Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades
Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas

ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA
CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES

- Octubre de 2014 -

Instituciones Participantes:

Asociación Médica Argentina

Instituto Nacional del Cáncer

Sociedad Argentina de Genética

Sociedad Argentina de Patología

Sociedad Argentina de Mastología

Sociedad Argentina de Radiología

Sociedad Argentina de Cancerología

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Sociedad de Cirugía Plástica de Buenos Aires

Asociación Argentina de Ginecología Oncológica

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, ante la iniciativa de la Sociedad Argentina de Mastología, las entidades autoras, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas y del Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por los profesionales que se encuentran involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Mama.

Las Instituciones autoras se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, Institutos Nacionales, PAMI, Provinciales, Municipales, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.

ÍNDICE

Tema	Página
Introducción	3
Conceptos básicos de susceptibilidad al cáncer de mama	3
Cáncer de mama heredo-familiar: evaluación, riesgos y abordaje	3
Introducción al manejo de los individuos con alto riesgo de cáncer de mama	8
Situación del cáncer de mama hereditario en Argentina	9
Bibliografía recomendada	10
Referencias	10
Lesiones histológicas de alto riesgo	12
Definición	12
Clasificación	12
Incremento de riesgo	13
Referencias	15
Cirugías de reducción de riesgo	16
Cirugías en la mama	16
Técnicas de mastectomías	18
Mastectomía de reducción de riesgo y biopsia de ganglio centinela	20
Referencias	20
Anexectomía bilateral de reducción del riesgo de cáncer de ovario y mama	21
Referencias	23
Quimioprevención	25
Etapas de la carcinogénesis	25
Beneficios de la quimioprevención, ensayos clínicos	25
Referencias	31
Apéndice	33
Riesgo de cáncer de mama y metformina	33
Dieta y riesgo de cáncer de mama	33
Modificaciones del estilo de vida	34
Manejo imagenológico de las mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama	35
Resonancia magnética en mujeres de alto riesgo	40
Referencias	41
Aspectos psicosociales en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama	42
Asesoramiento genético oncológico. Aspectos psicosociales	43
Mastectomía de reducción de riesgo	45
Inserción del psicooncólogo en el equipo multidisciplinario	45
Referencias	46
Resumen de las recomendaciones del Consenso	47

MUJERES DE ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

INTRODUCCIÓN

CONCEPTOS BÁSICOS DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER DE MAMA

El Cáncer de Mama (CM) es considerado en la actualidad una entidad multifactorial donde herencia, ambiente y hábitos de vida interaccionan sobre individuos con grados variables de susceptibilidad.[1-4] Este fenómeno se traduce epidemiológica y clínicamente en la presencia de diferentes estratos de riesgo en una misma población. Los cánceres de mama pueden ser clasificados en 3 grandes grupos, según cuáles sean los factores más importantes que determinan su aparición:

- *Esporádico*
- *Familiar*
- *Hereditario*

- La gran mayoría de los casos (70-75%) son ***esporádicos*** y en general ocurren a edades mayores y en personas que no presentan antecedentes familiares. En los cánceres esporádicos, las alteraciones genéticas relacionadas con la carcinogénesis sólo están presentes en el tejido mamario afectado. La adquisición de estas mutaciones se produce por factores ambientales, del estilo de vida y por azar, lo que ocurre como parte del proceso normal de envejecimiento celular.

- En una menor proporción de casos, alrededor del 25-30%, se observa una predisposición ***familiar*** a desarrollar la enfermedad, esto significa que algunos factores genéticos débiles (no identificables), actuando en conjunto con el estilo de vida y el ambiente, hacen a los miembros de estas familias más susceptibles. Debe ser aplicada en estos casos una prevención empírica.

- El 5-10% de todos los casos de cáncer de mama se producen por mutaciones heredadas que se transmiten de padres a hijos y de generación en generación, originando los llamados Síndromes de Cáncer ***Hereditario***. En general, una mutación en un gen determinado aumenta el riesgo de aparición de más de un tumor, y es por esto que cada Síndrome posee un espectro de distintos tumores, sobre los que se focaliza la prevención.

Una correcta caracterización de los casos a lo largo de esta línea de susceptibilidad variable, permite determinar con mayor precisión el riesgo de aparición de la enfermedad para luego adecuar las estrategias preventivas correspondientes. Forma parte del estándar de cuidado que todo especialista debe ofrecer como parte de la práctica clínica habitual.

La radioterapia torácica previa y las lesiones mamarias proliferativas con atipía son factores personales de alto riesgo, independientemente de los antecedentes heredo-familiares.

El proceso de evaluación, estudio y categorización del riesgo de desarrollar CM de un individuo o familia, se encuentra dentro del marco del *Asesoramiento Genético en Oncología* (AGO) y debe ser realizado por profesionales específicamente entrenados para tal fin.

CÁNCER DE MAMA HEREDO-FAMILIAR: EVALUACIÓN, RIESGOS y ABORDAJE

CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

Un tercio de los casos de CM presentan agregación familiar, es decir que aparecen en dos o más individuos pertenecientes a una misma genealogía.

De todos los factores conocidos que aumentan el riesgo de aparición de CM, la historia familiar es uno de los factores con más peso, principalmente en familiares cercanos.[2]

La presencia de un familiar de primer grado con CM aumenta el riesgo de padecer la enfermedad entre 1,5 a 3 veces por sobre la población general. Estos riesgos pueden ser aún mayores mientras más temprana es la edad de aparición en el familiar afectado y mayor el número de casos en la genealogía.

El riesgo familiar a desarrollar CM puede ser calculado en forma empírica, utilizando la información clínica familiar y la magnitud de riesgo en relación a los antecedentes familiares. Ha sido evaluada en distintos estudios.[5-9] Tabla 1

Tabla 1.- Riesgos empíricos según antecedentes familiares

Historia Familiar	RR (95% CI)*
Familiar de Primer Grado con CM	
▪ Cualquier edad	2,1 (95% CI 2,0-2,2)
▪ Afectado con CM ≥ 50 años	1,8 (95% CI 1,6-2,0)
▪ Afectado con CM < 50 años	2,3 (95% CI 2,2-2,5)
- 30-39 años	3,28 (95% CI 1,91-4.65)
- 40-49 años	2.56 (95% CI 1.89–3.24)
Familiar de Segundo Grado con CM	1,5 (95% CI 1,4-1,6)

**Ref. CM: Cáncer de Mama, CI: Intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo*
Familiar Primer grado: hijos, padres, hermanos / Familiar de segundo grado: tíos, sobrinos, nietos, abuelos.

CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Cuando la aparición de CM está asociada a la herencia de un gen mutado deficitario en su función (CM Hereditario) los riesgos a los que están expuestos estos individuos son mayores, alcanzando valores que pueden rondar hasta 80% a lo largo de la vida, según el Síndrome y el gen involucrado.

Otra característica observada es la alta incidencia de nuevos CM o de afección bilateral, con riesgos que pueden superar el 50% pasado los 10 años del primer diagnóstico.

Los casos de CM hereditario provocados por la alteración de genes puntuales, explican entre el 15-35% de la agregación familiar del CM.[10,11]

- Las mutaciones responsables de los síndromes de cáncer hereditario son denominadas "***germinales***", se encuentran en el individuo desde el momento de su concepción, en todas las células de su cuerpo y por lo tanto pueden ser identificadas en individuos sin cáncer a partir de un análisis de sangre en la mayoría de los casos. Estas mutaciones

hacen al individuo más susceptible a desarrollar CM cuando otras mutaciones adicionales se adquieren a lo largo de la vida en las células del órgano blanco.

- El patrón de herencia de la gran mayoría de los Síndromes de CM Hereditario corresponde al denominado "***autosómico dominante***". Esto significa que sólo es necesario heredar una mutación en alguna de las dos copias del gen, ya sea la materna o la paterna, para que el riesgo de desarrollar CM aumente. De esta manera cada hijo o hermano de un individuo que posea una mutación tiene 50% de probabilidades de heredar la mutación y 50% de no heredarla. Dado que la localización de estos genes es autosómica, la herencia puede ocurrir tanto por la rama materna como paterna, con lo cual la historia familiar paterna es igualmente relevante para el análisis. Los individuos de la familia que no heredan la mutación responsable del Síndrome, presentan riesgos bajos de desarrollar la enfermedad, similares a los de la población general.

- La probabilidad que tiene un individuo portador de una mutación de desarrollar CM, es denominada "***Penetrancia***". Ésta aumenta con la edad y varía según las poblaciones estudiadas; no está establecida en valores rígidos. Si bien el rango de riesgo puede ser amplio, los valores siempre son significativamente más elevados que los de la población general.

EVALUACIÓN DE RIESGO Y SOSPECHA CLÍNICA

La cuantificación del riesgo al que está expuesto un individuo con antecedentes personales o familiares de CM, es una parte fundamental del proceso de evaluación, que ayuda a comprender la magnitud que la patología tiene para el individuo y su familia, fundamenta la indicación de un estudio molecular, y adecúa las estrategias preventivas aplicadas.

Estratificación de riesgo

El proceso de Evaluación de Riesgo utiliza toda la información clínica relevante (individual y familiar), los cálculos empíricos y los estudios moleculares necesarios, con el objeto de caracterizar a ese individuo/familia en un estrato de riesgo determinado.

Si bien de acuerdo a los conocimientos actuales la predisposición genética a desarrollar CM podría ser considerada única y diferente para cada individuo, a los fines prácticos se puede agrupar los casos evaluados en 3 estratos o niveles principales de riesgo:

- familias de bajo riesgo
- familias de riesgo moderado
- familias de alto riesgo

Familias de bajo riesgo

Se caracterizan por tener un riesgo equivalente al de la población general. Son familias con pocos casos, no relacionados entre sí (aislados), que no cumplen criterios para ningún síndrome definido y no siguen un patrón de herencia determinado.

La evaluación de riesgo en estos casos involucra la sugerencia de estrategias de prevención aplicadas a la población general, según las recomendaciones locales vigentes.

Familias de riesgo moderado

En estos casos se evidencia agregación familiar (agrupación de casos), pero sin un patrón de transmisión definido ni criterios que evidencien un Síndrome en particular.

Los individuos pertenecientes a estas familias presentan un riesgo mayor que la población general de padecer CM, que está determinado por el número de casos y las edades de diagnóstico en la genealogía. Las medidas preventivas instauradas surgen de recomendaciones empíricas y sólo se dirigen a lo evidenciado por el cuadro clínico familiar.

Este grupo intermedio es el más difícil de definir, ya que encontramos aquí situaciones variables con riesgo empírico muy diverso. Hay casos con escasa agregación familiar donde el riesgo empírico es levemente superior al de la población general (por ej. dos casos de CM post menopaúsico en familiares de segundo grado, o dos casos en distintas ramas de la familia), y en el otro extremo están aquellos casos con mayor agregación familiar o inusuales por edades tempranas de diagnóstico, con estudios moleculares que no encuentran una mutación responsable del cuadro y cuyo riesgo empírico es sustancialmente mayor.

A los fines prácticos algunas guías internacionales definen rangos de riesgo moderado a aquellos comprendidos entre 15 y 25% (riesgo de desarrollar CM a lo largo de la vida a los 70-80 años).[12]

Familias de alto riesgo

Son aquellas familias donde el patrón de aparición de cáncer es altamente sugestivo de un Síndrome determinado de Cáncer Hereditario, ya sea por la aparición de múltiples casos, o por edades tempranas de diagnóstico con criterios definidos de sospecha que orienten a una entidad específica.

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

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

Del mismo modo que para el grupo anterior, existen valores internacionalmente consensuados que consideran alto riesgo de CM a todo aquél que supere el 25-30% a lo largo de la vida, como corte para considerar estrategias específicas de prevención de alto riesgo.[12,13]

Cálculos Empíricos de Riesgo

Existen modelos empíricos de predicción que toman en cuenta las características personales y familiares del caso, para así determinar los riesgos a los que están expuestos estas familias. Estos modelos pueden ser utilizados en individuos que ya han desarrollado cáncer, y también en familiares asintomáticos.

Dependiendo del modelo empleado, se puede calcular la probabilidad de ser portador de una mutación deletérea o el riesgo de desarrollar la enfermedad, según antecedentes individuales y familiares. Estas herramientas sirven además para elaborar recomendaciones empíricas de prevención en aquellas familias en las que no se encuentran mutaciones o cuando el estudio genético no es realizado.

Los modelos de riesgo actualmente utilizados están basados en distintos estudios poblacionales que sólo se consideran precisos cuando las poblaciones estudiadas son comparables. Los valores de riesgo obtenidos con estos modelos son aplicables a individuos de poblaciones similares a aquéllas de donde el modelo fue extraído.

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

Dentro de los modelos más utilizados encontramos: Claus, BRCAPRO, Tyrer-Kuzick, BOADICEA, etc. Si bien el BRCAPRO es el modelo más comúnmente utilizado, la correcta evaluación del riesgo es un concepto más amplio y debe ser realizada dentro del marco de un asesoramiento genético formal.[14-17]

Nota: el modelo de Gail no es considerado adecuado para el cálculo de riesgo de cáncer de mama en los siguientes casos:

- Familias con cáncer de ovario (CO)
- Familias con afectados de segundo y tercer grado
- Familias con segregación de la enfermedad por rama paterna
- En casos de CM esporádicos el riesgo está sobreestimado
- En casos de CM hereditario el riesgo está subestimado

Pautas de derivación a consulta de AGO

Comparados con los CM esporádicos, los casos familiares y hereditarios suelen presentar características clínicas distintivas, que deben ser tomadas en cuenta como parámetro que propicie una evaluación más profunda del caso individual y familiar.

Además de las características en relación al CM, existen otras pautas de sospecha particulares que dependen del Síndrome involucrado y que es necesario tener en cuenta para la evaluación de riesgo de los pacientes.

Existen numerosos algoritmos propuestos con criterios de sospecha que ayudan a detectar pacientes con posible alto riesgo de CM y propician su derivación a una consulta de AGO especializado. Si bien estos algoritmos varían según la sociedad médica involucrada,[18-21] la gran mayoría resaltan las siguientes pautas a considerar (Tabla 2)

Tabla 2.- Pautas 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 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, cáncer de colon, etc.

*Ref: **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.

Nota: algunas características histológicas han sido reportadas con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas. Como ejemplo el cáncer de mama asociado a mutación BRCA 1, en un 75% de los casos, se caracteriza por presentar receptores hormonales (receptores de estrógeno y progesterona) y Her 2 neu negativos ("triple negativo"). Si bien no existe total acuerdo con respecto a la edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y su evaluación de riesgo, consideramos en acuerdo a las principales guías internacionales, evaluar a todas las pacientes menores de 60 años con este diagnóstico.[22-24]

INTRODUCCIÓN AL MANEJO DE LOS INDIVIDUOS CON ALTO RIESGO DE CM

El manejo de los casos con mayor riesgo de CM forma parte del abordaje integral de individuos y sus familias, donde están incluidas no solamente las estrategias específicas de prevención aplicadas al CM, sino también todos los demás componentes del proceso de AGO.

Este proceso comienza con la correcta estratificación de riesgo del caso, evalúa la necesidad de realizar estudios moleculares y su adecuada interpretación, y elabora una estrategia de contención y prevención que abarque todos los riesgos involucrados (no solamente de CM sino también otros órganos) y los aspectos psicosociales. Esto solamente puede llevarse a cabo a través del accionar de varios profesionales y en forma multidisciplinaria.

Por este motivo, es que el seguimiento de individuos con alto riesgo de CM debe estar siempre ligado a un correcto asesoramiento genético y a un manejo multidisciplinario, donde intervenga un equipo de profesionales que aborden todas las implicancias involucradas.

