

1ª JORNADA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA CON ATENCION PRIMARIA

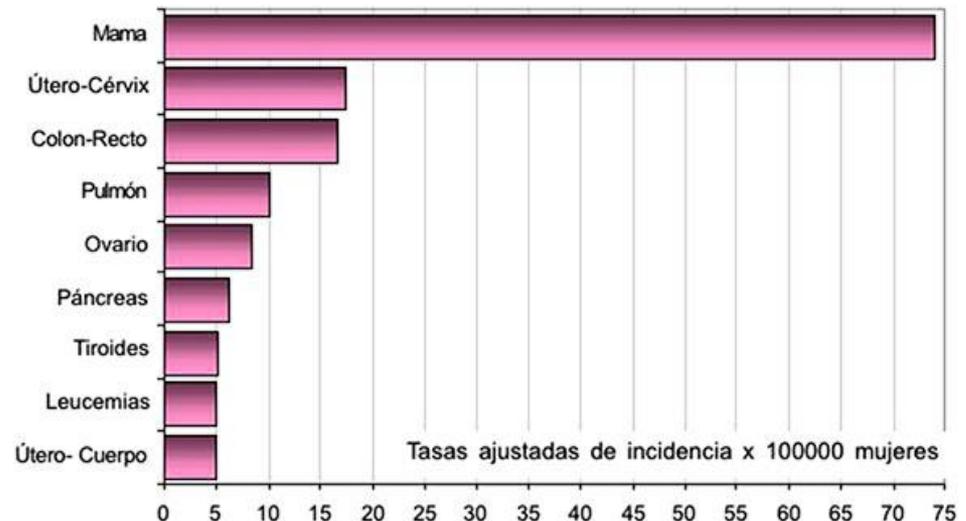
MANEJO DE PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA



Dra. MARÍA NUÑO DOMÍNGUEZ
UNIDAD DE MAMA HGV
23 NOVIEMBRE 2016

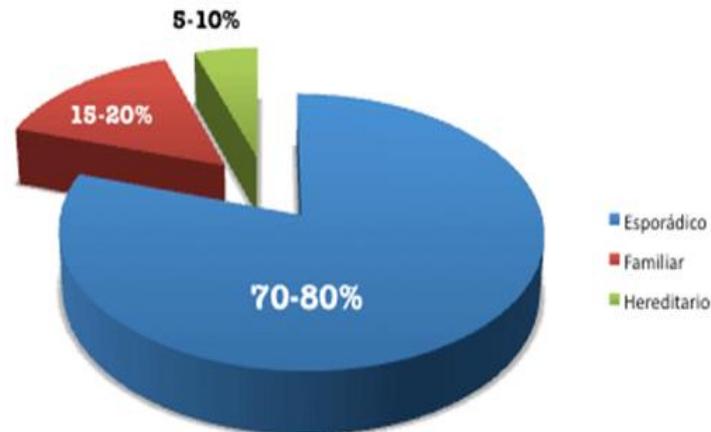
Introducción

- El cáncer de mama es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer de las mujeres de todo el mundo
- En España, se diagnostican actualmente más de 25.000 casos al año
- 1/8 mujeres padecerán cáncer de mama a lo largo de su vida



Introducción

- Hoy en día se ha demostrado que la mayoría de los cánceres se desarrollan sobre una base de mutaciones en ciertos genes
 - ✓ Mutaciones esporádicas, somáticas y no hereditarias (70%)
 - ✓ Agregación familiar genéticamente inespecífica (15-20%)
 - ✓ Mutaciones germinales hereditarias (5-10%)



Factores de riesgo de cáncer de mama

- Se han descrito una serie de factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama
 - ✓ No modificables
 - ✓ Modificables
 - ✓ Riesgo no demostrado/controvertido
- Aunque individualmente los diferentes factores varían poco el riesgo, son factores no excluyentes y pueden actuar de forma sinérgica

Factores de riesgo de cáncer de mama

- Sexo, raza y edad
- Historia familiar/genéticos
- Antecedentes personales de cáncer de mama
- Afectación benigna proliferativa mamaria
- Reproductivo/Hormonal
- Densidad mamográfica
- Irradiación mamaria (dosis terapéuticas)
- Otros: Sobrepeso, sedentarismo, dieta calórica y consumo de alcohol, tabaco, factores ambientales

