

CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO:

Papel del Consejo Genético

Proceso de comunicación que trata los problemas humanos asociados a la incidencia o riesgo de incidencia de un desorden genético en una familia

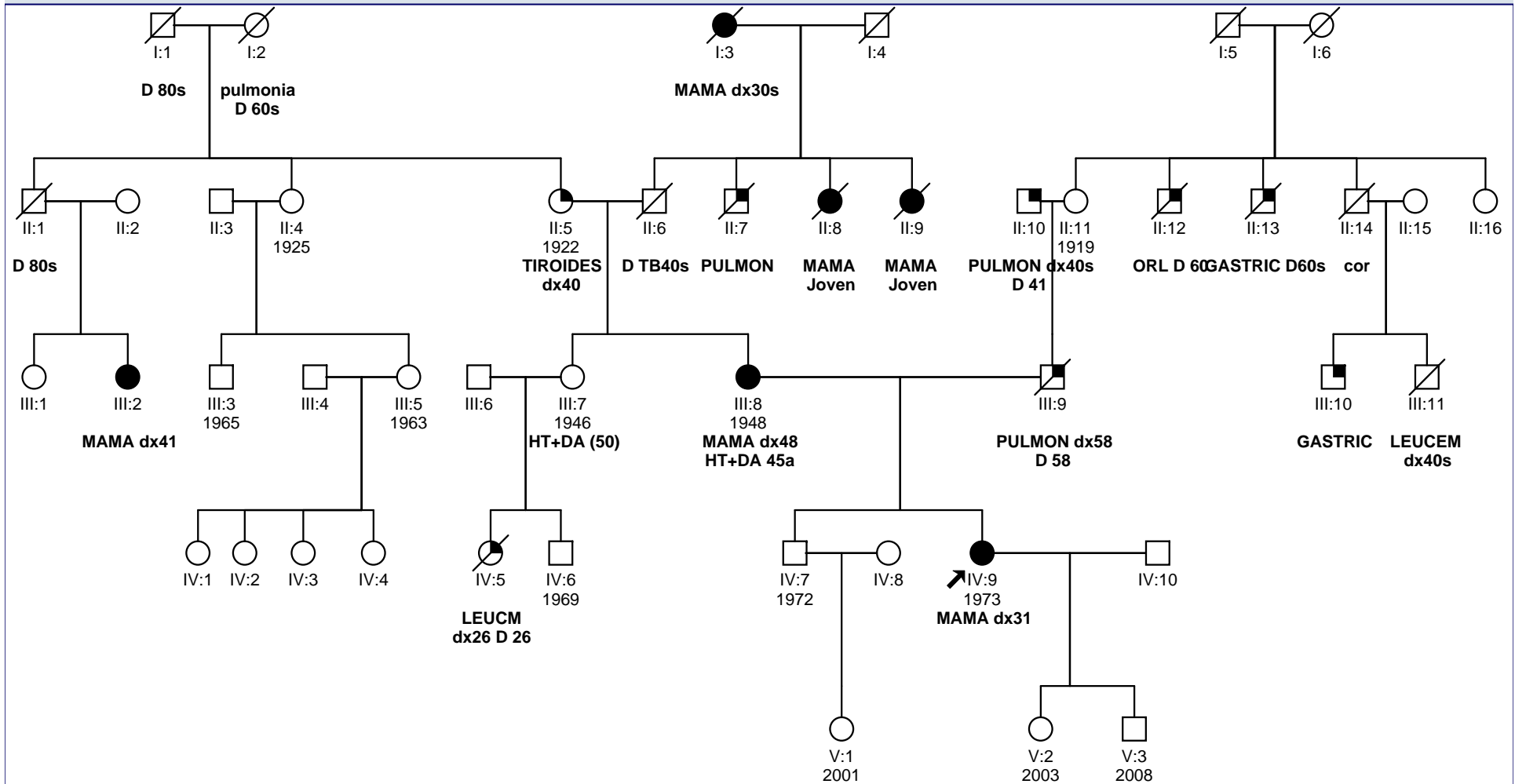
Sociedad Americana Genética Humana, 1975