Generalidades de Manejo del CM de ALTO RIESGO

Actualmente las mujeres con alto riesgo de CM cuentan con diferentes opciones para reducir el riesgo de desarrollar cáncer o para disminuir las probabilidades de morir por él.
Las estrategias eficaces de prevención en estos casos incluyen desde la vigilancia de alto riesgo (prevención secundaria) hasta las cirugías de reducción del riesgo y la fármaco-prevención (prevención primaria).

Si bien todas son opciones a considerar, la decisión de adoptar una u otra deberá siempre realizarse en base a un correcto AGO y al abordaje interdisciplinario, donde se evalúen los pro y los contra de cada elección, así como las diferentes implicancias involucradas.

Teniendo en cuenta lo hasta aquí expuesto, se consideran individuos o familias de alto riesgo para manejo clínico, a aquellos que se encuentren dentro de alguno de los siguientes grupos:

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

Nota: Se considera riesgo empírico elevado a todo aquel que supere el 25 % de acuerdo con los modelos de evaluación de riesgo de cáncer de mama que incluyan la historia familiar. [12,13]

Dado que el riesgo elevado involucra aquellos casos asociados a Síndromes específicos de predisposición hereditaria, y también aquellos donde no puede evidenciarse una causa puntual pero el cuadro familiar lo justifica, el manejo de cada

una de estas instancias dependerá de cada caso. Se seguirán recomendaciones específicas de cada síndrome o recomendaciones empíricas de alto riesgo según si la causa del cuadro ha sido identificada o no.

Síndromes de CM Hereditario

Los distintos síndromes de CM hereditario se caracterizan por presentar riesgo elevado de desarrollar CM y además se asocian a la aparición de otras neoplasias, conformando un espectro tumoral característico (Tabla 3). Cada uno de estos síndromes posee criterios clínicos diagnósticos, estrategias de análisis molecular y pautas de manejo específicos.

El conocimiento detallado de estudio, diagnóstico genético y manejo de estas entidades no forma parte de la consulta ginecológica u oncológica habitual, sino que es de incumbencia del genetista o profesional a cargo del AGO, que se desempeña como parte del equipo multidisciplinario de atención de alto riesgo. Por este motivo, estos conceptos no serán abordados en detalle en el presente documento.

Tabla 3.- Principales Síndromes Hereditarios con alto riesgo de CM

Genes	Síndrome	Riesgo CM	Órganos/Tumores Asociados
BRCA1/BRCA2	HBOC	54-87%*	Ovario, páncreas, melanoma, próstata, CM hombre, etc.
p53	Li Fraumeni	55% a 45 años > 90% a 70 años	Sarcomas, colon, ca. adrenal, leucemias, tumores cerebrales, osteosarcomas, etc.
PTEN	Enfermedad de Cowden	30-85%*	Tiroides, endometrio, genitourinarios, etc.
STK11/LKB1	Peutz-Jeghers	45-57%*	Intestino delgado, colon, útero, testículo, etc.
CDH1	Ca. Gástrico Hereditario	39-52%*	CM lobar, carcinoma gástrico difuso, etc.

Ref: CM: cáncer de mama, HBOC: Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario

** Porcentaje acumulativo a los 70 años*

Valores de riesgo obtenidos de: Ver Referencias 25 a 36

SITUACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO EN ARGENTINA

En el año 2011 se creó el **Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA)** dependiente del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina (INC), cuyo principal objetivo es *"Mejorar la detección, manejo y prevención de los grupos de alto riesgo de cáncer a nivel nacional".* (http://bit.ly/1eBo301)

Una de las primeras iniciativas conducidas por el PROCAFA fue la realización de un diagnóstico de situación actual en Argentina mediante el Censo Nacional de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer Hereditario, realizado durante los años 2012 y parte del 2013. (http://bit.ly/REmfM0)

De acuerdo a los resultados obtenidos en el Censo Nacional y convocando al recurso humano relevado, a fines del año 2013 se formó la **Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF)**, actualmente en funcionamiento activo y progresivo crecimiento.

Esta red está conformada por profesionales e instituciones que realizan consultas de AGO a lo largo de todo el territorio nacional y responde a los siguientes objetivos principales:

- Unificar pautas de detección y manejo de casos
- Capacitación profesional de nodos nuevos
- Registro unificado de casos
- Mejorar accesibilidad de población a estudios moleculares
- Promover la realización de trabajos colaborativos regionales

El listado completo de miembros integrantes de RACAF y materiales informativos para profesionales y comunidad general, se encuentran disponibles en el sitio web del INC (http://bit.ly/1eBo301)

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Genetic/Familial High Risk assessment: Breast and Ovarian (Ultimo acceso mayo 2014) http://bit.ly/1ifrFZB

- NIH Genereviews (revisiones completas sobre patologías genéticas) http://1.usa.gov/1f1qvhi

- Asesoramiento genético en oncología : manual para la práctica clínica. Lina M. Núñez et. al. 1a ed. - Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2013. ISBN 978-987-28811-3-9 http://bit.ly/1cEXaok

- National Institute for Health and Cancer Excellence. NICE Guidelines. Familial Breast Cancer 2013. http://bit.ly/1iHeTla

REFERENCIAS

1) Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, et al. Cancer as a Complex Phenotype: Pattern of Cancer Distribution within and beyond the Nuclear Family. PLoS Med 2004, 1(3): e65.
2) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.
3) Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. Nat. Genet. 2000. 26:411–14
4) Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. Nat. Genet 2002, 31:33–36
5) P.D. Pharoah, N.E. Day, S. Duffy et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis, Int J Cancer 71 (1997)
6) H. Tulinius, G.H. Olafsdottir, H. Sigvaldason et al., Neoplastic diseases in families of breast cancer patients, J Med Genet 31 (1994), 618–621.
7) J.H. Olsen, N. Seersholm, J.D. Boice, Jr. et al. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer–a population-based incidence study, Br J Cancer 79 (1999)
8) Poole CA, Byers T, Calle EE et al. Influence of a family history of cancer within and across multiple sites on patterns of cancer mortality risk for women. Am J Epidemiol. 1999 Mar 1;149(5):454-62
9) Ziogas A, Gildea M, Cohen P, et al. Cancer risk estimates for family members of a population-based family registry for breast and ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 Jan;9(1):103-11.
10) Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, et al. Genetic susceptibility to breast cancer. Mol Oncol. 2010 Jun;4(3):174-91.
11) Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. Science. 2014 Mar 28;343(6178):1466-70.
12) National Institute for Health and Cancer Excellence. NICE Guidelines. Familial Breast Cancer 2013. http://bit.ly/1iHeTla
13) Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57:75-89.

14) Software Cancergene SouthWestern University (BRCAPRO y otros modelos de cálculo empírico para cáncer de mama, colon, próstata y melanoma) http://bit.ly/1fJAJUX
15) Breast Cancer Risk assessment Tool (National Cancer Institute). Adaptación del modelo de Gail http://1.usa.gov/1pXdU2M
16) BOADICEA Model. University of Cambridge. Centre for Cancer Genetic Epidemiology. Modelo para cálculo empírico de riesgo de cancer de mama. http://bit.ly/1fJASHX
17) Freedman AN, Seminara D, Gail MH, et al. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. J Natl Cancer Inst 2005; 97 (10): 715-23.
18) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Genetic/Familial High Risk assessment: Breast and Ovarian (Ultimo acceso mayo 2014) http://bit.ly/1ifrFZB
19) Balmaña J, Díez O, Rubio IT, et al. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi31-4.
20) Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, et al. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. J Genet Couns. 2013 Apr;22(2):155-63.
21) Nelson H, Rongwei F, Goddard K, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer. Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. (ultimo acceso mayo 2014) http://1.usa.gov/1dB54Uw
22) Evans DG1, Howell A, Ward D, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in triple negative breast cancer. J Med Genet. 2011 Aug;48(8):520-2.
23) Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. BMC Cancer. 2009 Mar 19;9:86.
24) Rummel S, Varner E, Shriver CD, et al. Evaluation of BRCA1 mutations in an unselected patient population with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jan;137(1):119-25.
25) Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 222 studies. Am J Hum Genet. 2003;72:1117–30
26) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol. 2007;25(11):1329–33.
27) Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst. 2013 Jun 5;105(11):812-22.
28) Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: Mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. J Med Genet. 2010;47:421–8.
29) Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. Br J Cancer. 2000;82:1932–7.
30) Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. J Med Genet. 2013 Apr;50(4):255-63.
31) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clin Cancer Res. 2012 Jan 15;18(2):400-7.
32) Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res. 2006a;12:3209–15.
33) van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. Am J Gastroenterol. 2010;105:1258–64.
34) Lim W, Olschwang S, Keller JJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. Gastroenterology. 2004;126:1788–94.
35) Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology. 2001 Dec;121(6):1348-53.
36) Schrader KA, Masciari S, Boyd N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. Fam Cancer. 2008;7(1):73-82.

LESIONES HISTOLÓGICAS DE ALTO RIESGO

El antecedente de cambios proliferativos documentados por biopsia constituye un factor de riesgo preponderante para el desarrollo del cáncer de mama.

DEFINICIÓN

Las lesiones proliferativas constituyen un grupo de entidades con cambios citológicos y arquitecturales, originadas y confinadas a la unidad terminal ducto-lobulillar. Están asociadas a un riesgo incrementado, de diferentes magnitudes, para el desarrollo subsecuente de carcinoma, siendo algunas de ellas consideradas como indicadores de riesgo y otras como verdaderos precursores.[1]

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

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

CLASIFICACIÓN

Las **lesiones proliferativas intraductales** de la mama usualmente se clasifican en tres categorías:

1) Hiperplasia ductal usual (HDU),

2) Hiperplasia ductal atípica (HDA) y

3) Carcinoma ductal "in situ" (CDIS)

Tabla 1.- Características morfológicas para distinguir HDU de HDA y de CDIS [1,5]

Características	HDU	HDA	CDIS
Arquitectura	Irregular	Rígida	Rígida
Citologia	Múltiples	Uniforme	Uniforme
Extensión	Variable	Compromiso parcial en múltiples espacios o compromiso completo en 2 espacios o de 2mm de extensión mayor.	Compromiso completo o > a 2 espacios o > 2mm de extensión.
Riesgo	Generalizado bilateral Relativo	Riego moderado Bilateral	Riesgo alto Regional

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

Las **lesiones proliferativas lobulillares** incluyen la forma típica de proliferación lobulillar, que se denomina adenosis lobulillar y las formas atípicas o neoplasia lobulillar; este último concepto incluye a la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y al carcinoma lobulillar "in situ" (CLIS).

El riesgo de desarrollar un carcinoma luego del diagnóstico de estas lesiones es de 1.5 - 2.0 veces más que la población general para la HDU y para algunas formas de adenosis, como la adenosis esclerosante; de 3.0- 5.0 veces más para las hiperplasias atípicas (ductal y lobulillar) y de 8 - 10 veces más para los carcinomas "in situ"; en el caso del carcinoma ductal "in situ", sólo para las formas de "no alto grado".

Se detalla el incremento de riesgo relativo para Carcinoma Invasor asociado a las lesiones benignas no proliferativas y a las lesiones proliferativas sin y con atipía, diagnosticadas en biopsia previa.[1-4,7]

INCREMENTO DE RIESGO

Las lesiones se pueden dividir en:

- Las que no incrementan el riesgo
- Las de bajo riesgo
- Las de moderado riesgo
- Las de alto riesgo

Se exponen las que forman parte de cada grupo:

NO INCREMENTA EL RIESGO

- ✓ Adenosis
- ✓ Ectasia ductal
- ✓ Fibroadenoma
- ✓ Fibrosis
- ✓ Mastitis
- ✓ Hiperplasia leve sin atipía
- ✓ Quistes, macro o microscópicos
- ✓ Metaplasia apocrina

BAJO INCREMENTO DEL RIESGO (1.5 a 2.0)

- ✓ Fibroadenoma complejo
- ✓ Hiperplasia moderada o florida sin atipía
- ✓ Adenosis esclerosante
- ✓ Papiloma solitario sin hiperplasia atípica

INCREMENTO MODERADO DEL RIESGO (4.0-5.0)

- ✓ Hiperplasia ductal atípica
- ✓ Hiperplasia lobulillar atípica

INCREMENTO ALTO DEL RIESGO (8.0-10.0)

- ✓ Carcinoma ductal "in situ" (no alto grado)
- ✓ Carcinoma lobulillar "in situ"

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

Hallazgos clínicos

El rango de edad de las mujeres con lesión proliferativa intraductal es amplio, siendo extremadamente rara antes de la pubertad.

El pico diagnóstico del CDIS es entre los 50 y los 59 años. Esta lesión es predominantemente unilateral y sólo el 22% de las pacientes desarrollan CDIS o carcinoma invasor (CI) en la mama contralateral.

Las lesiones proliferativas corresponden a lesiones no palpables, sin expresión macroscópica. Pueden expresarse como microcalcificaciones radiológicas, por lo cual la mamografía de la pieza quirúrgica es relevante en la detección de estas lesiones en el material de biopsia. El 85% de los CDIS tienen esta forma de presentación.

El screening mamario resulta en un incremento del diagnóstico de estas lesiones proliferativas, especialmente las que muestran bajo grado citológico de atipía con proliferación intraluminal (HDA y CDIS) o sin ella, como la atipía epitelial plana (AEP).

Aspectos biológicos

Los CDIS constituyen un grupo heterogéneo de lesiones que difieren en su modo de presentación, hallazgos histopatológicos, marcadores biológicos, anormalidades genéticas y moleculares y riesgo de progresión a carcinoma invasor. El diagnóstico diferencial entre la HDA y el CDIS [(5)] de bajo grado, puede ser problemático. La diferenciación se debe basar en criterios histopatológicos estandarizados. [(5)]

Recientes estudios geno-moleculares proveen nuevos hallazgos sobre la relación entre estas lesiones proliferativas. El concepto de la progresión lineal del epitelio HDU - HDA - CDIS - CI es considerado en la actualidad un tanto simplista. La relación entre estas lesiones es mucho más compleja.

La HDU comparte pocas similitudes con HDA - CDIS y CI. La HDA es una lesión clonal similar al CDIS de bajo grado.

Los CDIS de bajo y alto grado son lesiones clonales, pero representan entidades genéticamente distintas, que progresan a distintas formas de CI. El CDIS de bajo grado es más parecido a la HDA que al CDIS de alto grado.

La AEP representa una lesión clonal, con hallazgos morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares similares a la HDA y el CDIS de bajo grado.

La HDU no es un factor de riesgo y en la mayoría de los casos no es un precursor.

Algunos hallazgos genómicos sugieren que una pequeña proporción de HDA se origina de las HDU.

Reproducibilidad diagnóstica

La clasificación tradicional de las proliferaciones epiteliales mamarias resulta en una variabilidad interobservador que ha sido extensamente discutida, particularmente en los casos de HDA y CDIS de bajo grado. El diagnóstico diferencial entre estas dos entidades ha sido motivo de discusión entre los distintos autores. Existe la propuesta de clasificar a las proliferaciones intraductales como DIN (Neoplasia Intraepitelial Ductal), reservando el término de “carcinoma” para los tumores invasores. Esta terminología no está ampliamente aceptada, también debido a su falta de reproducibilidad interobservador. Los análisis moleculares apoyan la clasificación tradicional.