Grupos de Riesgo

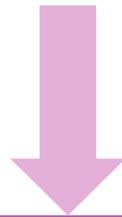
- El cáncer de mama es considerado en la actualidad una entidad multifactorial donde herencia, ambiente y hábitos de vida interaccionan sobre individuos con grados variables de susceptibilidad y esto hace que existan diferentes estratos de riesgo en una misma población
- Diferentes modelos para calcular el riesgo
 - Pacientes/familias con **alto riesgo** (20-25% o >)
 - Pacientes/familias con **riesgo intermedio** (15-20%)
 - Pacientes/familias con **bajo riesgo** (<15%,similar población general)



Cribado específico con técnicas y periodicidad adecuadas

Bajo riesgo (<15%)

- Riesgo equivalente al de la población general
- Estrategias de prevención aplicadas a la población general, según las recomendaciones locales vigentes



MX bianual entre los 50-69 años

Riesgo intermedio (15-20%)

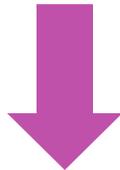
- **Antecedentes personales:**
 - Cáncer de mama previo
 - Mama densa en la mamografía
 - Diagnóstico previo de Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS), Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA) e Hiperplasia Ductal Atípica (HDA)
- **Antecedentes familiares:**
 - **2 familiares** con cáncer de mama **de primer o segundo grado** diagnosticados de Ca mama entre los **50-60 años**
 - **Un familiar de primer grado** con Ca mama entre **30-50 años** sin otra historia familiar de Ca de mama
 - **Un familiar de primer grado** con Ca mama **bilateral >40 años** sin otra historia familiar de Ca de mama



MX anual (+ ECO si la mama es densa)

Alto riesgo (20-25% o >)

- BRCA1 y BRCA 2
- Familiares de primer grado de portadores de la mutación BRCA sin test
- Síndromes: Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, o familiares de 1er grado
- Mujeres con riesgo de 20-25% (o mayor) definido por el test BRCAPRO (u otros test), que dependen en gran medida de los antecedentes familiares
- Exposición a radiación a edad < 30 años
- Combinación de los anteriores



- RM anual en mujeres de 25-30 años
- RM + MX anual en mujeres de más de 30 años

Adelanto del comienzo de cribado

- BRCA 1 y 2 y sus familiares de primer grado no testados (25 años)
- Historia de radiación torácica previa (8 años después de la radiación, nunca antes de los 25 años)
- Biopsia previa (CLIS,CDIS, HLA,HDA, CI, Ca ovario)(anualmente desde el diagnostico, sea cual sea la edad)
- Madre o hermana Ca mama premenopaúsico (10 años antes de la aparición del Cáncer en familiar, nunca antes de los 25 años)
- Riesgo mayor o igual al 20% basado en la historia familiar (10 años antes de la aparición del Cáncer en familiar, nunca antes de los 25 años)

CÁNCER DE MAMA HEREDO-FAMILIAR



¿Qué entendemos por cáncer hereditario?