INDICE



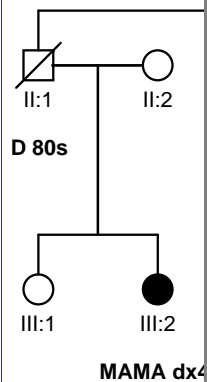


SELECCIÓN CASOS CRITERIOS CLÍNICOS SOSPECHA



SELECCIÓN CASOS

- Tres o más familiares de primer grado afectados de cáncer de mama y/o ovario



Estimación riesgo de cáncer de mama:

- Índice Gail
- Claus
- Tyrer-Cuzick

Estimación probabilidad de mutación BRCA:

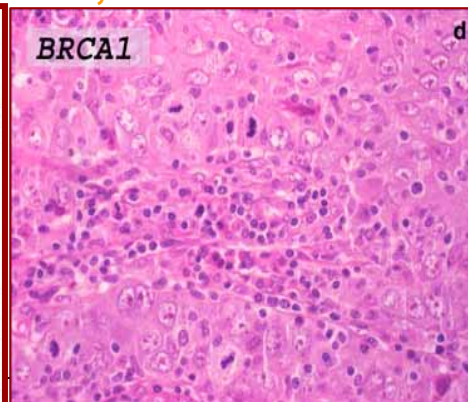
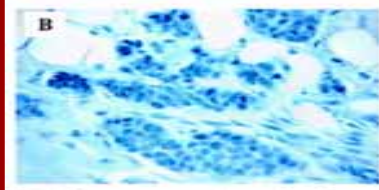
- Couch (BRCA1)
- Shattuck-Eidens (BRCA1)
- BRCAPRO
- De la Hoya

- Cáncer de mama y ovario misma paciente

SELECCIÓN CASOS

BRCA1:

- Rasgos c.**medular** (30-60% vs 3%)
- Bien delimitados
- Menor frecuencia DCIS
- Menor frecuencia expresión **RH**, **HER-2** (3% vs 15%) y ciclina D
- **Triple negativo** (+CK 5 y 6)
- **p53** sobrepresado 44% (22% en controles)
- Sobrepresión de **EGFR** en 70% tumores basales y asociados a **BRCA1** **Foulkes, Sem Oncol 2007**



BRCA2:

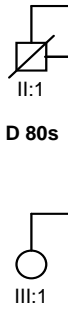
- Menor diferenciación tubular
- Bien delimitados (crecimiento expans)
- Ca. Lobulillar poco frecuente
- Ciclina D1 y p27+
- Frecuente expresión **RH+**

Foulkes, Sem Oncol 2007

NO BRCA1/2:

- Menor número de mitosis, pleomorfismo nuclear, infiltrado linfocítico, crecimiento expansivo y necrosis que BRCA1
- Menor grado, pleomorfismo nuclear y mayor formación de túbulos que BRCA2
- Mayor frecuencia de Lobulillar infiltrante

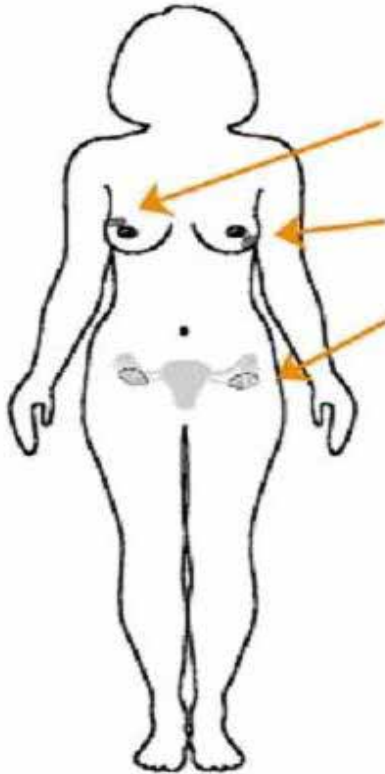
Lakhani, Clin Canc Research 2000



30s
ON
:8
48
A dx4
A 45



VISITA PRETEST



- **Cáncer de mama: 40-85%**
- **Cáncer de mama contralateral: 40-60%**
- **Cáncer de ovario: 15-40%**
- Cáncer de trompa de falopio: <10%**