Una buena reproducibilidad diagnóstica se basa en la aplicación de criterios morfológicos de diagnóstico estandarizados, en particular entre HDA y CDIS de bajo grado.[(7)] Cuando los criterios cualitativos no son suficientes, se aplican criterios cuantitativos.[(1)]

REFERENCIAS

1) WHO Classification of Tumours of the Breast: edited by Sunil R. Lakhani, Ian O. Ellis, Stuart J. Schnitt, PuayHoon Tan y Marc J. van de Vijver. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2012.
2) Rosen's Breast Pathology. Third Edition. Paul P. Rosen. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009.
3) Dupont, W.D., Page, D.L. "Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease". N.Engl.J.Med 1985;312:146-51.
4) Page, D.L., Dupont, W.D. "Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer". Cancer 1990;66(6 Suppl):1326-35.
5) Page, D.L., Rogers, L.W. "Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia". Hum.Pathol 1992;23(10):1095-7.
6) London, S., Connolly, J., Schnitt, S., Colditz, G. "A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. JAMA 1992;267(7):941-4.
7) Schnitt, S.J., Connolly, J.L., Tavassoli, F.A., Fechner, R.E., Kempson, R.L., Gelman, R. et al. "Interobserver reproducibilityin the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standarized criteria". Am.J.Surg.Pathol. 1992;16(12):1133-43.

CIRUGÍAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO

Las cirugías de reducción de riesgo para cáncer de mama son aquéllas que realizadas sobre las mamas, los ovarios, o sobre ambos órganos, disminuyen notoriamente la aparición de un cáncer de mama en dichas mujeres. Analizaremos las que se efectúan en la mama y en los ovarios.

CIRUGÍAS EN LA MAMA

La mastectomía de reducción de riesgo bilateral (MRR) para cáncer de mama es una de las alternativas que se ofrecen a mujeres con alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama con el fin de prevenir su aparición.

Las mujeres de alto riesgo que no tienen antecedentes personales de cáncer de mama pueden considerar la mastectomía bilateral como un medio de prevención primaria. Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, y por lo tanto con mayor riesgo de desarrollar un segundo carcinoma en la mama contralateral, pueden considerar la mastectomía de reducción de riesgo contralateral como estrategia de prevención.

El primero en nombrar este procedimiento con el término MRR fue Michael Stefanek [(1)] en el año 2001. La denominación está relacionada con el beneficio de disminuir el riesgo en grupos predeterminados. La reducción de riesgo está estimada en 90-95% por lo que no es correcto utilizar el término "mastectomía profiláctica", como anteriormente se hacía, debido a que hay evidencia que en pacientes con MRR entre un 1 y 10% puede presentar un carcinoma de mama en el tejido mamario residual. [(2-5)]

La MRR es un procedimiento invasivo, irreversible, no exento de complicaciones que puede causar morbilidad física y psicológica, afectando la calidad de vida de la mujer. Por lo que la paciente deberá ser evaluada por un equipo multidisciplinario integrado por mastólogo, genetista, médico de cabecera, psicólogo y cirujano oncoplástico, a los fines de una adecuada selección y evaluación del riesgo.

La MRR para cáncer de mama es una opción válida para mujeres con mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2 pero debe ser analizada en el contexto general de la mujer, que comienza por la edad de la misma y llega hasta su estado psicológico para afrontar tanto los disturbios físicos como los emocionales que produce dicha cirugía a pesar de la reconstrucción inmediata.

MASTECTOMÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGO BILATERAL

Un análisis de los resultados de Hartmann determinó que el número de mujeres con muy alto riesgo de cáncer de mama necesario a tratar con MRR bilateral para prevenir un caso de cáncer de mama es 6. [(6, 7)]

De estos trabajos y otros se desprende el apoyo del "**National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**" y la "**Society of Surgical Oncology**" a la MRR bilateral para pacientes seleccionadas que deseen el procedimiento.
Según las guías de práctica clínica del NCCN la MRR bilateral debe ser considerada en:

- Mujeres con mutaciones genéticas comprobadas (BRCA1/2) y otros genes.
- Mujeres con fuerte historia familiar que haga sospechar la existencia de una mutación genética (múltiples familiares de primer grado y/o múltiples generaciones sucesivas con cáncer de mama y/u ovario, múltiples familiares con cáncer de mama bilateral, en mujeres premenopáusicas o en hombres).
- Pacientes con historia de CLIS.
- Pacientes con antecedentes de radioterapia torácica antes de los 30 años de edad. (8)

La "Society of Surgical Oncology" incluye pacientes con historia de Hiperplasia Ductal Atípica (HDA) e Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA) y casos de difícil seguimiento como mamas densas y microcalcificaciones difusas. Todos éstos en el contexto de historia familiar de cáncer de mama. [9]

También se puede sospechar la existencia de una mutación genética en mujeres con historia familiar de cáncer de mama y/u ovario a edad temprana (<40 años).

MASTECTOMÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGO CONTRALATERAL

La MRR contralateral es motivo de controversia. En la actualidad es cada vez más frecuente a pesar de que el riesgo de desarrollar un carcinoma contralateral está disminuyendo, probablemente gracias a la utilización de terapias adyuvantes que reducen el riesgo de su desarrollo y mejora la sobrevida tanto en pacientes portadores de cáncer de mama receptores positivos como negativos. [10, 11, 12]

El diagnóstico de cáncer de mama en la población general confiere de por sí un aumento del riesgo de cáncer de mama contralateral (0.5 a 1 % por año),[13] mientras que en pacientes portadoras de mutación BRCA 1 y 2 el riesgo de cáncer en la mama contralateral llega al 35%-40%. [14, 15]

Numerosos estudios han demostrado una reducción del 95% en la incidencia de cáncer de mama contralateral en pacientes con historia personal de cáncer de mama que fueron sometidas a MRR contralateral, [16-21] pero el impacto en la reducción de la mortalidad no está claro aún. [22, 23] En una revisión del Cochrane en la que se analizaron seis trabajos retrospectivos concluyeron que la MRR contralateral disminuye el riesgo de desarrollar un carcinoma contralateral, pero eso no se refleja en un beneficio de la sobrevida.[24] Es probable que una mejora en la sobrevida pueda darse en algún grupo de pacientes seleccionados. En este sentido Bedrosian y colaboradores observaron un impacto positivo en la supervivencia en un grupo de pacientes con cáncer de mama temprano, menores de 50 años y receptores hormonales negativos, a los que se les había realizado MRR contralateral.[25]

El aumento de la utilización MRR contralateral (150% entre 1993 y 2003)[26] es a expensas de pacientes portadoras de cáncer de mama esporádico, en estadios iniciales, que son quienes poseen el mínimo riesgo de desarrollar un carcinoma de mama contralateral. Por esta razón la MRR contralateral debería considerarse en pacientes con alto riesgo de desarrollar un carcinoma contralateral (ejemplo: portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2).[27]

Es fundamental que el Mastólogo explique a cada paciente el riesgo real que posee de desarrollar un carcinoma contralateral y sus implicancias clínicas, para que la decisión de la realización del procedimiento no sea el resultado de una sobreestimación del mismo.

La "**Society of Surgical Oncology"** en 2007[28] estableció las siguientes potenciales indicaciones de MRR contralateral en pacientes con cáncer de mama unilateral:

- Reducción de riesgo en pacientes de alto riesgo:
    - Por historia familiar: pacientes con mutaciones BRCA 1 y 2, pacientes con historia familiar consistente con predisposición genética sin mutación demostrada.
    - Por factores histológicos de alto riesgo: Hiperplasia Ductal Atípica (HDA), Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA), o Carcinoma Lobulillar in Situ (CLIS).
- Dificultad de seguimiento: Mamas densas, Microcalcificaciones difusas difíciles de evaluar.
- Motivos reconstructivos: Para lograr simetría en casos de mamas voluminosas o ptósicas.

TÉCNICAS DE MASTECTOMÍAS

Las técnicas que pueden utilizarse para la MRR son las siguientes:

- Mastectomía simple
- Mastectomía con conservación de piel ("Skin Sparing Mastectomy": SSM)
- Mastectomía con conservación de aréola ("Areola Sparing Mastectomy": ASM)
- Mastectomía con conservación de complejo aréola-pezón ("Nipple Sparing Mastectomy": NSM)

En todos estos procedimientos (SSM, NSM) es imprescindible que el equipo quirúrgico esté experimentado en la técnica, que se seleccionen correctamente a las pacientes (estadios, tratamientos adyuvantes, etc.) y se evalúe la morbilidad previa (tabaquismo, radioterapia). [29, 30]

La mastectomía con conservación del complejo aréola y pezón (CAP), la más utilizada, a través de una incisión radiada en el cuadrante súpero-externo, prolongada o no hacia la aréola, diseca entre la superficie glandular y el plano del celular subcutáneo, secciona los conductos galactóforos en la base del pezón y deja de 3 a 5 mm de glándula para no comprometer la vitalidad del complejo aréola-pezón. Una vez completada toda el área superficial, separa el plano profundo de la glándula mamaria de la aponeurosis superficial del músculo Pectoral Mayor. Estos procedimientos deben ir acompañados de una Reconstrucción Mamaria Inmediata (RMI).

Dado que la mama es una parte del cuerpo de la mujer que influye en múltiples aspectos de su vida, la Reconstrucción Mamaria en las pacientes de alto riesgo es un punto de suma importancia para consensuar entre el paciente y el equipo tratante.

La Reconstrucción Mamaria debe ser realizada por cirujanos entrenados en técnicas de cirugía oncoplástica. Se debe explicar a la paciente que el método reconstructivo y la calidad del resultado será el de su caso particular. También se debe explicar la cantidad de tiempos quirúrgicos que el procedimiento podrá necesitar, las complicaciones y sus implicancias (nuevas cirugías, pérdida de resultado etc.).

Las técnicas de Reconstrucción mamaria se pueden clasificar según se utilicen tejidos autólogos o heterólogos (implantes). (Ver consenso de cirugía oncoplástica[30])

- Reconstrucción Mamaria con implantes
  - Prótesis
  - Expansores

- Reconstrucción Mamaria con tejido autólogo
  - Colgajo Dorsal Ancho
  - Colgajo TRAM
  - Colgajos libres microquirúrgicos: TRAM libre, DIEP, SIEA.
  - Lipotransferencia

La técnica de RM más utilizada para la MRR es la colocación de prótesis directa en casos de permitirlo la cobertura cutánea de la paciente, o expansores y recambio por prótesis en un segundo tiempo; raramente colgajos miocutáneos.

Los mejores resultados estéticos se logran con la combinación de mastectomías con conservación de piel y RMI, o mastectomías con conservación del complejo aréola-pezón e implante protésico.
La tabla 1 expone el seguimiento de la mama reconstruida post mastectomía. [31]

Como se mencionó anteriormente, la MRR no elimina completamente el riesgo de desarrollar un cáncer de mama. Debe ser advertido a las mujeres y continuar con su vigilancia.

Tabla 1. Seguimiento de la mama reconstruida post mastectomía (rmpm)

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA POST-MASTECTOMÍA	**RECOMENDACIÓN**		
	INDICACIÓN	**MÉTODO DE IMÁGENES**	**INTERVALO**
RMPM PRÓTESIS	Control de la mama reconstruida	Ecografía	De acuerdo a cuadro clínico
	Complicación de prótesis mamarias	Resonancia Magnética con contraste	De acuerdo a cuadro clínico
RMPM COLGAJOS	Control de la mama reconstruida	Mamografía y Ecografía	Cada 6 / 12 meses hasta los 3 años
RMPM LIPOTRANSFERENCIA AUTÓLOGA SIN MANIPULACIÓN DE STEM-CELLS (LIPOFILLING)	Control de la mama reconstruida	Mamografía y Ecografía	Cada 6 / 12 meses hasta los 3 años
	Complicaciones postquirúrgicas	Resonancia Magnética con contraste	De acuerdo a cuadro clínico
MASTECTOMÍA CON CONSERVACIÓN DE COMPLEJO ARÉOLA-PEZÓN (CAP)	Control de la mama reconstruida	Mamografía y Ecografía	Cada 6 / 12 meses hasta los 3 años

Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cirugía Oncoplástica en Cáncer de mama. Mayo 2012 Disponible: http://www.samas.org.ar/archivos/consensoCAmama.pdf

En todos los casos examen físico semestral.

MASTECTOMÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGO Y BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

La biopsia de ganglio centinela en la MRR no está recomendada en forma rutinaria, por la baja tasa de carcinoma invasor oculto hallado en las piezas de mastectomía (1,4 al 1,7%). [32, 33]

Existe controversia en el caso de MRR contralateral en pacientes con carcinoma localmente avanzado, carcinoma lobulillar invasor o carcinoma lobulillar in situ. Algunos grupos, en estos casos, proponen realizar la biopsia del ganglio centinela. [34-38]

REFERENCIAS

1) Stefanek M. Hartmann L, Nelson W. Review. Risk-reduction mastectomy: clinical issues and research needs. *J Natl Cancer Inst. 93 (17):1297-1306,2001*

2) Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cirugía Oncoplástica en Cáncer de mama. Mayo 2012. Disponible: http://www.samas.org.ar/archivos/consensoCAmama.pdf

3) Rebbeck T. Friebel T, Lynch H et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 22 (6):1055-1062,2004

4) Stefanek M. Hartmann L, Nelson W. Review. Risk-reduction mastectomy: clinical issues and research needs. *J Natl Cancer Inst. 93 (17):1297-1306,2001.*

5) Zakaria S, Degnim A. Prophylactic Mastectomy. *Surg Clin N Am.* 87:317– 331,2007.

6) Hartmann LC, Sellers DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. *The New England Journal of Medicine. 340(2):77-84,1999.*

7) National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.TM Breast Cancer. www.nccn.org Version 1.2013.

8) National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.TM Breast Cancer. www.nccn.org Version 1.2013.

9) Giuliano A, Boolbol S, Degnim A, Kuerer H, Leitch M, Morrow M. Society of Surgical Oncology: Position Statement on Prophylactic Mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Annals of Surgical Oncology . 14 (9):2425-2427,2007.*

10) Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol. 27(9):1362–1367,2009.*

11) Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. J Clin Oncol. 29(12):1564-1569,2011.

12) Katz SJ, Morrow M, Contralateral Prophylactic Mastectomy for Breast Cancer ,Addressing Peace of Mind. *JAMA 310(8) : 793-794,2013.*

13) Yi M, Kronowitz J, Meric-Bernstam F, et al. Local, Regional and Systemic Recurrence Rates in Patients Undergoing Skin Sparing Mastectomy Compared with Conventional mastectomy. *Cancer 117:916-24*,2011.

14) Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA 2 mutations carriers*. J Clin Oncol 22:2328-2335,2004.*

15) Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and Ovarian Cancer incidence in BRCA 1- mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genes. 56:265-271,1995.*

16) Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol 17(10):2702–2709,2010.*

17) Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ et al. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst. 102(6):401–409,2010.*

18) Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer 93 (3):287–292*, 2005.