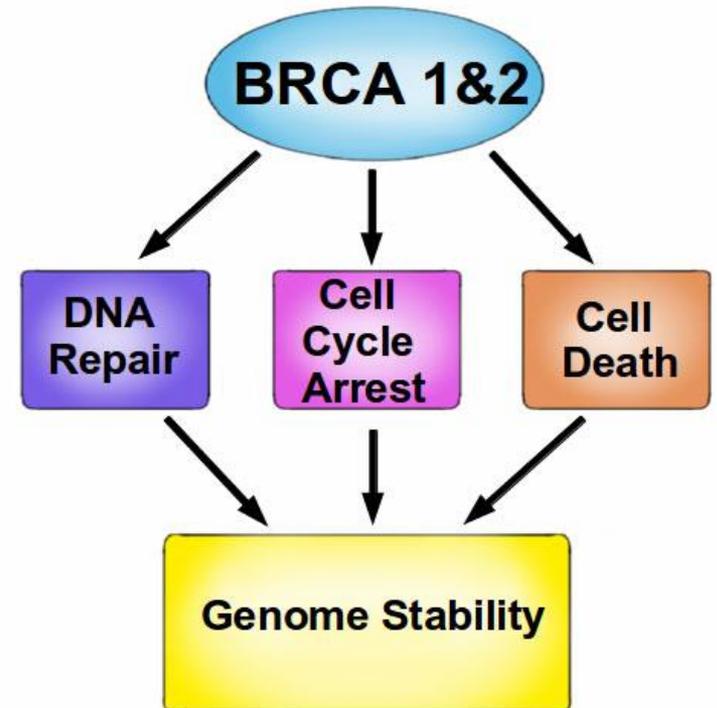
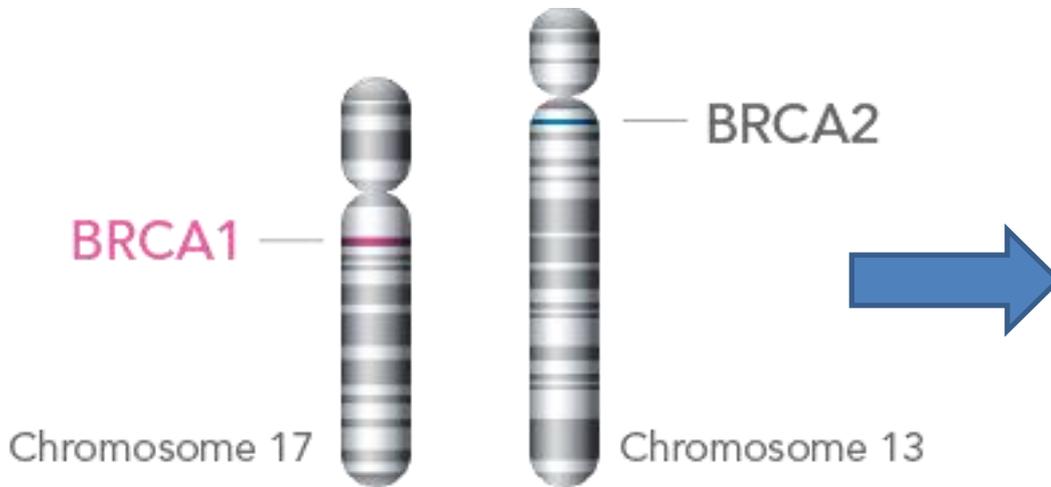


- ✓ Tumores causados por mutaciones en la línea germinal, en genes de susceptibilidad al cáncer
- ✓ Suponen un 5-10 % de todos los cánceres
- ✓ Se transmiten con un patrón de herencia AD
- ✓ Implican un riesgo aumentado respecto a la población general de desarrollar ciertos tumores
- ✓ Los factores genéticos explican solo la mitad de los casos de cáncer de mama con agrupación familiar

Etiología

Genes de alto riesgo		Riesgo relativo de cáncer de mama	Riesgo absoluto a los 80 años (p. Internacionales)
BRCA 1	Sd.CMOH	11,4	75%
BRCA 2		11,7	76%
TP53 Síndrome de Li Fraumeni		62-165	Riesgo de cáncer de mama significativamente elevado con respecto a la población general, pero no establecido exactamente.
PTEN Síndrome de Cowden		superior a 4	50%
CDH1 cáncer gástrico difuso hereditario		6,6	39-52%
STK11 Síndrome de Peutz-Jeghers		superior a 4	85% de riesgo de desarrollar cáncer gastrointestinal y de mama a los 70 años.
Genes de riesgo moderado			
PALB2		5,3	33-58%
CHECK2		3	29%
ATM		2,8	27%
NBN		2,7	23%

Genes BRCA 1 y 2



Criterios clínicos de sospecha

- 1) Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar, si al menos uno de ellos antes de los 50 años
- 2) Cáncer de mama antes de los 30 años
- 3) Cáncer de mama y ovario en la misma mujer
- 4) Cáncer de mama en el varón
- 5) Cáncer de mama bilateral (uno antes de los 40 años)
- 6) Cáncer de mama triple negativo antes de los 50 años
- 7) Cáncer de ovario epitelial invasivo no mucinoso de alto grado

VALORACIÓN UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO

UCG

Historia familiar de CMOH

Criterios clínicos CMOH

No

Si

Seguimiento según riesgo

Estudio genético línea germinal BRCA1/2

Acepta estudio

No

Si

Descartar otros síndromes hereditarios
1) Sdr Li-Fraumeni (gen P-53)
2) Sdr Cowden (gen PTEN)
3) Sdr Peutz-Jeghers (gen STK-11)

Individualizar seguimiento

Resultado

Seguimiento alto riesgo

Mutación patogénica

No informativo

Estudio de familiares 1er grado: Si es verdadero positivo (seguimiento de alto riesgo)
Si es verdadero negativo (seguimiento igual población general)

¿A quien se le realizará el estudio genético?