En varón: cáncer de próstata >10%

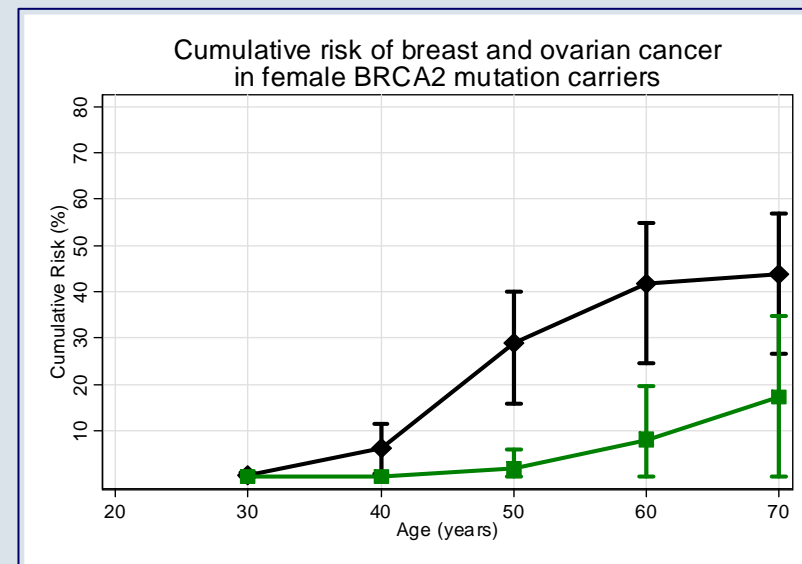
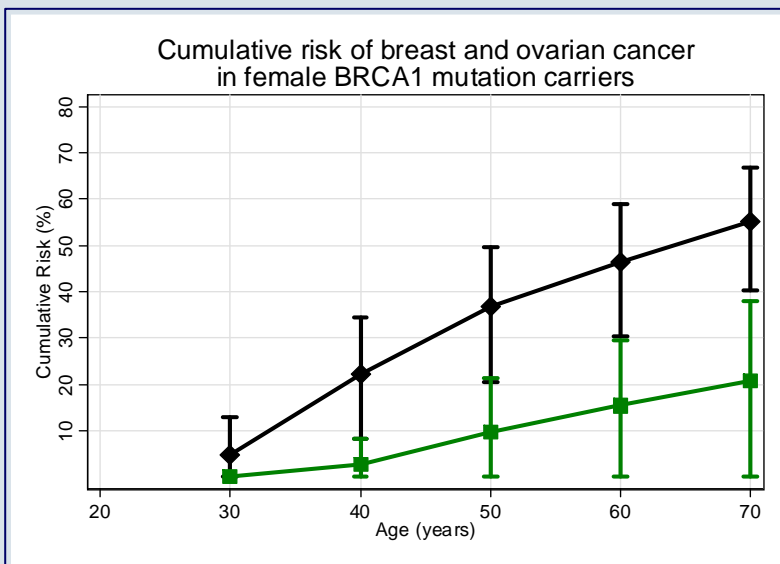
Otros tumores: -páncreas <10%
-melanoma
-gástrico? colon?

VISITA PRETEST

Cancer Prevention and Susceptibility

The Average Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer for Carriers of Mutations in *BRCA1* and *BRCA2* Attending Genetic Counseling Units in Spain

Roger L. Milne,¹ Ana Osorio,² Teresa Ramón y Cajal,⁶ Ana Vega,¹¹ Gemma Llorc,⁸ Miguel de la Hoya,³ Orland Díez,^{7,9} M. Carmen Alonso,⁶ Conxi Lazaro,¹⁰ Ignacio Blanco,⁸ Ana Sánchez-de-Abajo,³ Trinidad Caldés,³ Ana Blanco,¹¹ Begoña Graña,^{12,13} Mercedes Durán,¹⁴ Eladio Velasco,¹⁴ Isabel Chirivella,¹⁵ Eva Esteban Cardeñosa,¹⁶ María-Isabel Tejada,¹⁹ Elena Beristain,¹⁹ María-Dolores Miramar,²⁰ María-Teresa Calvo,²⁰ Eduardo Martínez,¹⁷ Carmen Guillén,¹⁸ Raquel Salazar,²¹ Carlos San Román,⁴ Antonis C. Antoniou,²² Miguel Urioste,^{2,5} and Javier Benítez^{1,2,5}