19) Herrinton L, Barlow W, Onchee Yu et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol 23(19): 4275- 4286,2005.*

20) Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg 180:439-445, 2000.*

21) Lee JS, Grant CS, Donohue JH et al. Arguments against routine contralateral mastectomy of undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. *Surgery 118: 640-647, 1995.*

22) Recht A. Contralateral Prophylactic Mastectomy: Caveat Emptor. *J Clin Oncol 27:1347-1349, 2009.*

23) Lostumbo L, Carbine NE, Wallace. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev . 2010; 11:CD002748.*

24) Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev. 2010; 11:CD002748.*

25) Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ et al. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst. 102(6):401–409, 2010.*

26) Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH et al. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: A trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol 25: 5203-5209, 2007.*
27) Katz SJ, Morrow M. Contralateral Prophylactic Mastectomy for Breast Cancer, Addressing Peace of Mind. *JAMA 310 (8): 793-794, 2013.*
28) Giuliano A, Boolbol S, Degnim A, Kuerer H, Leitch M, Morrow M. Society of Surgical Oncology: Position Statement on Prophylactic Mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Annals of Surgical Oncology 14 (9):2425-2427, 2007.*
29) National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.TM Breast Cancer. www.nccn.org Version 1.2013.
30) Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cirugía Oncoplástica en Cáncer de mama. Mayo 2012. Disponible: http://www.samas.org.ar/archivos/consensoCAmama.pdf
31) Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cirugía Oncoplástica en Cáncer de mama. Mayo 2012. Disponible: http://www.samas.org.ar/archivos/consensoCAmama.pdf
32) Zhou W, Liu X, et al. Meta-analysis of sentinel node biopsy at the time of prophylactic mastectomy of the breast. Can J Surg. 54(5): 300-306, 2011.
33) Laronga C, Lee MC, Maguire KP et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in the setting of prophylactic mastectomy. J Am Coll Surg 209:746-752, 2009.
34) Soran A, Falk J, Bonaventura M. Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy. Magee-Women's Hospital experience. Ann Surg Oncol. 14 (2):646-51, 2007.
35) Zhou W, Liu X, et al. Meta-analysis of sentinel node biopsy at the time of prophylactic mastectomy of the breast. Can J Surg. 54(5): 300-306, 2011.
36) Laronga C, Lee MC, Maguire KP et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in the setting of prophylactic mastectomy. J Am Coll Surg 209:746-752, 2009.
37) Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol 17(10):2702–2709, 2010.*
38) Meijers-Heijboer H, Van Geel B, van Puten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl Med 345:159-164*, 2001.

ANEXECTOMÍA BILATERAL DE REDUCCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO Y MAMA

Introducción

Este año el National Cancer Institute estima 232.670 nuevos casos de cáncer de mama para las mujeres y 2.360 para los hombres, con una mortalidad de 40.000 y 430 respectivamente. Para el cáncer de ovario estima 21.980 nuevos casos con una mortalidad de 14.270.

Función Ovárica

Los ovarios son órganos endocrinos, que durante el periodo reproductivo producen estradiol, progesterona y andrógenos (testosterona y androstenediona).

La anexectomía bilateral en la premenopausia origina una menopausia quirúrgica como consecuencia de la pérdida inmediata y significativa de hormonas (estradiol, progesterona y andrógenos). A diferencia de la menopausia natural, es que esta última no se asocia a cambios significativos de los niveles circulantes de testosterona, ya que los ovarios continúan produciendo andrógenos hasta los 80 años aproximadamente.

La androstenediona se convierte en estrona en el tejido graso y en los músculos. Por otra parte la estrona y testosterona se convierten en estradiol. [1-2-3]

La anexectomía bilateral electiva en pacientes menores de 50 años con indicación de histerectomía por patologías benignas, están asociadas con un incremento de la enfermedad coronaria, disfunción sexual, osteoporosis, fracturas de caderas, enfermedad de parkinson y alteración de la función cognitiva. Mientras que en las mujeres postmenopáusicas puede reducir la tasa de cáncer de ovario sin un impacto aparentemente significativo en las manifestaciones sistémicas antes descriptas. [4-5]

Anexectomía bilateral de reducción de riesgo para cáncer de ovario

El riesgo estimado para la población general de padecer cáncer de ovario es de 1,4 %, es decir, 1 de cada 70 mujeres a lo largo de la vida. Dicho riesgo se incrementa en el síndrome de Lynch, llegando hasta un 14 % y en las mujeres con mutaciones de los genes BRCA1-2 oscila desde un 13 hasta un 46 %.

El cáncer de ovario representa la quinta causa de muerte en las mujeres de los Estados Unidos de Norteamérica, ocupando el cuarto lugar entre los 40 y los 59 años.

Un 75 % de los casos se diagnostican en estadios tardíos (III y IV) con una sobrevida promedio a los 5 años del 44 %.

Debido a la ausencia de métodos de screening efectivo para esta patología, pareciera ser que la anexectomía bilateral electiva al momento de la histerectomía por causa de patología benigna, es una opción de prevención. Mientras que para la población de riesgo, mujeres con BRCA1 y 2 mutados, la anexectomía bilateral disminuye en forma significativa la tasa de mortalidad por cáncer de trompas de Falopio y Ovario. [6-7-8]

La revisión Cochrane referente a la anexectomía bilateral electiva para la población general, determinó que no hay suficiente evidencia científica, como para apoyar o contraindicar su práctica. [9]

Por su parte el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda preservar los ovarios en pacientes premenopáusicas, que no presenten riesgo genético aumentado para cáncer de ovario, e indicarla en mujeres con BRCA mutados (población de riesgo) a partir de los 40 años y con deseos genésicos cumplidos. Mientras que en las mujeres postmenopáusicas, que no presentan riesgo genético aumentado su indicación al tiempo de una histerectomía debiera ser evaluada individualmente.

Anexectomía bilateral de reducción de riesgo para cáncer de mama

La anexectomía de reducción de riesgo electiva para la población general, en mujeres menores de 45 años, disminuye la incidencia de cáncer de mama, sin tener impacto en la tasa de mortalidad por esta patología. [10]

Sin embargo para las mujeres con BRCA1 mutados (población de riesgo) entre los 40 y 50 años, reduce el riesgo para cáncer de mama hasta en un 50 % y para aquéllas menores de 40 años reduce hasta un 64 %. [6-7-11-12]

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda la anexectomía bilateral para las mujeres con BRCA1 o BRCA 2 mutados, una vez alcanzados sus deseos genésicos.

Basados en las curvas de incidencia para cáncer de mama y en las publicaciones que expresan una reducción del riesgo de hasta un 50 % después de la anexectomía, varios autores con estudios prospectivos y randomizados, hallaron una disminución de nuevos casos para aquellas mujeres portadoras de la mutación del BRCA2 y por el contrario observaron más casos de los esperados en las portadoras de BRCA1.

Una explicación de esta diferencia es que el efecto de la anexectomía de disminución de riesgo, podría ser menos marcada en las portadoras de mutaciones BRCA1, debido a que sus cánceres de mama son a menudo receptores hormonales negativos, tanto para estrógenos, como para progesterona (ER y PR). Otras explicaciones para el hallazgo de más casos de cáncer de mama de lo esperado pueden ser la intensificación del cribado con Mamografías y/o Resonancia Magnética Nuclear, aunque esta explicación se debilita en las mujeres con BRCA 2 mutadas. Que la anexectomía de reducción de riesgo, es elegida por las mujeres con historia familiar y cáncer de mama previo. Y por último, el empleo de la terapia de reemplazo hormonal después de la anexectomía de reducción de riesgo. [13-14]

Otros autores informan que la cantidad de ovulaciones en la vida de la mujer se asocia al riesgo de cáncer de mama. Así la edad de la menopausia y la prolongación de la lactancia serían inversamente proporcional al riesgo de

padecer cáncer de mama. El hecho que la anexectomía luego de la menopausia reduzca el riesgo de cáncer de mama los lleva a plantear la hipótesis de que los andrógenos ováricos tendrían acción directa sobre el riesgo de cáncer mamario por conversión periférica a estrógenos; hipótesis que de confirmarse implicarían nuevas propuestas en la prevención de esta entidad. [15]

La reducción del riesgo de cáncer mamario mediante la anexectomía conlleva una reducción de la calidad de vida, determinada por la dispareunia, sofocos, disminución del deseo sexual, así como de la satisfacción sexual. Síntomas que no siempre se corrigen mediante las terapias de reemplazo hormonal, aunque los estudios muestran evidencia que el uso de la terapia de reemplazo hormonal no interfiere en el efecto de la anexectomía sobre la mama, pero sugieren que estás pacientes deben se monitorizadas. [16-17-18-19-20]

Los beneficios de la anexectomía de reducción de riesgo disminuiría la mortalidad para cáncer de mama en un 56 % y por cáncer de ovario en un 79 %, debiéndose informar a las pacientes todas la morbilidades ocasionadas por la ausencia de los anexos. [21-22]

En conclusión, la incidencia de cáncer de mama después de la anexectomía de reducción de riesgo en mujeres premenopáusicas portadoras del gen BRCA 2 es significativamente menor. Aún faltan estudios para aclarar su beneficio en las mujeres premenopáusicas portadoras del gen BRCA 1. Si bien reconocemos que la anexectomía sigue siendo la estrategia de prevención primaria más fundamentada en este grupo etario. Al no poder reproducir el porcentual de reducción de los riesgos publicados anteriormente, el cribado continuo con la mamografía y la resonancia magnética para prevenir el cáncer de mama en las mujeres portadoras de BRCA1 y BRCA2 aún anexectomizadas, se justifica. [23]

REFERENCIAS:

1) Gallo Vallejo JL. Conservación de los ovarios frente a ooforectomía bilateral en pacientes sometidas a histerectomíaa por procesos benignos. Clin Invest. Gin. Obst. 36 (3): 94-98, 2009

2) Erekson EA, Martín DK, Ratner ES, Oophorectomy: The debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. Menopause 20 (1): 110-114, 2013

3) ACOG Practice Bulletin. Elective and Risk Reducing Salpingo-oophorectomy. Obstet. Gynecol. 111 (1): 231-241, 2008

4) Matthews CA. A critical evaluation of the evidence for ovarian conservation versus renoval at the time of hysterectomy for benign disease. J. Womens Health 22 (9): 775-779, 2013

5) Parker WH. Bilateral oophorectomy versus Ovarian Conservation: Effects on long-term Womens Elath. J. Minim. Invasive Gynecol. 17 (2): 161-166, 2010

6) Reed SD, Goff B. Elective oophorectomy or ovarian conservation at the time of hysterectomy. En www.uptodate.com, 2013

7) Muto MG. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women at high risk of epithelial ovarian and fallopian Tubal cancer. En www.uptodate.com, 2013

8) Rebbeck TR, Kauff ND. Domchechek SM. Meta-analysis of risk reduction estimated associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation Carriers. J Natl Cancer Inst. 101 (2): 80-87, 2009

9) Orozco LJ, Salazar A, French L. Hysterectomy versus hysterectomy plus oophorectomy for premenopausal women. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006

10) Parker WH. Broder MS, Chang E, et. al. Ovarian conservation at the time of histerectomy and long-term health outcomes in the Nurses Health Study. Obstet Gynecol. 113 (5): 1027-1037, 2009

11) Kramer JL, Velazquez IA, Chen BE, et. al. Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of BRCA 1 mutation Carriers. J Clin Oncol. 23: 8629-8635, 2005

12) Elsen A, Lubinski J, Klijn J, et. al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA 1 and BRCA2 mutation Carriers: an International case-control study. J Clin Oncol 23: 7491-7496, 2005

13) Warner E, Hill K, Causer P, et. al. Prospective study of breast cancer incidente in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation under surveillance with and without magnetic resonanse Imaging. J Clin Oncol. 29: 1664-1669, 2011

14) Junod B, Zahl PH, Kaplan RM, et. al. An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: screening and incidente trends in birth cohorts. BMC Cancer 11:401, 2011

15) Kotsopoulos J. et. Al. Oophorectomy after menopause and the risk of breast cancer en BRCA 1 BCRA 2 mutation carriers. Cáncer Epidemiology, Biomarkers, Prevention; 21 (7): july 2012. AACR

16) Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et. al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction alter bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation Carriers: The PROSE Study Group. J Clin Oncol. 23: 7804-7810, 2005

17) Elsen A, Lubinsky J. Gronwald J, et.al. Hormone therapy and the risk of breast cancert in BRCA1 mutation Carriers. J Natl Cancer Inst. 100: 1361-1367, 2008

18) Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et. al. Increased risk of recurrence alter hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J

Natl Cancer Inst. 100: 475-482, 2008
19) Kenemans P, Bundred NJ. Foldart JM, et. al. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: a double blind, randomised, non inferiority trial. Lancet Oncol 10: 135-146, 2009
20) Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et. al. Survival patterns alter oophorectomy in premenopausal women: a population based cohorte study. Lancet Oncol. 7: 821-828, 2006
21) Fakkert IE, Mourits MJE, Jansen L, et. al Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Ooforectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Cancer Prev Res. 5 (11): 1291-1297, 2012
22) Stan D. L., Shuster L. T., Wick M. J. Challenging and Complex Decisions in the Management of the BRCA Mutation Carrier. Journal of wome´s. Vol. 22, (10), 2013
23) Risk reduction and surveillance strategies for individual al high genetic risk for breast and ovarian cancer –Clinical practice guideline BR-011 revisión 2011- www.alberta health services.ca

QUIMIOPREVENCIÓN

La **quimioprevención** es la rama más aplicada de la "fármaco-prevención primaria" para el cáncer de mama. Se define así a la acción de sustancias que previenen el desarrollo de tumores, al ser capaces de Impedir (bloquear) o Revertir (suprimir) el proceso de la Carcinogénesis.

ETAPAS DE LA CARCINOGÉNESIS

INICIACIÓN

Es el proceso inicial de alteración de una célula a nivel del genoma de la misma para tres procesos fundamentales para la célula: metabolismo, reparación del ADN y proliferación celular. La alteración de cualquiera de estos tres procesos puede iniciar el proceso de la carcinogénesis. Al compuesto químico implicado en este proceso se lo denomina agente iniciador y es aquél que sólo es capaz de iniciar a las células, siendo estos agentes muy escasos.
Algunos de los mecanismos moleculares y celulares responsables de la iniciación de la carcinogénesis son: mutaciones en el genoma como pequeñas deleciones, mutaciones puntuales de proto-oncogenes y/o oncogenes y mutaciones en genes implicados en la transducción de señales celulares, las cuales pueden producir alteraciones fenotípicas. Las características morfológicas y biológicas de este proceso son: irreversibilidad, la célula afectada no se distingue morfológicamente de la célula normal, es necesario que se produzca al menos un ciclo celular completo con división de la misma para que se "fije" el daño inducido, y la eficiencia del proceso de iniciación puede ser modulada por agentes exógenos y/u hormonas endógenas.

PROMOCIÓN

Una vez que una célula ha sido mutada por un iniciador, es susceptible a los efectos de los promotores. Estos compuestos promueven la proliferación de la célula, dando origen a un gran número de células hijas que contienen la mutación creada por el iniciador. Los promotores no tienen efecto cuando el organismo en cuestión no ha sido tratado previamente con un iniciador.
Los promotores comúnmente son específicos para una especie o tejido en particular, gracias a su interacción con receptores presentes, en distintas cantidades, en distintos tipos de tejido.