- El miembro de la familia candidato a realizar el primer estudio genético es un **miembro afecto vivo**
- En caso de haber **varios miembros afectados vivos**, se dará preferencia según los siguientes criterios:
 - La mujer diagnosticada de cáncer de ovario
 - La mujer diagnosticada a edad más precoz
 - La mujer diagnosticada de cáncer de mama bilateral
 - El hombre diagnosticado de cáncer de mama
- Si **todos los familiares afectados** de cáncer han **fallecido no se realizará el estudio genético en sanos**, debido a la baja probabilidad de detectar una mutación patogénica

¿Cómo se realiza el estudio?

- El estudio de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se efectúa en el ADN extraído de los leucocitos de sangre venosa
- Todos los métodos requieren la amplificación del ADN de los genes BRCA1 y BRCA2 mediante PCR



Pacientes BRCA +

✓Riesgo:

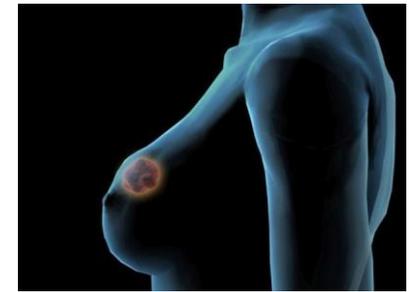
BRCA1: Ca mama 57% y Ca ovario 40% a los 70 años

BRCA2: Ca mama 49% y Ca ovario 18% a los 70 años

✓Otros tumores asociados:

- Trompa de Falopio
- Carcinoma peritoneal primario
- Páncreas
- Próstata
- Melanoma uveal y cutáneo
- Cáncer colorectal, de estomago o de vías biliares

Seguimiento pacientes BRCA +



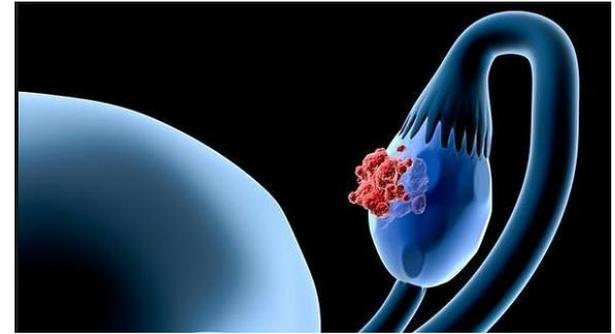
Recomendaciones en el seguimiento de patología mamaria:

- ✓ Autoexploración mamaria mensual a partir de los 18 años
- ✓ Exploración clínica mamaria semestral a partir de los 25 años

- ✓ Pruebas de imagen:
 - 1) Entre los 25 y 29 años RM anual
 - 2) Entre los 30 y los 75 años Mamografía y RM anual (a discutir si junto anual o alternas semestral)
 - 3) En mayores de 75 años, individualizar caso
 - 4) La pacientes tratadas por cáncer de mama con mutación BRCA tendrán que seguir con el mismo manejo para la mama restante

- ❖ Pacientes premenopáusicas exploración mamaria tras la menstruación y RM entre los días 7-15 del ciclo menstrual

Seguimiento pacientes BRCA +



Recomendaciones en el cribado de cáncer de ovario:

La única medida que ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de cáncer de ovario es la salpingooforectomía bilateral profiláctica

- ✓ Determinación de Ca 125 semestral a partir de los 30 años o antes
- ✓ Ecografía transvaginal semestral a partir de los 30 años o antes
- ❖ Ninguna reduce el estadio tumoral al diagnóstico ni la supervivencia

Cirugías reductoras de riesgo

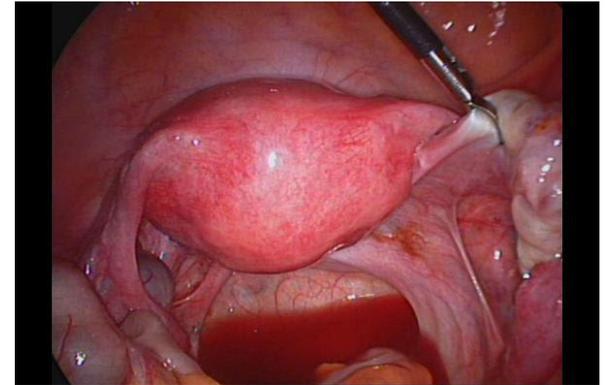


Mastectomía profiláctica (MP):