VISITA PRETEST: PRONÓSTICO CMH

Tumores BRCA1:

SIMILAR

- Verhoog, 98
- Verhoog, 99
- Johannsson, 98
- Robson, 99
- Seynaeve, 2004
- Rennert, 2007

PEOR

- Sttopa-Lyonnet, 2000
- Robson, 2004
- Moller, 2008

Tumores BRCA2:

- Rennert, 2007
- Moller, 2008

SIMILAR

N ENGL J MED 357;2 WWW.NEJM.ORG

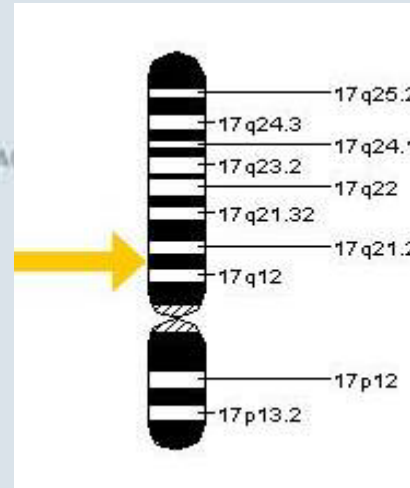
Table 3. Ten-Year Survival Rates and Hazard Ratios for Death among Ashkenazi Women with Breast Cancer, According to Genetic Subgroup.

Group	No. of Subjects	Death from Any Cause				Death from Breast Cancer					
		10-Year Survival %	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)*	P Value	10-Year Survival %	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
Noncarriers	1189	51	1.0		1.0		67	1.0		1.0	
BRCA1 carriers	76	49	1.09 (0.79–1.51)	0.58	1.13 (0.78–1.66)	0.52	67	1.08 (0.72–1.63)	0.71	0.76 (0.45–1.30)	0.31
BRCA2 carriers	52	48	1.07 (0.73–1.58)	0.73	1.20 (0.77–1.86)	0.42	56	1.42 (0.92–2.19)	0.11	1.31 (0.80–2.15)	0.28

*Hazard ratios were adjusted for age (<50, 50–70, or >70 yr), tumor size (≤2 or >2 cm), lymph-node status (positive or negative), and status with respect to metastasis (yes or no).