PROGRESIÓN

El agente de progresión es aquél compuesto químico capaz de convertir una célula iniciada o en estado de promoción en una célula potencialmente maligna.
La progresión de la carcinogénesis se puede producir también mediante la incorporación en el genoma de información genética exógena (por ejemplo, de virus) o alteraciones cromosómicas espontáneas; ésta también es una etapa irreversible. [(1)]
En síntesis, las etapas de la carcinogénesis comprenden:

Iniciación: **cuando se inicia la modificación del ADN de la célula.**

Promoción: **duplicación de células mutadas.**

Progresión: **es donde un clon ya está establecido.**

BENEFICIOS DE LA QUIMIOPREVENCIÓN. ENSAYOS CLÍNICOS

Los agentes quimiopreventivos requieren de un prolongado tiempo de acción para ejercer sus efectos protectores.
Las propiedades de un agente quimiopreventivo deben brindar beneficio, con mínima toxicidad y excelente tolerancia.
Numerosos ensayos prospectivos han mostrado los beneficios de la quimioprevención: El *National Surgical Adyuvant Breast And Bowel Project* (NSABP), *Breast Cancer Prevention Trial* (BCPT) P1 fue el primer estudio publicado en el año

1998 en el que se demuestra el beneficio de la quimioprevención empleando tamoxifeno en una población de más de 13.000 mujeres con los factores de riesgo reconocidos en el modelo de Gail (edad, menarca </= 11años, 1er.nacido vivo >/= 30 años, nuliparidad, lobulillar in situ, antecedente de cáncer de mama en 1er grado, antecedente de biopsia de mama e hiperplasia atípica). En dicho ensayo se empleó tamoxifeno 20mg por día versus placebo por 5 años y **los resultados mostraron una disminución del riesgo de cáncer invasor del 49%**, un incremento de la aparición de riesgo de cáncer de endometrio RR= 2.53, incremento de enfermedad trombo-embolica pulmonar RR= 3.01, incremento de trombosis venosa profunda RR=1.60, incremento de trombosis cerebrovascular RR= 1.59 y disminución de la aparición de fracturas. [(2)]

Al ensayo americano de prevención siguieron el estudio del *Royal Marsden* del Reino Unido [(3)] y el estudio Italiano. [(4)] Ambos compararon el efecto del tamoxifeno vs placebo y los factores de riesgo seleccionados se pueden observar en la tabla 1. A esos ensayos se les criticó que sus investigadores trabajaron con una población que se consideró de número insuficiente, y además se incluyeron pacientes a las que se les permitió el empleo de terapia de reemplazo hormonal (41% en la población británica y 14% en la población italiana) y ello pudo haber afectado el beneficio con tamoxifeno.

Tabla 1.- Comparación de los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno

Características	NSABP (USA)	Royal Marsden (UK)	Italiano (Veronesi)
Tamaño Muestra	13.388	2471	5408
Años/Mujeres Seguimiento	46.858	12.355	5.408
Participantes < 50 años	40%	62%	36%
1º Grado Relativo Cáncer de Mama	55%	55%	18%
2 º Grado Relativo Cáncer de Mama	13%	17%	2.5%
Uso Terapia Reemplazo Hormonal	0%	41%	14%
Incidencia de Cáncer de Mama / 1.000:			
PLACEBO	6.7	5.5	2.3
TAMOXIFENO	3.4	4.7	2.1

Si bien en su primera publicación los ingleses e italianos no mostraron diferencias en relación al grupo que había recibido tamoxifeno, se observó posteriormente en el ensayo del *Royal Marsden Hospital* en un seguimiento a 20 años, una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de mama en el grupo de mujeres con receptores de estrógenos positivos (RE+) que habían recibido tamoxifeno (HR: 0.48, IC 95%: 0,29-20,79).

El estudio italiano de prevención con tamoxifeno extendió su análisis de 5 años a 11 años y en este análisis post-tratamiento se observó también una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de mama RE+ en las mujeres con alto riesgo en el grupo con tamoxifeno (RR: 0.24, IC 95%: 0,10 a 10,59). Las mujeres de alto riesgo fueron

seleccionadas en base a varios criterios, entre ellos: la edad de la menarca, sin antecedentes de embarazo, sin antecedentes de ooforectomía bilateral (se permitió al menos un ovario intacto).

El análisis a largo plazo de estos ensayos europeos mostró que el tamoxifeno también beneficiaba la reducción de aparición de cáncer de mama en el período post-tratamiento.

En el año 2006 se conocieron los resultados del estudio STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*) NSABP – P2 donde se comparaba el uso de tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años vs raloxifeno 60mg/día durante 5 años. Participaron 22.000 mujeres entre 35 y 59 años con factores de riesgo (modelo de Gail) y mujeres post-menopáusicas, también mujeres mayores de 60 años con cáncer lobulillar in situ con Gail igual o mayor 1.67%, donde el "endpoint" primario era reducción de la incidencia del cáncer de mama invasor. **En los resultados, no se observó diferencia en la aparición de cáncer de mama invasor entre los dos grupos: tamoxifeno vs raloxifeno.**

De ello se dedujo que el raloxifeno es una alternativa efectiva al tamoxifeno, para reducir la incidencia de cáncer invasor en mujeres post-menopáusicas.

Con raloxifeno se observó menor incidencia de cáncer de endometrio, fenómenos de trombosis venosa y embolia pulmonar.

En el año 2010 se realiza un análisis actualizado del ensayo STAR con un seguimiento de 81 meses y el resultado de esa nueva evaluación no mostró diferencia estadísticamente significativa entre el raloxifeno y el tamoxifeno en la incidencia de cáncer de mama invasor (RR: 1.24, IC 95%: 1.05-1.47). En cambio se observó una disminución en la incidencia de la enfermedad no invasiva, que se acercó a la significación estadística (RR: 1.22, IC 95%: 0.95-1.59).

También en el análisis a largo plazo, las mujeres en el grupo con raloxifeno tuvieron un riesgo significativamente menor de cáncer de endometrio, que no se había observado en el estudio inicial (RR: 0.55, IC 95%: 0.36 a 30.83) [(5)]

Otro estudio sobre quimioprevención fue el ensayo *International Breast Cancer Intervention Study I* (IBIS-I) que mostró una reducción del riesgo de cáncer de mama con tamoxifeno. Al estudio ingresaron 7152 pacientes entre 35-70 años, el diseño fue tamoxifeno vs placebo en mujeres con incremento de riesgo de desarrollar cáncer de mama, con historia familiar de cáncer de mama y biopsias previas.

En la tabla 2 se puede observar un resumen de los resultados de todos los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno: [(6)]

Tabla 2

Ensayos	Características Pacientes	Población	Nro de Pacientes Randomizadas	Duración del Tratamiento (años)	Nro Total de Cáncer de Mama Invasores y No Invasores	Reducción de Riesgo de Cáncer de Mama
Breast Cancer Prevention NSABP P1	Alto Riesgo Cáncer de Mama Mayores / = 60 años GAIL Menores 50 años 39%	Riesgo a 5 años Mayor /= 1.66%	13.388	5	Tamoxifeno124 Placebo 244	Total 49% Ca Intraductal 50% Antecedente Ca Lobular In Situ 55% Antecedente Hiperplasia atípica 86%
Royal Marsden Hospital Quimioprevención	Historia familiar de cáncer en menores de 50 años o dos o más afectadas en 1er grado	Historia Familiar de cáncer de mama	2494	5-8	Tamoxifeno 62 Placebo 75	No reducción de riesgo
International Breast Intervention Study (IBIS I)	Mayores de 35años con riesgo de cáncer de mama	Riesgo relativo mayor del doble	7152	5	Tamoxifeno 69 Placebo 101	Total 32%
Italian Tamoxifen Prevention Study	Mujeres con histerectomía 48% con ooforectomia bilateral Edad Media 51 años	Riesgo Normal	5408	5	Tamoxifeno 34 Placebo 45	Total no reducción Subgrupo Alto Riesgo* 82%
Todos los Ensayos de Prevención con Tamoxifeno			28442		Tamoxifeno 289 Placebo 465	Total 38% RE+ Invasor 48 %

- **Subgrupo de alto incluye mujeres con un ovario funcionante , menarca a los 13 años y embarazo antes de los 24 años**
- **CuzickJ et al Lancet 2003 361.296.300**

El estudio titulado *The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial* (NCIC CTG MAP.3)[7] fue un ensayo doble ciego de 4560 mujeres postmenopáusicas con edad media de 62.5 años y riesgo de Gail con score 2.3% de incremento de riesgo de cáncer de mama.

Las mujeres se randomizaron a recibir: exemestane 25 mg por día por 5 años vs placebo 1 comprimido por 5 años. El "enpoint" primario fue la incidencia de cáncer de mama invasivo. Fueron excluidas las mujeres premenopáusicas, que tenían un historial de cáncer de mama invasivo o cáncer intraductal (CDIS) tratadas con tumorectomía, o que presentaran mutación del BRCA1 o BRCA2.

En el MAP.3 **el exemestane redujo en un 65% las probabilidades de contraer cáncer de mama.**

La incidencia anual de cáncer de mama invasivo y no invasivo (carcinoma ductal in situ) fue del 0.35% con exemestano y 0.77% con placebo (hazard ratio [HR] 0.47, 95% CI [0.27, 0.79]; p = 0.004). Los eventos adversos se presentaron en el 88% del grupo con exemestano y en el 85% en el grupo placebo, por tanto no hubo diferencia significativa (tabla 3).

Tabla 3 – estudio MAP.3

Efectos adversos

Toxicidad	Exemestano N%	Placebo N%	valor de P
Fracturas Clínicas del Esqueleto	**149 (6.7%)**	**143 (6.4%)**	**0.72**
Osteoporosis	**37 (1.7)**	**30 (1.3%)**	**0.39**
Enfermedad Cardiovascular	**106 (4.7%)**	**106 (4.9%)**	**0.78**
Otras Enfermedades Malignas	**43 (1.9%)**	**38 (1,7)**	**0.58**

Una muy reciente publicación sobre la calidad de vida de las pacientes que participaron en este ensayo clínico ha mostrado que el grupo que recibió exemestano tuvo leves efectos adversos que repercutieron en los síntomas vasomotores, sexuales y el dolor, el que se produjo sobre todo en los primeros 6 meses a 2 años después de la asignación aleatoria. Los efectos de importancia clínica provocados por el exemestano fueron 8% más en el dominio vasomotor, y 4% más en las áreas de lo sexual y el dolor. No se observaron otras diferencias entre los dos grupos.

Según el estudio, la calidad de vida se vio afectada un poco más en las mujeres en el grupo con exemestano (32%) que en el grupo placebo (28%).

En el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio de 2013, el Dr Jack Cuzik presentó el estudio IBIS-II. Este ensayo se inició para investigar si el anastrozol se podía utilizar con eficacia para prevenir el cáncer de mama. [8, 9]

Se incluyeron en dicho ensayo 3864 mujeres postmenopáusicas entre 40 y 70 años con riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama, en función de una serie de criterios de inclusión, entre los cuales figuraban tener dos o más familiares co-sanguíneos con cáncer de mama, tener una madre o hermana con antecedente de cáncer de mama antes de los 50 años, o tener una madre o hermana con antecedente de cáncer de mama bilateral.

De las mujeres participantes, a 1920 se les asignó aleatoriamente la terapia con anastrozol 1 mg por día y a 1944 un placebo durante cinco años.
Al completar el seguimiento a cinco años, 40 mujeres en el grupo de anastrozol (2%) y 85 en el grupo placebo (4%) habían desarrollado cáncer invasor de mama. La incidencia acumulada prevista para después de 7 años de seguimiento fue de 5,6% de mujeres con cáncer de mama en el grupo con placebo frente al 2,8% en el grupo con anastrozol.
Los resultados iniciales tras cinco años de seguimiento muestran que para las mujeres postmenopáusicas que tienen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad, **anastrozol reduce la incidencia de cáncer de mama en un 53% en comparación con las mujeres asignadas a placebo**. Además, se notificaron muy pocos efectos secundarios, en su mayoría pequeños aumentos en dolores musculares y sofocos. La incidencia de cáncer de mama entre mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad se redujo significativamente con anastrozol, indicando que el fármaco puede ser una nueva opción eficaz para la prevención del cáncer de mama para este grupo de mujeres

NCIC CTGMAP.3 Prevención (The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial): **El tratamiento con exemestane consigue reducir un 65% las probabilidades de contraer cáncer de mama.**

Estudio IBIS II (International Breast Cáncer Intervention Study II): **El anastrozol reduce la incidencia de cáncer de mama en un 53 % en comparación con las mujeres asignadas a placebo**.

Los expertos han revisado los nuevos datos sobre el **uso preventivo de tamoxifeno y raloxifeno para la quimioprevención del cáncer de mama.**

La *US Preventive Services Task Force* (USPSTF). [(10)]

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), junio 2013 [(11)]

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) [(12)]

Kala Visvanathan, según la revisión de ensayos controlados randomizados y meta-análisis publicados entre junio de 2007 y junio de 2012. [(13)]

Guias de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – 2014 [(14)]

Por lo todo referido y siguiendo recomendaciones de diferentes sociedades y trabajos internacionales presentados podemos concluir: [(15-28)]

La indicación de quimioprevención está recomendada en pacientes de alto riesgo:
En mujeres de 35 años o mayores con incremento de riesgo de cáncer de mama, indicar tamoxifeno 20 mg por día por 5 años.
En mujeres postmenopáusicas indicar tamoxifeno 20 mg por día por 5 años o raloxifeno 60 mg por día por 5 años, o exemestano 25 mg por día por 5 años.
Se considera como incremento de riesgo absoluto individual proyectado a 5 años ≥ 1.66% (según el *National Cancer Institute BC Risk Assessment Tool,* o una medición equivalente) o mujeres con diagnóstico de carcinoma lobular in situ.
Hay acuerdo en conversar con las mujeres en alto riesgo de cáncer de mama, los beneficios de la quimioprevención y también los efectos adversos.

Actualmente no existe evidencia que avale el uso de quimioprevención en mujeres portadoras de mutación BRCA1. Respecto a las mujeres portadoras de mutación BRCA2, un pequeño subgrupo de análisis en el estudio NSABP-P1 mostró un beneficio significativo con quimioprevención en la reducción de riesgo de cáncer de mama.

RECOMENDACIÓN DE QUIMIOPREVENCIÓN

Mujeres de Alto Riesgo

Premenopáusicas

- Tamoxifeno 20 mg por día durante 5 años

Postmenopáusicas

- Tamoxifeno 20 mg por día durante 5 años
- Raloxifeno 60 mg por día durante 5 años
- Exemestane 25 mg por día durante 5 años

REFERENCIAS

1. www.biocancer.com Lara P. y col. Biocancer Research Journal. Vol Nº1, Enero 2004
2. Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998 Sep 16; 90(18):1371-88.
3. Cuzick J, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 2003 Jan 25; 361(9354):296-300.
4. Veronesi U, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet 1998 Jul 11; 352(9122):93-7. [
5. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3:696-706.
6. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a rand omised prevention trial. Lancet 2002; 360: 817–24.
7. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer revention in postmenopausal women . N Engl J Med 2011; 364: 2381–91.
8. Jack Cuzick, Ivana Sestak, John F Forbes Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international,double-blind, randomised placebo-controlled trial Lancet San Antonio 2013
9. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatas e inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010; 28: 509–18.
10. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cance r: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013; 381: 1827–34.
11. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Ann Intern Med. 2013;158:604-614
12. Indicators Process Guide. National Institute for Health and Care Excellence (NICE),Manchester, Junio 2013. www.nice.org.
13. Goss PE y col. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2381-91
14. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduct ion: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2013; 31: 2942–62.
15. Guias de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2014
16. Gabriel EM et al. Breast Cancer Chemoprevention.Expert Review of Anticancer Therapy, February 2012, Vol. 12, No. 2 , Pages 223-228
17. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, J Clin Oncol. 2013 Sep 1;31(25):3091-9.
18. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, Ingle JN, J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1427-36.
19. Role of Hormones in Cancer Prevention Victor G. Vogel, MD, MHS, FACP, FACPM . ASCO, 2014
20. National Health Interview Survey. Breast Cancer Res Treat. 2012;134:875-880
21. N Engl J Med. 2011;364:2381-2391 (idem Nº 13)

22 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1652-62.
23 Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst. 2007;99:283-90.
24 Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. J Natl Cancer Inst. 2007;99:727-37
25 Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. J Natl Cancer Inst. 2007;99:272-82.
26 Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, Kornitzer M, Mosca L, Collins P, et al; Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. J Natl Cancer Inst. 2008;100:854-61
27 Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, Mershon JL, Dowsett SA, Cauley JA, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. Clin Cancer Res. 2006;12:5242-7
28 Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3:696-706.