- ✓ Reduce el riesgo al menos en un 90-95%, sobre todo en pacientes con SOB profiláctica
- ✓ No mejora la supervivencia con respecto al control con pruebas de imagen
- ✓ Asesoramiento adecuado (decisión madurada, reflexiva y bien informada)
- ✓ Técnicas: Mastectomía ahorradora de piel o mastectomía subcutánea (preservación del CAP con una tasa de recurrencia locoregional 2,3%)
- ✓ Pacientes BRCA +, ya intervenidas de cáncer de mama, tienen un riesgo de ca. de mama contralateral del 15-21% en 10 años y de 42-52% a los 15 años por lo que se debe valorar realizar la mastectomía contralateral profiláctica

Cirugías reductoras de riesgo

Salpingooforectomía bilateral (SOB)



- ✓ Reducción riesgo:
 - Cáncer de ovario, trompa o peritoneal en un 80-96%
 - Cáncer de mama; BRCA 1 56% y BRCA 2 46%

- ✓ Edad media de aparición: BRCA 1 los 53 años y BRCA2 57 años

- ✓ Edad recomendable para realizarla:
 - Entre lo 35 y 40 años en BRCA 1
 - Entre los 40 y 45 años en BRCA2

- ✓ Importante examen minucioso anatomopatológico de la muestra para detectar carcinomas ocultos

- ✓ No evidencias para contraindicar la THS en pacientes BRCA + sin historia personal de cáncer de mama, aún así no se recomienda mantener pasados los 50 años

Consejo reproductivo en pacientes BRCA+

- ✓ La transmisión de la mutación BRCA es autosómica dominante
- ✓ Riesgo de afectación de la descendencia del 50%
- ✓ Informar sobre técnicas de diagnóstico genético preimplantacional y diagnóstico genético prenatal (biopsia corial o amniocentesis)
- ✓ Preservación de fertilidad en caso de diagnóstico de cáncer



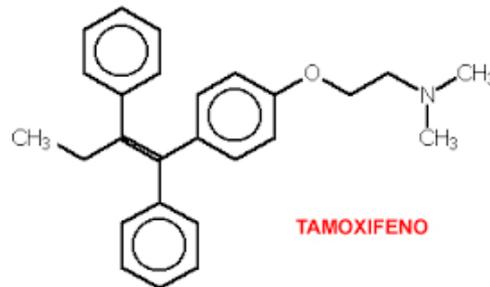
❖ Los tratamientos de infertilidad no incrementa significativamente el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de la mutación BRCA

Quimioprevención en pacientes BRCA+

✓ **Ca mama:**

-No demostrado beneficio de Tamoxifeno como prevención primaria del cáncer de mama en estas pacientes

-Si reducción riesgo Ca mama contralateral en paciente con AP Ca de mama y BRCA +



✓ **Ca ovario:**

-ACOs en pacientes que no aceptan SOB profiláctica por encima de los 30 años



PUNTOS CLAVES

- Cáncer de mama entidad multifactorial
- Conocer los factores de riesgo asociados al Ca de mama
- Importancia de la historia clínica reflejando AP, AF (parentesco, edad diagnóstico, tipo de tumor...) y factores de riesgo

Aclaraciones:

- Familiares de primer grado son padres, hijos y hermanos
 - Familiares de segundo grado son abuelos, tíos y sobrinos
 - Premenopausia < 50 años
- Catalogación de pacientes/familias según el riesgo para realizar cribado específico con técnicas y periodicidad adecuadas

PUNTOS CLAVES

- No toda agregación familiar es cáncer hereditario
- Cáncer de mama hereditario solo un 5-10%
- Edad inicio cribado pacientes BRCA +, a los 25 años
- La MP no mejora la supervivencia con respecto al control con pruebas de imagen en pacientes BRCA +
- SOB es la única medida que ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de cáncer de ovario en pacientes BRCA +

MUCHAS GRACIAS