BRCA1

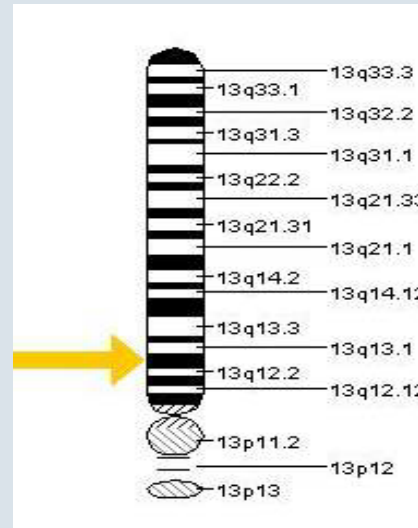


Cromosoma 17
24 exones, 1863 aa



1 kb

BRCA2

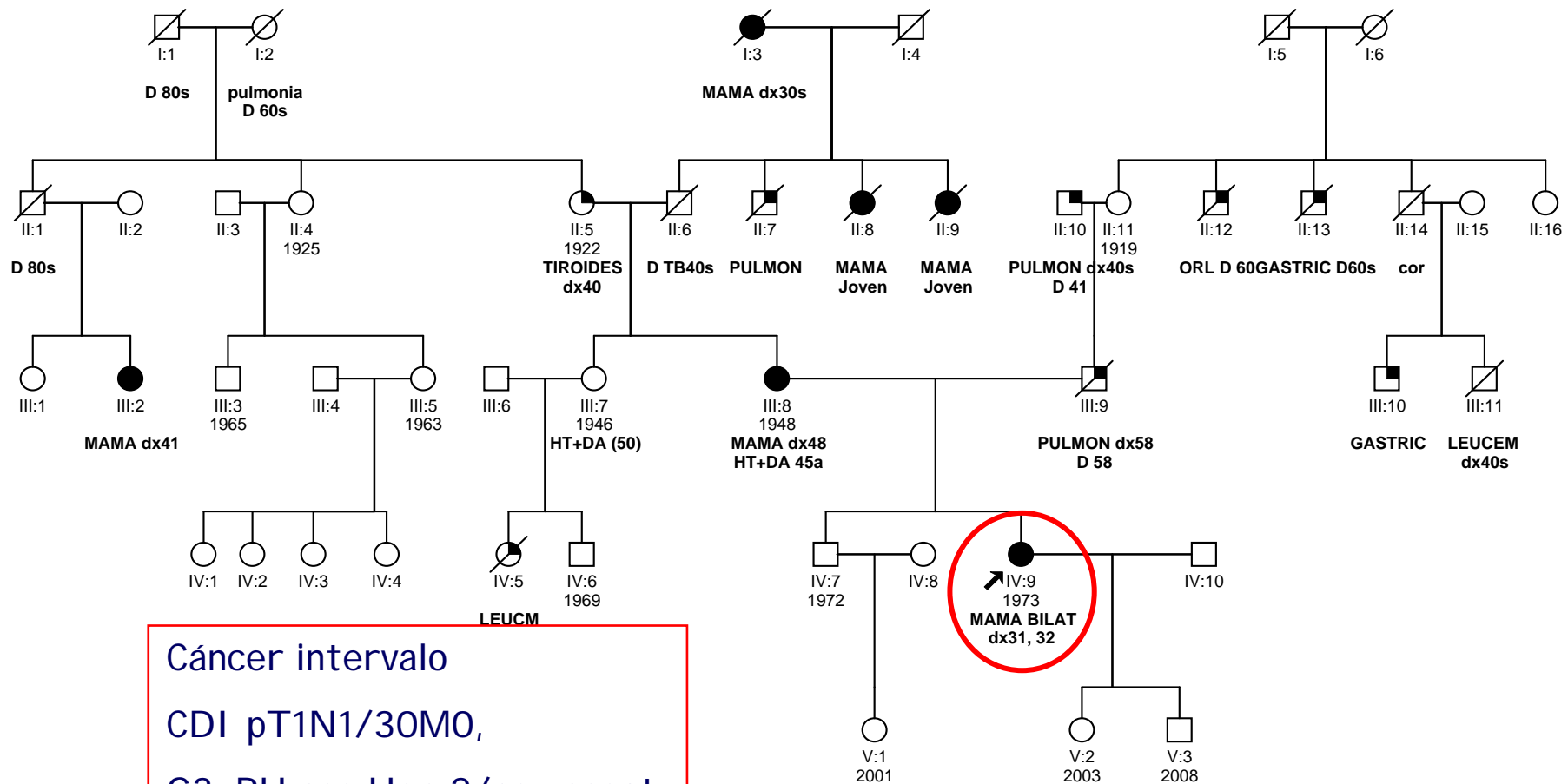


Cromosoma 13
27 exones, 3418 aa



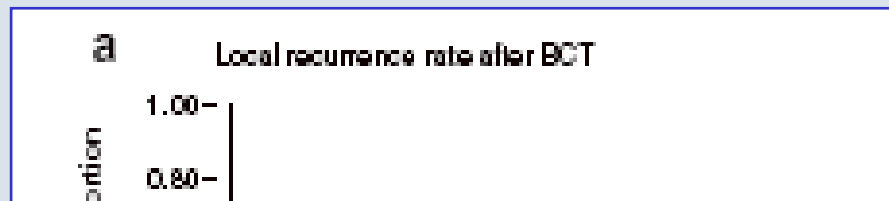
1 kb

Diagnóstico primario contralateral en probando...