APÉNDICE

RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y METFORMINA

Recientes revisiones de meta-análisis han examinado la incidencia global de cáncer en pacientes con diabetes que tomaban metformina. Muchos de los estudios incluidos fueron retrospectivos. Estos estudios han sugerido que los pacientes con diabetes que son tratados con metformina tienen aproximadamente un tercio de reducción en la incidencia global de cáncer, con un riesgo relativo (RR) de 0,67 (IC 95%, 0,53 a 0,85).

La metformina, que estimula el ingreso de glucosa a las células con disminución de los niveles de insulina, se ha asociado con una menor incidencia de cáncer colorrectal.

Los estudios de cáncer de páncreas, hepatocelular y mama, han mostrado que la mortalidad específica y la mortalidad global en los pacientes por cáncer es más baja en los pacientes con diabetes a los que se prescribe metformina, en comparación con aquéllos que no lo son (hazard ratio [HR] 0,66; IC del 95%, 0,55 a 0,79; HR 0,62, IC 95%, 0,46-0,84, respectivamente).

Aunque las conclusiones de los estudios observacionales son provocativas, es necesario tener precaución en su traslación a la práctica clínica. No recomendamos el uso de la metformina como un agente anticancerígeno (en la prevención o en el de tratamiento del cáncer de mama) hasta tener información más convincente disponible. Hay por lo menos tres ensayos randomizados en fase III en curso que involucran metformina, los que deberían proporcionar una información definitiva sobre los efectos anticancerígenos de la metformina.[1, 2]

REFERENCIAS

1-Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. Nananda F, Leslie Ochs, Vicky Springmann, Aaron K. Aragaki, Rowan T. Chlebowski. Breast Cancer Res Treat (2012) 135:639–646
2-Association Between Metformin Therapy and Mortality After Breast Cancer A population-based study Lega, Iliana C.; Austin, Peter C.; Gruneir, Andrea; Goodwin, Pamela J.; Rochon, Paula A.; Lipscombe, Lorraine L - Diabetes Care. 2013 Oct;36(10):3018-26

DIETA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Las carnes rojas pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama. El consumo de carnes rojas durante la premenopausia puede incrementar el riesgo de cáncer de mama si se compara con mujeres que consumen en su dieta proteínas provenientes de aves de corral, pescado, huevos, nueces y legumbres. Se analizaron 90000 mujeres fuertes consumidoras de carnes rojas, lo que se asoció con un RR (Riesgo Relativo) del 22% más que las mujeres consumidoras de bajos niveles de carnes rojas. [1]

En marzo de 2007, en la Décima Conferencia Internacional sobre "Tratamiento Primario del Cáncer Inicial de Mama" que se desarrolló en Saint Gallen (Suiza), se mencionaron las propiedades que tenían algunos principios activos del te verde, refiriéndose al impacto en estudios experimentales de **uno de sus componentes biológicos activos, que suprime factores de crecimiento en las células de cáncer de mama**.
En enero de 2010, I-Hsin Lin, hace expresa referencia en la *American Association for Cancer Research-International Association for the Study of Lung Cancer* (AACR-IASLC): **"El te verde contiene antioxidantes que llamamos polifenoles y que en el caso del te tienen efectos inhibidores de la carcinogénesis, es decir, de la aparición o proliferación de las células malignas y del crecimiento del tumor"**.[2]
También son reconocidos los **beneficios preventivos** del consumo de **Fitoestrógenos**. Los **Fitoestrógenos** tienen

acciones antioxidantes, antiestrógenicas y antiproliferativas.
Son ricos en **Fitoestrógenos**: cebada, trigo, cereza, zanahoria, col, aceite de coco, canela, apio, avena, aceite de oliva, lima, hinojo, aceite de maní, ginseng, arroz, tilo, nueces, lúpulo, ciruela, papas, soja, semillas de lino, semillas de sésamo.

El consumo de grasas animales y la alta ingesta de alcohol se asocian con incremento de riesgo de cáncer de colon, recto y, probablemente, de próstata y mama. **Las dietas ricas en vegetales, frutas, granos y nueces, disminuyen el riesgo de enfermedades coronarias y diabetes tipo II.**[3]
Siempre llamó la atención que la población de los países mediterráneos, sobre todo los griegos, padecieran mucho menos de cáncer respecto de otras poblaciones del mundo. Se empezó a estudiar el aceite que consumían, que era el aceite de oliva, rico en ácido oleico, es decir **grasas monoinsaturadas, que disminuyen notoriamente los riesgos de enfermedades oncológicas**.

MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA

En relación a la dieta, el aumento de peso, las actividades físicas y el consumo de alcohol se consideran algunos de los componentes modificables del riesgo del cáncer de mama.
La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Hace tiempo que se sabe que contribuye al riesgo de varias enfermedades no transmisibles, como la diabetes y enfermedades del corazón. La atención reciente se ha centrado en la relación entre la obesidad y el cáncer. Los estudios han demostrado que las personas obesas tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar y morir de cáncer en comparación con los no obesos. Más de 40000 diagnósticos de cáncer cada año se atribuyen a la obesidad y el sobrepeso.[4-10]
La actividad física recreativa fue asociada con disminución de riesgo del cáncer invasor de mama con más de 6 horas por semana de actividad recreacional intensa (*Odds Ratio*: reducción 23% de cáncer invasor de mama P=0.05 [IC 95%, 0.65-0.92]) en comparación con mujeres sin actividad recreacional (p=0.02 reducción de riesgo limitada a mujeres sin historia familiar de 1er. Grado).[11-14]

REFERENCIAS

1) Maryam S., Farvid el. al. Healthday,BMJ 10 de junio de 2014
2) Sprague BL et al, Lifetime recreational and occupational physical activity and risk of in situ and invasive breast cancer. Cancer Epidemology Biomarkers & Prevention 16, 236-243, February 1, 2007
3) Nutrition and cancer: the current epidemiological evidence. Gonzalez CA. Br J Nutr. 2006 Aug;96 Suppl 1:S42-5.
4) Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010 Oct;123(3):627-635.
5) Chlebowski R, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. J Clin Oncol. 2002 Feb 15;20(4):1128-1143.
6) Sparano JA, Wang M, Zhao F, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. Cancer. 2012 Dec 1;118(23):5937-5946.
7) Candyce H. et al, High- and Low-Fat Dairy Intake, Recurrence, and Mortality After Breast Cancer Diagnosis. J Natl Cancer Inst. March 14, 2013
8) Van den Brandt P.A. Spiegelman D Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort. Studies on height weight and breast cancer risk . Am J Epidemiol 2000, 152:514; 527
9) Eliassen Alt, Colditz GA, Rosner B et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer .JAMA 2006, 296:193-201
10) nTerry MB, Zhang FF, Kabat G et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. Ann Epidemiol 2006;16:230-240
11) Katz D. et al.Nutrition in Clinical Practice: A Comprehensive, Evidence-Based Manual. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008
12) Association between Five Lifestyle Habits and Cancer Risk: Results from the E3N Cohort. Dartois, L.; Fagherazzi, G.; Boutron-Ruault, M.C.; Mesrine, S.; Clavel-Chapelon, F. Cancer Prev Res; 7(5); 516-25. ©2014 AACR.
13) Adolescent dietary fiber, vegetable fat, vegetable protein, and nut intakes and breast cancer risk. Liu, Y.; Colditz, G.A.; Cotterchio, M.; Boucher, B.A.; Kreiger, N. Breast Cancer Research and Treatment 2014 Vol145 Nro2 Pag 461-70
14) Nutrition and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines, Cancer Risk, and Mortality in the Women's Health Initiative. Thomson, C.A.; McCullough, M.L.; Wertheim, B.C.; Chlebowski, R.T et al. Cancer Prev Res; 7(1); 42-53. ©2014
15) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Risk Reduction 2013 .www.nccn.org

MANEJO IMAGENOLÓGICO DE LAS MUJERES DE ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

En las mujeres de alto riesgo para cáncer de mama, se han agregado otros métodos de screening junto a la Mamografía (Mx), particularmente en las mujeres con riesgo de cáncer de mama hereditario, para las cuales el screening mamográfico puede tener baja sensibilidad. En la actualidad la Resonancia Magnética (RM) es el método de screening recomendado junto a la Mx en mujeres de alto riesgo para cáncer de mama, es decir, mayor o igual a 20-25% [1-5].

Se considera dentro del grupo de alto riesgo, candidatas al screening mediante Mx + RM, a:

1) Mujeres portadoras de mutaciones para cáncer de mama hereditario: mutaciones en genes BRCA 1 y/o BRCA 2, o familiares de primer grado que no cuentan con el test genético, síndromes de Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, o familiares de primer grado.

2) 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.

3) Antecedentes de radioterapia en el tórax recibida antes de los 30 años.

4) La combinación de los criterios antes mencionados.

Las sociedades que recomiendan la utilización de la RM junto a la Mx en mujeres de alto riesgo para cáncer de mama, son la Sociedad de Imágenes de la Mama (SBI) [1], el Colegio Americano de Radiología (ACR) [1], la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) [2], la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA) [3] y la Sociedad Europea de Imágenes de la Mama (EUSOBI) [4].

Desde finales de la década del 90, la RM es parte del screening en mujeres de alto riesgo para cáncer de mama [2], realizándose en los últimos 10 años varios estudios prospectivos no randomizados para analizar los resultados de la implementación de la RM en el screening de este grupo poblacional. La RM demostró una sensibilidad dos veces mayor que la Mx en los estudios multicéntricos con el número de pacientes más significativo [6-10]. Sardanelli et al [11] y Warner et al [12], realizaron, respectivamente, un análisis combinado de 5 estudios prospectivos (3571 pacientes) y la revisión de 11 estudios, mostrando similares resultados: sensibilidad de 81% para la RM y 40% para la Mx en el estudio de Sardanelli y 77% y 39%, respectivamente para la RM y la Mx, en el análisis de Warner. La tasa de cáncer de intervalo fue menor a 10% en todos los estudios y casi todos los cánceres de mama ocurrieron en portadoras de mutaciones. Por lo tanto, varios estudios prospectivos han demostrado que la utilización de la RM en el screening de mujeres de alto riesgo para cáncer de mama familiar, incrementó la detección de la enfermedad comparado con el screening mamográfico [6-9,13,14]. Todos estos estudios han demostrado mayor sensibilidad para el screening por RM comparado con el screening Mx y Ecográfico (US) en el grupo de mujeres de alto riesgo.

Dentro de las ventajas de utilizar la RM en el grupo de mujeres de alto riesgo se encuentran: a- aumento del número de cánceres detectados (mayor sensibilidad); b- tamaño tumoral significativamente más pequeño al igual que el número de tumores con compromiso axilar, traduciéndose en tumores detectados en estadios más bajos; c- tasa más baja de cáncer de intervalo; d- costo aceptable [5].

El número de casos diagnosticados por RM + Mx en mujeres de alto riesgo fue de 93%, comparado con el uso sólo de Mx (36%) y Mx + US, que fue de 52% [5]. La RM como único método, mostró una sensibilidad muy alta, de 71 – 100%, y un valor predictivo positivo de 17-63% [15].

El tamaño promedio de los cánceres detectados por RM fue pequeño (7-18mm) y el compromiso axilar se encontró en el 15-16% de los casos, comparado con el 30-45% en el screening mamográfico [5].

La tasa promedio de cáncer de intervalo fue 5.4%, comparado con el 43-60% del screening mamográfico [5].

Algunos estudios han concluido que el screening con Mx + RM en mujeres de alto riesgo es costo-efectivo [5,16-18]. Las tasas de mujeres citadas nuevamente (8-17%), biopsia (3-15%) y seguimiento (7-11%) se encontraron dentro de valores aceptables [5].

En relación con las mujeres de riesgo intermedio, es decir, 15-20%, el screening por RM es aún un interrogante [1]. La ACS no recomendó a favor o en contra de su utilización [1,2]. La ACS, el ACR y la SBI coinciden en que es inapropiado el screening por RM de las mujeres de riesgo promedio para cáncer de mama (menor a 15%).

Existen requerimientos técnicos para la realización de la RM de mama. El examen debe realizarse en equipos 1.5 o 3 Teslas, con bobina dedicada de mama. Con el fin de reducir el riesgo de falsos positivos, se recomienda la realización de la RM en las mujeres premenopáusicas, entre los días 6-13 del ciclo menstrual, aun con el uso de anticonceptivos orales [19].

Varios estudios comparando la Mx, la US y la RM, han demostrado una mayor sensibilidad de la RM para la detección del cáncer en mujeres de alto riesgo [7,9,20]. La utilización de la US en el screening de este grupo poblacional, no agrega ningún beneficio adicional con respecto al screening con Mx + RM [1]. Sin embargo el US puede tener un rol como complemento en el screening de las mujeres de alto riesgo cuando existe una contraindicación para la realización de la RM [1] o en mujeres de alto riesgo menores de 34 años [3, 21] ya que existe evidencia a favor de una mayor radiosensibilidad. El EUSOMA recomienda que en mujeres menores de 34 años, la Mx debiera evitarse ya que no existe evidencia de que el beneficio supere el riesgo de radiación de la Mx [3,21]. Por lo tanto recomiendan RM + US anual en mujeres de 25-35 años y RM + Mx anual en mujeres mayores de 35 años. Por otra parte, las guías norteamericanas (ACS, ACR, SBI, NCCN) recomiendan Mx + RM en mujeres menores de 35 años argumentando que la radiación de la Mx en portadoras de mutaciones en genes BRCA, no está asociada a un gran incremento en el riesgo de cáncer de mama [22]. En mujeres portadoras de mutaciones en p53 (síndrome de Li-Fraumeni) entre 20-29 años, se recomienda el screening anual sólo con RM (preferentemente) o Mx si la RM no está disponible o individualizado en relación con la edad del familiar más joven afectado [23].

Estudios multicéntricos recientes, Eva [24] y el estudio multicéntrico italiano (HIBCRIT)[25], han evaluado el rol de los diferentes métodos de imágenes en las mujeres de alto riesgo, llegando a dos conclusiones similares: 1) la tasa de detección de la RM no aumenta significativamente cuando se la combina con la Mx, US o ambas [24,25] y 2) la mayoría de los cánceres son detectados en el screening anual (no se detectó cáncer de intervalo en el estudio EVA[24] y 0.2% en el estudio italiano [25]). El estudio EVA [24] demostró que el US adicional a los 6 meses de intervalo, no contribuyó a la detección de cánceres adicionales.

En mujeres de alto riesgo a las que no se le ha realizado una mastectomía reductora de riesgo luego del diagnóstico del cáncer primario, se recomienda el seguimiento con RM debido al alto riesgo de un segundo tumor. Las portadoras de mutaciones en los genes BRCA tienen un riesgo de 29.5% de cáncer contralateral a 10 años y un riesgo en el tiempo de vida de 40% [5].

En la actualidad el debate se centra en la recomendación de seguimiento en aquellas mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, pero que no cumplen los criterios para la indicación de la RM como método de screening, en las que la Mx puede tener una sensibilidad limitada [5]. Se considera dentro de este grupo [15]:

1) Historia personal de cáncer de mama.
2) Diagnóstico histológico previo de carcinoma lobulillar in situ, hiperplasia lobulillar atípica o hiperplasia ductal atípica.
3) Historia familiar intermedia.
4) Mamas densas en Mx.

