogorno: Felicitaciones por el trabajo. Es un desafío importante para nosotros aconsejar a este grupo de pacientes y sugerirle la mejor decisión quirúrgica. A veces no es tan fácil porque nosotros también tenemos dudas y me parece que nuestro planteo, si es de la duda, por ahí no ayuda. Pero como referiste bien el trabajo de Kelly Metcalfe, ella comparó mastectomía bilateral, mastectomía unilateral y cirugía conservadora y ahí en la curva verde, vos lo mostraste, se vio bien que las pacientes con mastectomía unilateral fueron las que peor anduvieron. Indudablemente, tuvieron un grupo de tumores muy agresivos que no respondieron bien al tratamiento, hicieron mastectomía unilateral y anduvieron peor. Así que está avalado hacer cirugías conservadoras perfectamente. Por otro lado, con el trabajo de Lambertini, es importante la edad. Me parece que eso nos ayuda también ver qué edad tiene la paciente para sugerirle lo mejor. Así que, me pareció excelente el trabajo.

Dr. Terrier: Creo que los números son, para nuestro medio, importantísimos. La cantidad de tests y de pacientes estudiados. Los conceptos son siempre los mismos, creo que Lambertini un poco revolucionó bastante lo que hasta ahora se venía más, no digo en contra, pero no se consideraba tan

necesaria la mastectomía. Lambertini en pacientes, como dice el doctor Cogorno, menores de 40 años, plantea otra cosa, es lo último. Pero eso es muy reciente. Seguramente, creo que vos lo dijiste, la mayoría de este trabajo es hecho previo a la publicación de Lambertini.

Dra. Latuada: Sí, el trabajo se finalizó en el 2024, la publicación es de este año. Creo que lo que dice Lambertini de este grupo de pacientes menores de 40 años tiene que ver fundamentalmente con los años por delante y el tiempo que tiene la paciente a hacer un nuevo primario, que no es lo mismo que en pacientes mayores.

Dr. Terrier: Más allá de lo que dice, demuestra que hay diferencias en sobrevida, que hasta ahora no las había. Sí, por supuesto, en segundos primarios y en tumores contralaterales, pero hasta el momento no había diferencias en sobrevida. ¿Algún otro comentario del público? Bueno, muy bien, muchas gracias.