Cáncer intervalo
 CDI pT1N1/30M0,
 G3, RH neg, Her-2/neu negat

TRATAMIENTO LOCAL: CONSERVADOR vs RADICAL



A favor:

- No hay evidencia consistente

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE PROPUESTA TERAPÉUTICA Y ASESORAMIENTO PREVIO A INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA EN CASO DE SER CANDIDATA A TRATAMIENTO CONSERVADOR



- Frecuencia similar de efectos 2os a RT

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 43 (2007) 867-876

En contra:

Seguimiento corto de estudios (diferencias > 7 años en portadoras no DAB)

Mayor incidencia de tumores metacrónicos en distinto cuadrante y más tardíos que casos esporádicos

Pierce, JCO '06

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Estudios Preclínicos:

- Mayor sensibilidad a mitomicina-C, CDDP , adriamicina y VP-16 (rotura doble cadena de DNA)
- Menor sensibilidad a paclitaxel
- Diversos estudios in vitro demuestran mayor sensibilidad a CDDP de algunas líneas de CO BRCA1
(Moynahan,2001;Bhattacharyya,2000;Tassone,2003)
- Estudios en líneas celulares de supervivencia reducida en células deficientes en BRCA tratadas con IPARP (KU0058684, KU0058948) comparadas con heterocigotas o wild tipe BRCA
(Farmer, Nature 2005;Bryant, Nature 2005)

Estudios clínicos con pacientes con tumores BRCA:

- Mayor tasa de respuestas a neoadyuvancia en **BRCA1+** vs casos esporádicos en series pequeñas, retrospectivas y con esquemas diferentes (mayores RP Y RC a esquemas con antraciclinas y menores con docetaxel)
(Chappuis 2002; Delalogue,2002; Byrski, 2007; Garber, SABCS 2006; Byrski, 2008, Gronwald, ASCO´09)
- Supervivencia similar tras adyuvancia de portadoras **BRCA1** vs casos esporádicos con mayor intervalo hasta enfermedad diseminada en **BRCA2+** (4.8 años vs 2 años para casos esporádicos o BRCA1+)
(Brekelmans, 2006)
- Serie retrospectiva de sensibilidad a CMF/ antraciclinas en primera línea para enfermedad diseminada en portadoras: mayores OR (89% vs 50%), PFS (11 vs 7 meses) y OS en **BRCA2+**
(Kriege, JCO 2009)
- Estudios phase I- II con **IPARP** en combinacion con temozolamida o platino o monoterapia. Tasa de respuestas del 30-40% (beneficio clínico 60%) y RAM grado 1/2: astenia en el 35%, nauseas 44% y grado 3 nauseas7% y leucopenia5%
(Audeh ASCO´09, Tutt ASCO´09; Plummer ASCO´05 y 06;Fong, ASCO´08 y NEJM 2009)



CRIBADO mujeres ALTO Riesgo / BRCA1/2+

Opciones y recomendaciones para el seguimiento y prevención en portadores de mutación en los genes BRCA1/2 y mujeres de alto riesgo para cáncer de mama hereditario (modificado de Pichert G. et al.)⁽⁹⁾

Opción	Nivel de evidencia	Edad	Periodicidad
Seguimiento y cribado			
• Autoexploración mamaria ^a	IV	18 años	Mensual
• Exploración clínica mama ^b	IV	18 años	Semestral
• Mamografía ^c con/sin ecografía	III	25 años	Anual
• Resonancia magnética mamaria ^d	III	25 años	Anual
• Exploración pelviana			
* Eco transvaginal y Ca 125 ^e	IV	30-35 años	Semestral
• Colonoscopia ^f			

QUI MIPREVENCIÓN PRIMARIA/SECUNDARIA

“The ER status of the first tumor was highly predictive of the ER status of the second tumor (odds ratio, 8.7; 95% confidence interval, 3.5-21.5; $P < 0.0001$)”

Narod, *Ca Epi Bio Prev* '05

Tamoxifeno (CMB vs unilateral):

- Tamoxifeno se asocia a una reducción del 50% CM contralateral

Narod, *Lancet* '00

- Tamoxifeno se asocia a reducción del 50% BRCA1
Dudoso beneficio adicional a la BSO

Gronwald, *Int J Ca* '06

- Tamoxifeno se asocia a una reducción del 69% CM a 10 años

Pierce, *JCO* '06

Alternativas pendientes de conocer o explorar:

- Inhibidores aromatasa
- AntiEGFR, Inhibidores poly(ADP ribose) polymerase