Las mujeres con historia familiar intermedia de cáncer de mama tienen un riesgo de 15-20% de padecer la enfermedad, según la definición de BRCAPRO y otros tests. Las principales sociedades europeas y americanas no incluyen

específicamente la recomendación de la RM como método complementario en este grupo poblacional. El ACS y la EUSOMA sostienen que no existe evidencia suficiente para la recomendación de la RM junto al screening Mx, mientras que la SBI y el ACR concluyen que la RM puede ser considerada en mujeres con riesgo de 15-20%, teniendo en cuenta la historia familiar de cáncer de mama u ovario [5].

En relación con las mamas densas por Mx, aproximadamente el 50% de las mujeres menores de 50 años y un tercio de las mujeres mayores de 50 años tienen mamas densas en la MX [15]. El grado de densidad mamográfica (MxD) tiene características de riesgo intermedio [26] y es, a su vez, el predictor mas importante de la sensibilidad Mx a cualquier edad [27]. Berg [28], en una revisión de estudios de diferentes centros, y dos estudios multicéntricos (el estudio italiano / Corsetti [29] y el ACRIN 6666 [30], este último en pacientes de alto riesgo), reportaron que el screening suplementario con US en pacientes con mamas densas tiene un rendimiento adicional para la detección del cáncer. El uso de la US junto a la Mx aumenta la sensibilidad para la detección del cáncer un 20% [29]. Por otra parte, hasta la actualidad, no existe evidencia suficiente para la recomendación del uso de la RM como método de screening en pacientes de riesgo intermedio, según el ACS, EUSOMA y EUSOBI [5]. De todas formas debe resaltarse que la RM tiene la mayor sensibilidad, conservando una alta especificidad [5].

MANEJO IMAGENOLÓGICO: RESUMEN

1) **Por factor de riesgo:** Recomendaciones del ACR [1] y SBI [1].

2) **Resonancia Magnética en mujeres de alto riesgo:** Recomendaciones del ACR [1], SBI [1], American Cancer Society (ACS) [2], European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) [3] y European Society of Breast Imaging (EUSOBI) [4].

Tabla 1.- Manejo imagenológico por factor de riesgo [1]:

FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA	RIESGO	MÉTODO DE IMÁGENES	INTERVALO	EDAD DE COMIENZO
Portadoras de mutaciones en genes *BRCA 1* o *BRCA 2*	**ALTO**	Mamografía Resonancia Magnética	Anual Anual	25-30 años 25-30 años
Familiar de primer grado de una portadora de mutaciones en genes *BRCA,* que no haya realizado el test		Mamografía Resonancia Magnética	Anual Anual	25-30años 25-30 años
Mujeres con riesgo ≥20% de cáncer de mama, en relación con la historia familiar		Mamografía Resonancia Magnética	Anual Anual	25-30 años 25-30 años o 10 años antes de la edad del familiar más joven afectado
Antecedente de radioterapia en el tórax recibida entre los 10 y 30 años		Mamografía Resonancia Magnética	Anual Anual	8 años luego del tratamiento (no se recomienda la Mamografía antes de los 25 años)
		Ecografía		Puede ser considerada en pacientes con recomendación de Resonancia Magnética pero que no puedan realizarla por alguna razón[(1)]

FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA		MÉTODO DE IMÁGENES	INTERVALO	EDAD DE COMIENZO
Historia personal de cáncer de mama (carcinoma invasor o DCIS) [1,5], biopsia con diagnóstico de neoplasia lobulillar o hiperplasia ductal atípica[1,5] **Historia familiar intermedia [5]**	**INTERMEDIO**	Mamografía Puede considerarse el uso de la Resonancia Magnética o Ecografía	Anual Anual	Desde el momento del diagnóstico Variable de acuerdo al antecedente familiar
Mujeres con mamas densas en Mx como único factor de riesgo		La ecografía como complemento del screening mamográfico puede ser útil para aumentar la detección del cáncer		

RESONANCIA MAGNÉTICA EN MUJERES DE ALTO RIESGO[1-5]

Tabla 2:

RECOMENDACIONES DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA JUNTO A LA MAMOGRAFÍA EN EL SCREENING DE MUJERES CON RIESGO ≥ 20-25%	
1. Mujeres portadoras de mutaciones para cáncer de mama hereditario: portadoras de mutaciones en los genes *BRCA 1* y/o *BRCA 2*, o familiares de primer grado que no hayan realizado el test.	Basada en la evidencia
2. Mujeres con riesgo de 20-25% (o mayor) definidos por BRCAPRO (u otros tests), que dependen en gran medida de los antecedentes familiares.	Basada en la evidencia
3. Mujeres portadoras de mutaciones para cáncer de mama hereditario: Síndromes de Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, o familiares de primer grado.	Basada en la opinión de un consenso de expertos
4. Historia de radioterapia recibida antes de los 30 años (aumenta 8 veces el riesgo de cáncer de mama luego de la radioterapia en el tórax).	Basada en la opinión de un consenso de expertos
5. Combinación de los criterios mencionados	

REFERENCIAS

1) Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol. 2010 Jan; 7(1):18-27. doi: 10.1016/j.jacr.2009.09.022. PMID: 20129267.
2) Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007 Mar-Apr; 57(2):75-89. PMID: 17392385.
3) Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010 May; 46(8):1296-316. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.015. PMID: 20304629.
4) Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol. 2008 Jul; 18(7):1307-18. doi: 10.1007/s00330-008-0863-7. PMID: 18389253.
5) Alonso Roca S, Jiménez Arranz S, Delgado Laguna AB, et al. Breast cancer screening in high risk populations. Radiologia. 2012 Nov-Dec; 54(6):490-502. doi: 10.1016/j.rx.2011.11.013. PMID: 22579381.
6) Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004 Jul 29;351(5):427-37.
7) Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al.Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA. 2004 Sep 15;292(11):1317-25.
8) Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet. 2005;365(9473):1769-78.
9) Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8469-76.
10) Hagen Al, Kvistad KA, Maehle L, et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cáncer in a national prospective series. Breast. 2007; 16: 367-374.
11) Sardanelli F, Polo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? Eur Radiol. 2007; 17:873-887.
12) Warner E, Messersmith H, Causer P, et al. Systemic review: using magnetic resonance imaging to screen women ay high risk of breast cancer. Ann Internal Medicine. 2008; 148: 671-679.
13) Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. Cancer. 2005 May 1;103(9):1898-905.
14) Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. Radiology. 2007 Mar;242(3):698-715. Epub 2007 Jan 23.
15) Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? American Journal of Roentgenology. 2009; 192:390-9.
16) Lee JM, Kopans DB, Mc Mahon P, et al. Breast cancer screening in BRCA 1 mutation carriers: effectiveness of MR imaging-Markov Monte Carlo decision analysis. Radiology. 2008;246:763---71.
17) Lee JM, Mc Mahon PM, Kong ChY, et al. Cost-effectiveness of breast MRI and screen film mammography for screening BRCA1 gene mutation carriers. Radiology. 2010;254:793---800.
18) Taneja C, Edelsberg J, Weycker D, et al. Cost-effectiveness of breast cancer screening with contrast enhanced MRI in high-risk women. Journal of the AmericanCollege of Radiology. 2009;6:171-9.
19) Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G, et al. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document ''Attualita` in Senologia'', Florence 2007. Radiol Med 2008;113:1085–95.
20) Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. Radiology. 2007 Aug;244(2):381-8.
21) Berrington A, Berg CD, Visvanathan K, et al. Estimated risk of radiation-induced breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2009; 101: 205-209.
22) Goldfrank D, Chuai S, Bernstein JL, et al. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutations in BRCA 1 or BRCA 2. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2006; 15: 2311-2313.
23) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version I.2014.
24) Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. Journal of Clinical Oncology. 2010; 28: 1450-1457.
25) Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk Italian 1 study). Investigative Radiology. 2011; 46: 94-102.
26) Martin LJ, Melnichouk O, Guo H, et al. Family history, mammographic density, and high risk of breast cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2010; 19: 456-463.
27) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27.825 patients evaluations. Radiology. 2002;225:165-175.
28) Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breast. Radiologic Clinics of North America. 2004; 42:845-851.
29) Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breast: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associate cost. European Journal of Cancer. 2008; 44: 539-544.
30) Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography alone in women with elevated risk of breast cancer. Journal of American Medical Association. 2008; 299:2151-2163.

ASPECTOS PSICOSOCIALES EN MUJERES CON ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

La **psicooncología** es una subespecialidad de la psiquiatría de enlace, incorporada a la medicina en el proceso de atención a los pacientes con cáncer. Ha tenido un desarrollo creciente en los últimos 20 años. [1]

Las *pacientes y familias con alto riesgo* de cáncer de mama, presentan una serie de *particularidades* respecto a otros pacientes con cáncer, que aumenta su *vulnerabilidad* y *repercusión emocional***.** [2,3,4]

Las particularidades son*:*

- **Historia familiar de cáncer:** testigos directos de la enfermedad, esto pudo generar experiencias traumáticas o situaciones no resueltas, que será un condicionante en el *miedo* a desarrollar cáncer. [6,17,23]
- **Percepción de Riesgo Alta**: *es el temor que el sujeto tiene a tener cáncer*, fuertemente determinado por aspectos psicosociales. Es por esta razón que se habla de percepción de riesgo (PR) emocional o afectiva, más que una valoración cognitiva objetiva. Es *determinante en: las decisiones de las medidas dirigidas a prevenir la enfermedad, y en ocasiones puede afectar las recomendaciones de vigilancia*. En general las personas que acuden al Asesoramiento Genético Oncológico (AGO) *sobreestiman* su riesgo a desarrollar cáncer. En consecuencia, pueden tomar decisiones drásticas, de extrema precaución para reducir el riesgo, como la realización de una mastectomía de reducción de riesgo, cuando su riesgo de desarrollar cáncer es menor que el que ellas estiman. Se ha demostrado que si bien el AGO mejora la PR, es probable que persistan errores de estimación, por fallas en la comprensión o factores emocionales. [6,8,10,12-15,23]
- **Tomar decisiones de riesgo** : Son una *serie de* decisiones vinculadas a su condición de pacientes y familias con alto riesgo de cáncer de mama y/o potencial mutación genética; implicará un proceso en el que deberán tomar decisiones, que les generará importante estrés, ya desde el momento que decide iniciar la consulta en la unidad de AGO:
  - Concurrir a la consulta
  - Realizar o no el test genético
  - Informar a la familia
  - Adoptar medidas de prevención, de reducción del riesgo o vigilancia de alto riesgo.

Resulta de importancia que se comprenda que **no** son decisiones urgentes, puede y debe deliberar sobre la información que va recibiendo; algunas de éstas, serán *irreversibles* (conocer el resultado del test genético, o las cirugías de reducción de riesgo). [6,8,9,13,23]

El 43% *de los individuos que completan la entrevista inicial no se realizan el test,* ***no continúan****. La* ***aprehensión emocional*** *acerca del impacto que les causaría el resultado fue la principal razón para declinar* (Instituto Nacional del Cáncer de USA).

- **Culpa** por ser transmisores del riesgo a sus hijos.

- **Factores psicológicos**: *ansiedad, preocupación por el cáncer y miedos*, se relacionan estrechamente con la experiencia de cáncer en la familia. Los altos niveles de ansiedad pueden afectar el cumplimiento de las medidas de prevención, así como interferir en la comprensión de la información. [10,23]

- **Factores sociodemográficos**: tener hijos pequeños, ser joven. [6,13,23]

- **Compromiso intenso con el sistema de salud**

- **Riesgo de segundos tumores**

ASESORAMIENTO GENÉTICO ONCOLÓGICO (AGO). ASPECTOS PSICOSOCIALES

El proceso comunicacional del AGO debe ser realizado por profesionales capacitados y con habilidades y competencias en el área comunicacional, adecuándose siempre a las necesidades y deseo de saber de cada paciente. Deberá conocer los aspectos psicológicos y emocionales del proceso, y saber que constituye *una importante fuente de estrés* independientemente de la realización del test genético. Para el abordaje integral de los pacientes y familias, deberá constituirse un equipo multidisciplinario. [8,13,23]

Siempre se debe valorar el nivel de información que tienen los pacientes y comprobar si éstos comprendieron los conceptos transmitidos. Tras el AGO el nivel de información adecuada, aumenta hasta un 66%. [6,8,10,12,14,23]

Dentro de los **temas psicosociales del AGO** se priorizan:[6,8,10,23]

- **El manejo del estrés y la ansiedad**
- La discusión acerca de la **comunicación familiar**.
- La **culpa**.

EFECTOS DEL AGO SOBRE LA SALUD MENTAL

Existe un acuerdo general que el asesoramiento acerca del riesgo puede ser beneficioso, sin que induzca o aumente la morbilidad psicológica.[4,6,3,10,11,13,23]

El AGO tiene efectos positivos en forma global, en la disminución de las preocupaciones y ansiedad ante el cáncer, en el nivel de estrés y ansiedad general y no produce efectos negativos en la calidad de vida de los participantes. [6,10,11]

A pesar de esto, para algunos sujetos recibir un resultado positivo para una mutación cuando no hay un tratamiento eficaz, puede desencadenar descompensaciones desde el punto de vista psicosocial, por lo cual resulta de suma importancia detectar este grupo de riesgo y derivarlo al psicooncólogo.

Los *efectos psicológicos* observados durante el proceso de AGO ***son variados*** según el ***resultado*** *del estudio molecular y* ***no son estables*** *a lo largo del tiempo*, desde que se inicia la primera consulta hasta un año después de recibir los resultados.[7,14,15]

Los participantes con ***resultados positivos*** *muestran mayor morbilidad psicológica*, se genera un aumento de la ansiedad y en el nivel de preocupación por el cáncer en el periodo posterior a la comunicación de los resultados, normalizándose habitualmente luego de un año.[3,6,7,8, 10,12,13,15,19,23]

Aquellos participantes con ***resultados no informativos*** *pueden estar afectados negativamente.*[7,8,16,19]

Las pacientes con ***resultados negativos*** *tienen un menor nivel de malestar emocional (distres) y percepción de riesgo a lo largo del seguimiento (seis años).* [8]

El estrés será mayor [1,3,4,6,8,10-15,18,19,23] en algunas situaciones:

- *Mujeres con diagnóstico de cáncer reciente* (menos de 1 año)
- Las personas que *declinan* continuar luego de la primera visita[6]
- Cuando el resultado del estudio implicará la toma de una decisión terapéutica
- Mujeres con hijos pequeños

- Primeros probandos
- Resultado diferente del de otros familiares
- Inmediatamente luego del resultado positivo
- Familias con fallecimientos por cáncer hereditario;[8]
- Mujeres implicadas en el tratamiento oncológico de su madre o hermana

Algunos de los efectos psicosociales esperables, en relación con los posibles resultados surgidos en el proceso del AGO:[6,23]

Resultado Verdadero Negativo

Efectos negativos

- Dificultades para adaptarse a una vida sin riesgo.
- Culpa del sobreviviente.
- Dudas sobre el resultado, creerlo erróneo, falso negativo.
- Infravaloración del riesgo de población general.
- Alteraciones en las relaciones familiares.

Beneficios

- Alivio, disminución de la ansiedad.
- Reducción de la incertidumbre acerca de la posibilidad del cáncer hereditario.
- Alivio por la disminución del riesgo en los hijos.

Resultado No informativo o Inconcluso

Efectos negativos

- Sensación de falso reaseguro sobre el riesgo.
- Reacción de frustración y enojo.
- Ansiedad por el alto grado de incertidumbre no aclarada.

Resultado positivo para mutación

Efectos negativos

- Aumento transitorio del estrés, síntomas depresivos y ansiosos.
- Elevado nivel de preocupación por el cáncer.
- Culpa por la transmisión o por haber iniciado el proceso.
- Sentirse extraño, rechazado, enfermo, MUTANTE.
- Incertidumbre en relación al futuro.
- Dificultades o dudas en la transmisión de la información.
- Pérdida de la privacidad.
- Miedo a la discriminación social, laboral, etc.

Beneficios

- Fin de la incertidumbre, tranquilidad porque hay una CAUSA.
- Beneficio de poder informar a la familia, conducta altruista.
- Posibilidad de aplicar estrategias preventivas.

MASTECTOMIA DE REDUCCIÓN DE RIESGO (MRR)

La mastectomía se trata de una decisión compleja, personal e irreversible. Representa un cambio en la apariencia física, se afecta la sexualidad e interfiere con la lactancia.

La MRR es una opción que aumenta en aceptación en los diagnósticos recientes de cáncer de mama.

Muchos trabajos concluyeron que la principal razón para realizar la MRR *fue disminuir la ansiedad por el riesgo de desarrollar cáncer y así evitar la repetición de la historia familiar de cáncer. Otra de las razones resulta ser la preocupación por el cáncer y la percepción de riesgo.* [11,12,21,22] La adaptación a la cirugía es alta, con una satisfacción hasta del 95%. La mayoría de las pacientes volvería a tomar la decisión de realizarla.

INSERCIÓN DEL PSICOONCÓLOGO EN EL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO

Resulta indispensable que el psicooncólogo que forma parte del equipo multidisciplinario tenga conocimientos médicos. Debe estar integrado e interactuar en forma activa con el resto de los miembros del equipo.

La mitad de los pacientes necesitan o desean una ayuda psicológica.[6,8,20] El modo de intervención o tratamiento psicoterapéutico con los pacientes puede ser en forma individual y/o sesiones familiares, extendiéndose el tiempo que sea necesario. El tipo de terapia será de apoyo, psicodinámica, cognitivo conductual, pudiendo asociarse a tratamiento psicofarmacológico.[8]

El apoyo psicológico habitual no es necesario para la mayoría de los pacientes con una historia familiar de cáncer, pero el acceso a los servicios debe estar disponible para aquéllos que presenten un malestar elevado.[18]

Los criterios o pautas de alarma para derivación a una intervención psicooncológica son:[5,6,8,18]

- Petición explícita del paciente y/o de miembros de la familia.
- Sintomatología psicopatológica/psiquiátrica (detectada por los profesionales o los familiares), **cuando excede lo esperable a la reacción vivencial transitoria,** en duración o intensidad**.**
- Si existen antecedentes psiquiátricos.
- Evitación en las medidas de vigilancia.
- Sobreestimación o negación del riesgo de desarrollar cáncer.
- Diagnóstico reciente de cáncer o recurrencia el último año.
- Experiencias negativas o traumáticas de cáncer en la familia.
- Dificultades de comunicación.
- Muerte reciente por cáncer en un familiar o duelo no resuelto.
- El consultante declina recibir el resultado o continuar el proceso.
- Participantes cuyo resultado del test no coincide con lo esperado.
- Participantes en determinada etapa del desarrollo evolutivo (jóvenes, con hijos pequeños, parejas jóvenes con planes de tener hijos).
- Ante cirugía profiláctica (mastectomías, ooforectomías, colectomía total, etc.)

REFERENCIAS

1) Almanza-Muñoz J, Holland J. Cancerologia. Vol 46, Num 3,julio-septiembre 2000, pp 196-206.

2) Meza Rodriguez M. Perinat Reprod Hum, 2007; 21, 72-80

3) Brennan J: Adjustment to cancer - coping or personal transition? Psychooncology 10 (1): 1-18, 2001 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

4) Kornblith AB: Psychosocial adaptation of cancer survivors. In: Holland JC, Breitbart W, Jacobsen PB, et al., eds: Psycho-oncology. New York, NY: Oxford University Press, 1998, pp 223-241.

5) Cruzado A, Perez-Segura P, Olivera H, Sanz R. Necesidad de Tratamiento Psicologico en Personas con Riesgo de Cancer Hereditario que Inician Consejo Genetico. Estudio de Variables Predictoras. Psicooncologia. Vol 2, Num 2-3, 2005,pp303-316.

6) Cruzado J, Perez Segura P,Olivera H. Consecuencias y necesidades de la intervención psicológica en consejo genético para mujeres en riesgo de cáncer de mama hereditario.Psicooncologia.vol.4,num.2-3,2007,pp.465-482.

7) Sanz R, Cruzado J, Perez Segura P. Aplicación del cuestionario Multidimensional del Impacto de la Evaluación de Riesgo de Cáncer (MICRA), en una muestra española; Psicooncologia. Vol 2,num 2-3, 2005, pp 347-360

8) Sirgo A, Rubio B, Torres A, Salvat M, Brunet J Impacto psicosocial del test genético en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama o colorectal y familiares de alto riesgo atención psico-oncologica en el hospital universitario sant Joan de reus. Psicooncologia. Vol. 2, num. 2-3, 2005, pp. 369-382

9) Cruzado J. La toma de decision de los participantes en consejo genetic oncologico. Fags.org articles may 1,2010

10) Braithwaite D,Emery J,Walter F, Prevost T, Sutton S. Psychological Impact of Genetic Counseling For Familial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the National Cancer Institute, vol.96.n2, January 21,2004.

11) van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder L, Duivenvoorden HJ, Van Gool A , et al. Long-Term Psychological Impact of Carring a BRCA1/2 Mutation and Prophylactic Surgery: a 5 year follow-up study.journal of Clinical Oncology, vol21,n20(October 15),2003:pp3867-3874.

12) Schwartz M, Lerman C, Brogan B, Peshkin B, Halbert Ch, DeMarco T,et al, Impact of BRCA1/BRCA2 Counseling and Testing on Newly Diagnosed Breast Cancer Patients, Journal of Clinical Oncology, Vol 22 1823-1829, 2004.

13) Cruzado JA, Pérez Segura P, Olivera, H. Impacto psicológico del consejo genético. En: Alonso A, Benavides M, Blanco I, Brunet J; García Foncillas Mayordomo JI et al, editores. Cáncer Hereditario. Madrid. SEOM. p. 267-96

14) Bish A,Sutton S, Jacobs C, Ramirez A. Changes in psychological distress after cancer genetic counseling: a comparison of affected and unaffected women.British Journal of Cancer (2002)86,43-50

15) Watson M, Lloyd S, Davidson J, Meyer L, Eeles R, Ebbs S, Murday V, The impact of genetic counseling on risk perception an mental health in women with family history of breast cancer; British Journal of Cancer (1999) 79(5/6),868-874

16) Rini C, Vakdunarsdittur H,ONeill S, et al, Cognitive and Emotional Factors Predicting Decisional Conflict Among High-Risk Breast Cancer Survivors Who Receive Uninformative BRCA1/2 Results; Health Psychology 2009.vol 28,n 5, 569-578

17) Karen Hurley, Miller Suzanne, Rubin Lisa, The individual facing genetic issues: Information Processing, Decision Making, Perception an Health Protective behaviors. Chapter 3.

18) Hopwood Penelope, psychological care of women with a family history of breast cáncer, Psicooncologia. Vol. 2, num. 2-3, 2005, pp 293-302.

19) 9 international Meeting Psychosocial Aspects of Genetic Testing For Hereditary Cancer. Psicooncologia. Vol 2, num. 2-3, 2005,pp 403-406.

20) Pérez Segura P. Modelos y organización de una unidad de Consejo Genético. Psicooncología 2005; 2(2-3):261-3.

21) Van Dijk S, Van Roosmalen S, Otten W et al.Decision Making Regarding Prophylactic Mastectomy: Stability of Preferences and the Impact of Anticipated Feelings of Regret; Journal of Clinical Oncology 2008 vol 26,n 14 2358-2363

22) Metcalfe K, Narod S, Breast Cancer Risk Perception Among Women Who Have Undergone Prophylactic Bilateral Mastectomy; Journal of the National Cancer Institute, 2002 Vol.94.N 20. 1564-1569.

23) Cabrera, E.,(2008)Estado emocional y creencias de salud en personas con agregación familiar al cáncer de mama que reciben consejo genético. Tesis Doctoral. http://www.tdx.cat/handle/10803/9354

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DEL CONSENSO
ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

El proceso de evaluación, estudio y categorización del riesgo de desarrollar cáncer de mama (CM) de un individuo o familia, se encuentra dentro del marco del Asesoramiento Genético en Oncología (AGO) y debe ser realizado por profesionales específicamente entrenados para tal fin.

Cualquier caso donde se sospeche un riesgo mayor para la enfermedad, debería ser evaluado mediante una consulta específica, de acuerdo a las siguientes pautas de sospecha:

Tabla. Pautas 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 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, cáncer de colon, etc.

*Ref: **AGO:** asesoramiento genético, **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.

Un tercio de los casos de CM presentan agregación familiar (CM Familiar), con riesgos de aparición moderados o altos según el cuadro, y hasta 10% de los casos de CM están asociados a la herencia de un gen mutado deficitario en su función (CM Hereditario), alcanzando valores que pueden rondar hasta 80% a lo largo de la vida, según el Síndrome y el gen involucrado.

El manejo y seguimiento de individuos con alto riesgo de CM, debe estar siempre ligado a un correcto asesoramiento genético y a un manejo multidisciplinario, donde intervenga un equipo de profesionales que aborden todas las implicancias involucradas.

PATOLOGÍA
Las lesiones histológicas de moderado y alto riesgo para cáncer de mama son:

Moderado riesgo (incremento del riesgo 4.0 a 5.0 veces):
Hiperplasia ductal atípica
Hiperplasia lobulillar atípica

Alto riesgo (incremento del riesgo 8.0 a 10.0 veces):
Carcinoma ductal “in situ”
Carcinoma lobulillar in situ”

CIRUGÍA SOBRE LA MAMA

1.- La cirugía de reducción de riesgo de cáncer de mama sólo debe ser ofrecida a mujeres de alto riesgo -tema que fue expuesto en el capítulo respectivo-tanto para quienes no hayan tenido cáncer de mama, como para aquéllas con cáncer de mama de un lado y riesgo aumentado para un futuro cáncer de la mama contralateral.

2.- La MRR es un procedimiento invasivo, irreversible, no exento de complicaciones que puede causar morbilidad física y psicológica, afectando la calidad de vida de la mujer.

3.- La técnica quirúrgica más empleada es la mastectomía con conservación del complejo aréola y pezón, seguida de reconstrucción inmediata.

4.- La biopsia de ganglio centinela en la MRR no está recomendada en forma rutinaria. Existe controversia en el caso de MRR contralateral en pacientes con carcinoma localmente avanzado, carcinoma lobulillar invasor o carcinoma lobulillar in situ. Algunos grupos, en estos casos, proponen realizar la biopsia del ganglio centinela.

ANEXECTOMÍA BILATERAL DE REDUCCIÓN DEL RIESGO

1.- De acuerdo a los conocimientos actuales es aconsejable la anexectomía a la ooforectomía.

2.- De realizarse es aconsejable luego de la paridad cumplida.

3.- Esta práctica tiene más impacto en la reducción del riesgo de padecer cáncer de ovario y de morir por esta causa.

4.- La anexectomía de reducción de riesgo puede ocasionar disfunción sexual, síntomas vasomotores, trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, alteración cognitiva, etc.

5.- Si bien reconocemos que la anexectomía bilateral sigue siendo la estrategia de prevención primaria más fundamentada en pacientes premenopáusicas con alto riesgo para cáncer de mama, al no poder reproducir el porcentual de reducción de los riesgos publicados anteriormente, el cribado continuo con la mamografía y la resonancia magnética para prevenir el cáncer de mama en las mujeres portadoras de BRCA1 y BRCA2 aún anexectomizadas, se justifica.

QUIMIOPREVENCIÓN

La quimioprevención sólo está indicada en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama en las que no se haya optado por la cirugía. Las recomendaciones son:

<u>Premenopáusicas</u>

Tamoxifeno 20 mg por día durante 5 años

<u>Postmenopáusicas</u>

Tamoxifeno 20 mg por día durante 5 años

Raloxifeno 60 mg por día durante 5 años

Exemestane 25 mg por día durante 5 años

IMAGENOLOGÍA

1. En mujeres de alto riesgo para cáncer de mama, es decir, mayor o igual a 20%-25%, la Resonancia Magnética con contraste endovenoso es en la actualidad el método de screening recomendado junto a la Mamografía, siendo el algoritmo más conveniente en la práctica Mamografía y luego RM.

2. En mujeres portadoras de mutaciones en genes BRCA 1 y 2, el screening anual con Resonancia Magnética con contraste endovenoso y Mamografía comienza a los 25-30 años, al igual que en familiares de primer grado de una portadora de mutaciones en genes BRCA, que no hayan realizado el test.

3. En mujeres con riesgo ≥20% de cáncer de mama en relación con la historia familiar, la edad de comienzo del screening anual con Resonancia Magnética con contraste endovenoso y Mamografía, es a los 25-30 años o 10 años antes de la edad del familiar más joven afectado, lo que sea primero. No se recomienda la realización de mamografía en mujeres menores de 25 años.

4. En las mujeres con antecedente de radioterapia en el tórax recibida entre los 10 y 30 años, el screening anual con Resonancia Magnética con contraste endovenoso comienza 8 años luego de finalizado el tratamiento radiante, no recomendándose la Mamografía antes de los 25 años.

5. La Ecografía puede utilizarse en mujeres de alto riesgo para cáncer de mama cuando, por algún motivo (falta de disponibilidad, contraindicación para la realización de la RM), no pueden realizar una Resonancia Magnética con contraste endovenoso (se le realizará Mamografía + Ecografía) o en, 1) mujeres menores de 25 años, con antecedentes de radioterapia en el tórax, en las que no se recomienda la Mamografía (se le realizará Resonancia Magnética + Ecografía), 2) en mujeres portadoras de mutaciones en p53 (síndrome de Li-Fraumeni) entre 20-29 años, en las que se recomienda el screening anual sólo con RM (preferentemente) o Mx si la RM no está disponible o individualizado en relación con la edad del familiar más joven afectado, 3) en mujeres menores de 25 años con riesgo ≥20% de cáncer de mama en relación con la historia familiar (se le realizará Resonancia Magnética + Ecografía).

PSICOONCOLOGÍA

Las *pacientes y familias con alto riesgo* de cáncer de mama presentan *particularidades* que aumentan su *vulnerabilidad* y *repercusión emocional***.** El proceso comunicacional del Asesoramiento Genético Oncológico constituye *una importante fuente de estrés* independientemente de la realización del test genético. Existe un acuerdo general que el asesoramiento acerca del riesgo puede ser beneficioso, sin que induzca o aumente la morbilidad psicológica.
Los participantes con *resultados positivos muestran mayor morbilidad psicológica*

Atención Psicosocial
La mitad de los pacientes necesitan o desean una ayuda psicológica. Es de importancia conocer los criterios o pautas de alarma para derivación a una intervención psicooncológica: petición del paciente o familia, síntomas psicosociales manifiestos, evitación en las medidas de vigilancia, sobreestimación del riesgo, diagnóstico reciente o recurrencia de cáncer, experiencias familiares traumáticas, muerte de un familiar reciente por cáncer hereditario, resultado del test no coincide con lo esperado, cirugía profiláctica.

Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades
Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas

ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA
CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES

- Octubre de 2014 -

Instituciones Participantes:

Asociación Médica Argentina

Instituto Nacional del Cáncer

Sociedad Argentina de Genética

Sociedad Argentina de Patología

Sociedad Argentina de Mastología

Sociedad Argentina de Radiología

Sociedad Argentina de Cancerología

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Sociedad de Cirugía Plástica de Buenos Aires

Asociación Argentina de Ginecología Oncológica

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica