

## EVALUACIÓN DEL RIESGO FAMILIAR EN CÁNCER DE MAMA

Lina Núñez

---

### RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es una entidad heterogénea de expresión variable, determinada por la interacción entre factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del CM, los antecedentes familiares son sin duda de los más influyentes, observándose un aumento del riesgo en varias veces con respecto al de la población general, cuando hay familiares afectados con la enfermedad. La alta prevalencia de CM en poblaciones occidentales hace que frecuentemente se encuentre más de un caso de afectados en una misma familia. El descubrimiento de alteraciones genéticas puntuales relacionadas con la aparición de CM ha cambiado sustancialmente el manejo de esta patología, debiendo incluirse a los cánceres hereditarios como parte del espectro de evaluación de familias con CM.

La evaluación y cuantificación del riesgo de desarrollar CM, así como también de que éste se deba a un síndrome de cáncer hereditario, forma parte del estándar de cuidado actual requerido para una correcta prevención de la enfermedad. Existen diferentes herramientas disponibles que complementan el accionar médico y colaboran con las estrategias de vigilancia dirigidas a cada caso.

#### Palabras clave

Cáncer mama familiar. Evaluación riesgo. BRCA. Asesoramiento genético.

### SUMMARY

Breast cancer (BC) is a heterogeneous entity where genetic and ambient factors converge in variable clinical expression. Family history of BC is one of the most important risk factors for the development of the disease and we can see a several times increase of the risk with BC relatives in the family. Given the high prevalence of BC in western populations it is not uncommon to find more than one case of BC within the same family. The finding of specific genetic alterations that predispose to BC development has critically changed the management of the disease and now hereditary syndromes must be included in the evaluation process of familiar BC cases.

BC risk quantification and assessment is now considered standard of care for the correct prevention of the disease. There are several available tools that complement medical attention and cooperate with the screening strategies applied to these patients.

#### Key words

Breast cancer family. Risk assessment. BRCA. Genetic counseling.

---

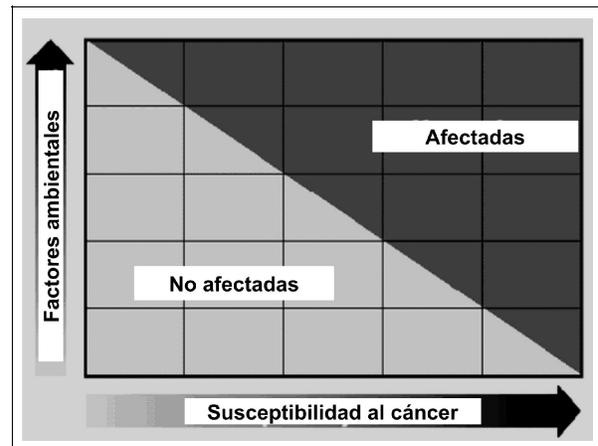
Consideraremos en esta charla algunos conceptos principales sobre los antecedentes familiares como factor de riesgo en cáncer de mama.

En primer lugar observemos el Cuadro 1, que si bien es un gráfico simple, de él se desprenden conceptos muy importantes. Este gráfico nos muestra el cáncer como la expresión entre una susceptibilidad genética y el ambiente. Esta relación determina la posibilidad de que aparezcan afectados de cáncer, según el peso que tengan cada uno de estos factores. Vemos entonces, cómo a medida que la susceptibilidad genética es mayor, los factores ambientales son menos necesarios para que aparezca la enfermedad.

Cuando hablamos específicamente de los antecedentes familiares de cáncer de mama (aunque esto se da también así para la mayoría de los tumores), nos estamos moviendo en un área del gráfico en donde la susceptibilidad genética tiene suficiente peso como para que los factores ambientales no influyan tanto en la aparición del cáncer. De aquí se desprende otro concepto, y es que los factores ambientales siguen presentes y modifican la expresión del cáncer, ya que ésta es heterogénea y diferente, aun con factores genéticos similares y en las mismas familias.

Si se cuantifican en magnitud decreciente los factores de riesgo para cáncer de mama, vemos cómo la historia familiar tiene igual peso que la ubicación geográfica y que la edad.

Así vemos cómo el antecedente familiar de cáncer de mama es uno de los factores de peso con más intensidad para determinar la aparición del cáncer (Cuadro 2). Tener un familiar de primer grado, afectado con cáncer de mama en edad premenopáusica, aumenta tres veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Si el familiar de primer grado tiene enfermedad bilateral, aumenta cinco veces el riesgo relativo. Observen cómo los familiares de segundo grado (que serían los tíos y los abuelos), también cuentan. ¿Y cómo aumenta el riesgo relativo?, prin-



Cuadro 1. Génesis.

cialmente relacionado con el grado de parentesco y con la edad en la que aparece el cáncer de mama. Nada aumenta más el riesgo que los determinantes genéticos puntuales, es decir mutaciones en genes ya conocidos, cuyo riesgo puede llegar hasta un valor de 80%. Sin embargo, por más que en la familia no haya una mutación puntual que cause el cáncer de mama, el hecho de que haya afectados con cáncer de mama ya pone en riesgo a todas esas mujeres del árbol familiar. El riesgo que tienen estas mujeres sanas de tener cáncer de mama puede ser cuantificado.

Con respecto a la epidemiología del cáncer de mama debemos tener presente que un cuarto o más de las pacientes afectadas, tienen por lo menos un caso de cáncer de mama en la familia y que de todos los cánceres de mama, el 5% al 10% son hereditarios.

Si tomamos todo el espectro del cáncer de mama, veremos que en casi un tercio de los casos hay casos familiares; o sea, que el cáncer aparece agrupado más de lo que se esperaría por simple azar en esos grupos familiares. Cuando analizamos familias con dos o más casos de cáncer de mama, vemos como en más de la mitad de los casos, la causa todavía no ha sido aclarada. Los casos familiares se explican en un porcentaje, que puede ser hasta del 40%, por

RIESGO FAMILIAR	
FACTOR DE RIESGO - Historia familiar	RIESGO
RELACIÓN DE PRIMER GRADO	
• Diagnóstico premenopáusico	OR 3,0
• Enfermedad bilateral	OR 5,0
• Diagnóstico premenopáusico y enfermedad bilateral	OR 9,0
• Diagnóstico posmenopáusico	OR 1,5
RELACIÓN DE SEGUNDO GRADO	
• Diagnóstico premenopáusico	OR 1,2
• Diagnóstico posmenopáusico	Sin riesgo aumentado
MUTACIONES GERMINALES	
• BRCA1 / BRCA2	60%-80% riesgo durante la vida
• TP53	30%-40% riesgo durante la vida
• CHEK2	OR 2,2
Abeloff: <i>Clinical Oncology</i> , 3 <sup>er</sup> ed. 2004. Churchill Livingstone.	

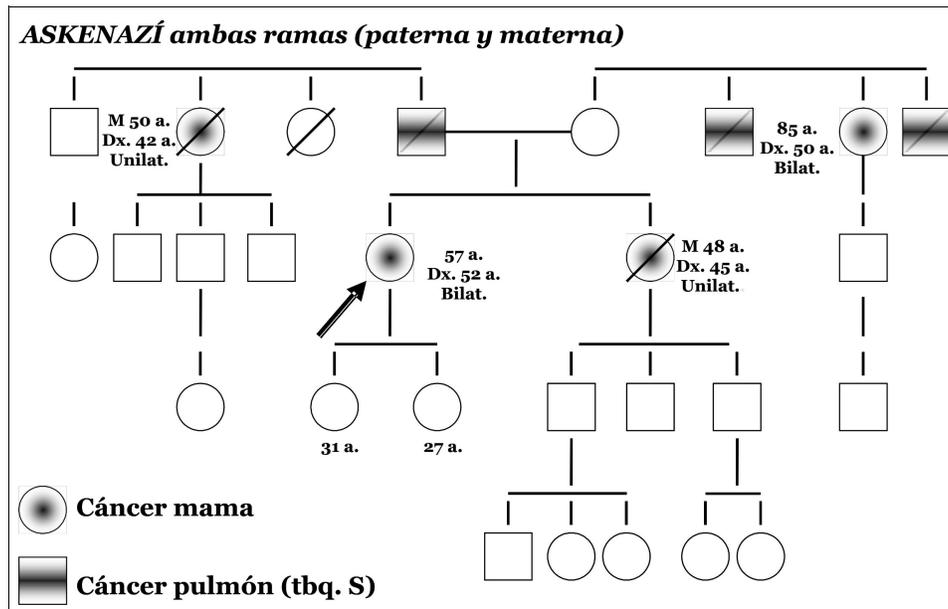
Cuadro 2

estos genes muy conocidos BRCA1 y BRCA2, pero más de la mitad de los casos de cáncer de mama familiar, probablemente se deban a grupos de genes que ocurren juntos, que están presentes en esas familias, y que determinan riesgos menores de ocurrencia de cáncer, suficientes como para que la ocurrencia del cáncer en esa familia sea más frecuente de lo que se esperaría ver en la población general.

En el cáncer hereditario (específicamente el debido a BRCA), los genes BRCA son responsables del 3% al 8% de todos los casos de cáncer de mama y del 40% de los casos familiares, como acabamos de ver. Si tomamos familias que tienen seis o más casos de cáncer de mama, hasta un 80% se deben a mutaciones en estos genes. Cuando al cáncer de mama se agrega el cáncer de ovario en forma múltiple, este porcentaje sube todavía más.

De ahí surge la importancia de poder tener alguna pauta que permita conocer cómo son estas familias, para poder detectarlas precozmente. En general, sabemos que los cánceres de mama familiares y hereditarios son diferentes a los esporádicos: por lo menos en su comportamiento; en lo que tiene que ver con la edad de aparición, porque aparecen en edades tempranas;

tienen más tendencia a ser bilaterales; podemos encontrar individuos que tengan dos tumores, cáncer de mama y cáncer de ovario; o hay varias generaciones afectadas en una familia, lo cual llama la atención. Otra posibilidad es que existen tumores que se asocian y ocurren siempre juntos; familias que tienen cáncer de mama, de próstata, de páncreas y de ovario. No hace falta que el individuo tenga dos tumores, pero sí que en la familia se encuentren varios casos de tumores que están asociados con alguna susceptibilidad genética determinada. Éstas son las pautas que debe sospechar el médico que tiene el primer contacto con la paciente. Estas familias son complejas y difíciles de manejar, pero se puede hacer un correcto manejo multidisciplinario con profesionales entrenados. El gran problema es que el que detecta a estas pacientes, no es un profesional entrenado en el manejo de cáncer familiar, es el primer profesional que tiene contacto, el ginecólogo, el mastólogo, el oncólogo, el gastroenterólogo. Esos profesionales deben seguir pautas que le permitan detectar si la paciente puede tener un cáncer familiar y no un cáncer esporádico común. La etnia es muy importante y veremos más adelante un ejemplo. El cáncer de mama en el hombre, que es tan raro



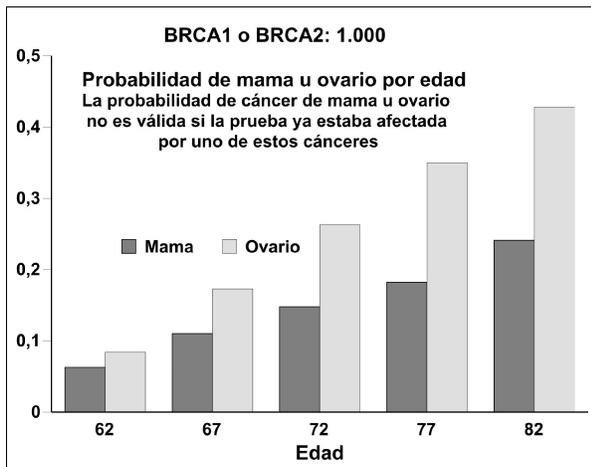
Cuadro 3. Caso clínico.

en la población general, en los portadores de mutaciones BRCA es cien veces más frecuente que en hombres que no portan mutaciones. Quiere decir que cualquier hombre con cáncer de mama merece que le preguntemos si hay más cáncer de mama en la familia; porque ya de por sí tener cáncer de mama en el hombre, es un factor que debería orientar a hacer una evaluación más específica de estos casos.

¿Cómo podemos evaluar los riesgos que tienen estos pacientes? Por supuesto que los riesgos podemos explicarlos de distintas maneras. Podemos saber el riesgo que tiene una persona de desarrollar cáncer a lo largo de su vida o podemos compararlo con el riesgo que tiene la población general. Lo importante es que hay modelos empíricos disponibles que nos permiten calcular cuál es el riesgo que tiene una persona de desarrollar cáncer, teniendo en cuenta sus características familiares y personales, o cuál es el riesgo que tiene una familia de poseer una mutación, que es una mutación de alta penetrancia para el desarrollo de esta enfermedad. Existen dos conceptos importantes: 1) Las mutaciones hereditarias tienen un riesgo que está de-

terminado por la herencia. Toda persona que tiene una mutación tiene 50% de chances de transmitirla a cada uno de sus hijos; éste es un riesgo de base que está determinado por la genética y la herencia. 2) Es importante conocer cuál es el riesgo subjetivo que la persona cree que tiene, porque el manejo y cómo se va a acompañar a esta familia y a esta persona, están basados en esta percepción individual de riesgo. Existe el paciente que niega su riesgo, que cree que no tiene riesgo, al cual se debe advertir y dar una visión real del riesgo que tiene, y existe el paciente que agranda su riesgo, que cree que tiene mucho riesgo, y que en realidad no lo tiene. Esta es una base fundamental para poder acompañar a estos pacientes y que logren una vigilancia adecuada de su riesgo de acuerdo al caso.

Aquí tenemos un caso clínico (Cuadro 3). Es una paciente de 57 años que tuvo diagnóstico de cáncer de mama bilateral a los 52 años. Tiene dos hijas sanas de 30 y 27 años; ella consulta principalmente por las hijas. Su hermana falleció recientemente de cáncer de mama; tuvo diagnóstico a los 45 años y falleció a los 48 años.



Cuadro 4. Probabilidad del portador.

Cuando analizamos el árbol genealógico, evidenciamos que tiene una tía materna con un diagnóstico de cáncer de mama bilateral a los 50 años, actualmente curada (tiene 85 años y está viva) y una tía paterna que falleció a los 50 años de cáncer de mama y tuvo diagnóstico a los 42 años. La familia es de etnia judía askenazí, y esto es importante (ya vamos a ver bien por qué). ¿Cómo se realiza la evaluación de una familia como ésta? Lo primero que hay que tener en cuenta es quién consulta. Si la consulta es de una paciente asintomática, que no ha tenido cáncer, entonces se debería evaluar cuál es el riesgo que tiene esa paciente de desarrollar cáncer. Si la paciente ya tuvo cáncer, algunos modelos ya no sirven para ella, pueden llegar a servir para sus hijas (vamos a ver algún ejemplo), pero sería interesante saber cuál es el riesgo que tiene esta familia de que estos cánceres bilaterales, en estas mujeres jóvenes y en más de una generación, se deban a la existencia de una mutación causal.

Actualmente existen programas que nos permiten calcular estos riesgos en forma automática. Uno de los más utilizados, se llama Cancer Gene, un software que está disponible en Internet con todos los modelos diferentes de cálculo de riesgo y de cálculo de probabilidad de portar

mutaciones, en los cuales uno ingresa el *pedigree* de la familia, los datos individuales de cada familiar tanto sanos como afectados, con edades de diagnóstico y de fallecimiento. El programa calcula el riesgo para los distintos modelos. Existen distintos modelos empíricos y la utilidad de éstos no ha sido evaluada en nuestra población.

Uno de los modelos más utilizados, que es el obtenido de los registros de Myriad en BRCA en EE.UU., le da a la paciente de nuestro ejemplo una probabilidad de portar mutación de más del 90%. Hay diferencias en las probabilidades que da cada modelo. Esto está indicando que los modelos son heterogéneos, lo cual es lógico, porque las poblaciones con las que fueron creadas también son heterogéneas. Fueron hechas en distintas partes del mundo, con distintas familias, con más o menos casos y distintas etnias. Esto es muy importante para poder saber cuál es el modelo que se debe utilizar para asesorar a cada paciente.

Los modelos más conocidos, que evalúan el riesgo que tiene una persona de desarrollar cáncer, teniendo en cuenta sus características individuales y familiares, son el modelo de Gail, el modelo de Claus. El modelo de Tyrer-Cuzick, relativamente reciente, es un modelo inglés todavía no totalmente validado y es interesante porque es capaz de predecir el riesgo de desarrollar cáncer y de poseer mutación, al mismo tiempo. El modelo BRCAPRO (Myriad) también indica cuál es el riesgo de desarrollar cáncer, a partir de mujeres portadoras de mutaciones. El modelo de Gail, utiliza para el cálculo del riesgo la historia familiar, sólo en familiares de primer grado (FDR: First Degree Relative), si tuvo biopsias previas de mama, antecedentes reproductivos de la persona como edad de menarca, edad al primer embarazo, si tuvo biopsias de mama previas y la etnia. No toma en cuenta los cánceres de mama en familiares que no son de primer grado ni tampoco los antecedentes de cáncer de ovario en la familia. El modelo de Claus utili-

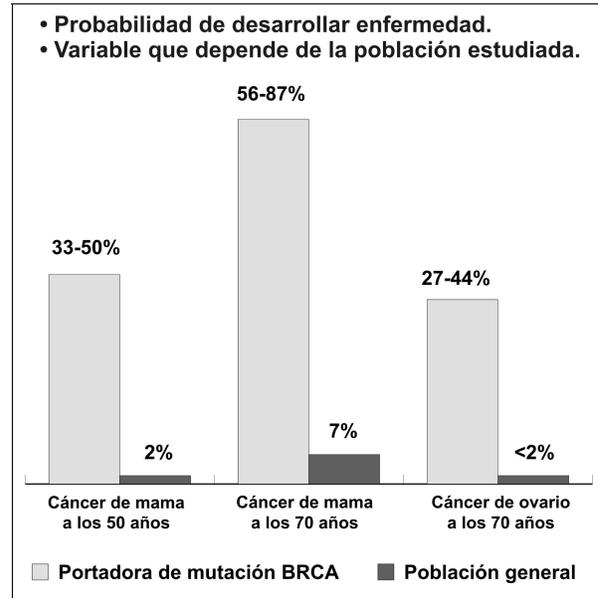
<b>No askenazí</b>	
• Población general	1 en 500 (0,002%)
• Mujeres con CM	1 en 50 (2%)
• CM menor de 40 años	1 en 11 (9%)
• Hombres con CM	1 en 20 (5%)
• Mujeres con CO	1 en 10 (10%)
<b>Askenazí (3 mutaciones)</b>	
• Población general	1 en 40 (2,5%)
• Mujeres con CM	1 en 10 (10%)
• CM menor de 40 años	1 en 3 (30-35%)
• Hombres con CM	1 en 5 (19%)
• Mujeres con CO	1 en 3 (36-41%)

Cuadro 5. Mutaciones BRCA.

za familiares de primero y segundo grado, pero tampoco toma en cuenta el riesgo de cáncer de ovario, y no incluye (a diferencia del modelo de Gail) los factores reproductivos. El modelo BRCAPRO, uno de los más utilizados, incluye los antecedentes de cáncer de mama y de ovario en la familia, y no incluye otros factores. Apparentemente, el más completo de todos sería el modelo de Tyrer-Cuzick, que incluye antecedentes de ovario, la etnia y los factores reproductivos, pero todavía no está completamente validado, ni siquiera en la población original.

El modelo BRCAPRO aplicado a la paciente que nos consultó (Cuadro 4), nos informa que esta paciente tiene riesgo de desarrollar cáncer de ovario creciente a medida que aumente la edad a lo largo de su vida, de hasta un 40%. Los cálculos para mama no son de utilidad en este caso.

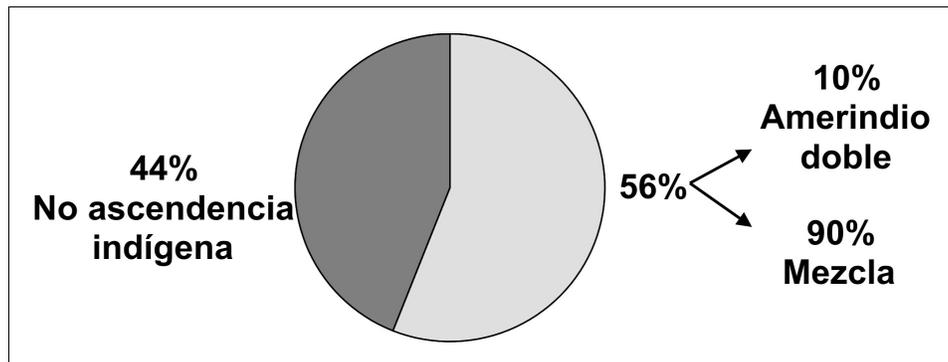
Tomamos ahora como ejemplo, los riesgos calculados de desarrollar cáncer de mama según los modelos de Claus y Gail, en la hija mayor de la paciente, que tiene 31 años. Claus toma en cuenta madre y tía con cáncer de mama, y el riesgo calculado es de alrededor del 27%. Gail no toma en cuenta el familiar de segundo grado, toma sólo la madre, y entonces el riesgo es de aproximadamente 20%. Esta es la manera en la que podemos utilizar estos modelos. ¿Cuál es la utilidad real?, lo desconocemos, sobre todo en nuestra población.



Cuadro 6. Penetrancia.

Aquí vemos en un esquema la distribución de las mutaciones de BRCA en distintas poblaciones (Cuadro 5). En mujeres de población general caucásica y etnia no askenazí, el índice de portación de mutaciones en BRCA es de uno cada quinientos. En una mujer con cáncer de mama de etnia caucásica, el 2% se debe a una mutación en BRCA. Aquí vemos como en la etnia askenazí, el 2,5% de la población general askenazi porta mutación. Mujeres con cáncer de mama de etnia askenazí en un 10% tienen mutaciones de BRCA. Los valores del cuadro muestran que mujeres con cáncer de ovario en un 10% tienen mutaciones; de aquí surge el concepto que el cáncer de ovario es hereditario, en el 10% de los casos. Las mujeres con cáncer de ovario de etnia askenazí, portan mutaciones en BRCA hasta en el 40% de los casos.

Otro concepto importante es poder evaluar cuál es el riesgo de una paciente, portadora de una mutación en BRCA, de desarrollar cáncer (Cuadro 6). Ése es un concepto que en genética se ve mucho y que se relaciona con la penetrancia de un gen o de una mutación. Es decir, cuál es el riesgo en la persona que heredó la muta-



Cuadro 7. Población argentina.

ción, de tener cáncer a lo largo de su vida. Lo primero que vemos es que la penetrancia aumenta con la edad; no es lo mismo el riesgo a los 50 años que el riesgo a los 70 años, lo cual también ocurre en el cáncer esporádico; a más edad más riesgo. Otro fenómeno que vemos es que la penetrancia es diferente para cada tumor determinado por el gen. Sabemos que BRCA predispone a la aparición de cáncer de mama y ovario, pero no es igual el riesgo de desarrollar cáncer de mama que el riesgo de cáncer de ovario. Es decir, que la penetrancia varía en cada tumor para el cual hay predisposición aumentada. Otro dato importante, es que se observa que los rangos de penetrancia son muy amplios, pudiendo variar desde aproximadamente 50% hasta casi 90%; y el riesgo exacto no se conoce. Inicialmente cuando se empezaron a estudiar estas familias, eran familias con muchos casos de cáncer, mujeres muy jóvenes, con alto riesgo para cáncer de mama. Se buscaron mutaciones, se estudiaron los riesgos y se vio que la penetrancia de esas mutaciones en esas familias era cercana al 90%. Cuando los criterios de inclusión de estudio fueron más laxos, estudiaron pacientes que tenían cáncer de mama a mayor edad o con menos casos en la familia, o incluso cáncer de mama sin selección, encontrando que la misma mutación les daba a estas mujeres un riesgo menor, del 50%. Esto se debe a que la fuerza de determinar el cáncer de estas mutaciones está regulada por otros factores, que no son

simplemente la presencia o ausencia de la mutación. Aquí volvemos al primer gráfico (Cuadro 1), los factores ambientales influyen en la expresión de las mutaciones. Posiblemente haya otros factores genéticos que también influyen. Las familias de alto riesgo para cáncer de mama no sólo tienen BRCA, tienen otros genes que actúan en forma conjunta como reguladores y que hacen que el riesgo de tener cáncer sea mucho más alto, que en las familias que teniendo la misma mutación, tienen menos expresión de la enfermedad. Entonces, la penetrancia varía de acuerdo a la población estudiada, geográficamente y clínicamente. Podemos en este punto evidenciar que en nuestra población, no sólo desconocemos cómo son estas mutaciones, sino que tampoco sabemos la penetrancia que tienen.

El asesoramiento genético en estas pacientes implica evaluar los riesgos que tienen; tanto las afectadas de cáncer, como las asintomáticas, de desarrollar la enfermedad o de poseer una mutación. Ver si en esta familia podemos identificar un síndrome hereditario que sea posible de estudiarse genéticamente; y si tiene indicación de estudiarse genéticamente. A partir de este proceso sugerir estrategias de prevención, que son variadas. Esto también incluye un espectro que excede claramente al aspecto genético y médico, que también ocurre en estos casos y que tiene que ver con la información que hay que dar a esta familia, con la comunicación que hay que

tener entre los mismos profesionales que estamos manejando a esta familia. Hay temas que no son médicos y que también influyen en la toma de decisiones en forma mucho mayor a lo que uno esperaría. Es necesario el apoyo psicológico, es necesario que los especialistas tengamos un discurso unificado para una determinada paciente. También hay temas que tienen que ver con la discriminación, que en otros países por supuesto están abordados y protegidos por leyes y que todavía en nuestro país estamos lejos de llegar allí. Es un manejo multidisciplinario de abordaje de varios profesionales encargados del manejo de estas familias. Además, existe el desconocimiento de nuestra epidemiología local. Nosotros no sabemos cómo son los síndromes de cáncer de mama hereditario de nuestra población. No sabemos cómo son las mutaciones, no sabemos qué penetrancia tienen. No sabemos si los modelos de riesgo que utilizamos, sirven para nuestras pacientes. La única manera de llegar a tener este conocimiento es registrar los casos, conocerlos, trabajar en colaboración para poder conocer cómo son las mutaciones o los cánceres familiares en nuestra población.

Este es un dato muy interesante (Cuadro 7) para que comprendamos que menos de la mitad de nuestra población tiene una ascendencia netamente inmigrante. Pero el 55% tiene alguna rama de ascendencia indígena, ya sea doble ascendencia, la minoría, y gran porcentaje mezcla. ¿Esto qué quiere decir?, que de esta etnia indígena no conocemos nada. Que probablemente si estudiamos esta población, encontraremos mutaciones que nunca han sido reportadas, que tienen penetrancias diferentes. Nuestros cánceres de mama familiares y hereditarios se van a comportar de manera diferente a los observados en otras geografías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antoniou AC, Easton DF. Risk prediction models for familial breast cancer. *Future Oncol* 2006; 2: 257-274. Review.
2. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-1886. Online Gail model updated. <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/98/17/1167-b>
3. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-651.
4. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145-158.
5. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23: 1111-1130.
6. Barcenas CH, Hosain GM, Arun B, et al. Assessing BRCA carrier probabilities in extended families. *J Clin Oncol* 2006; 24: 354-360.
7. BIC: National Human Genome Research Institute. National Institutes of health. An open access on line breast cancer mutation data base. An International Collaborative Effort hosted by NHGRI. <http://research.nhgri.nih.gov/bic>
8. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 700-710.
9. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995; 57(6): 1457-62.
10. Risch HA, McLaughlin JR, Narod SA, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(23): 1694-706.
11. Whittemore AS, Gong G, John EM, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(12): 2078-83.
12. Tonin P, Weber B, Offit K, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996; 2(11): 1179-83.
13. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14): 1241-1247.
14. Dite GS, Jenkins MA, Southey MC, et al. Familial risks, early-onset breast cancer, and BRCA1 and BRCA2 germline mutations. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(6): 448-57.
15. FitzGerald MG, MacDonald DJ, Krainer M, et al.

Germline BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(3): 143-9.

16. 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 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003, 72: 1117-1130.
17. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1329-1333.

## DEBATE

**Dr. Storino:** Dra. Núñez, la felicito por la presentación, realmente muy clara. Quería preguntarle en lo referente al manejo de los pacientes hospitalarios, donde es muy difícil acceder a solicitar estudios de mutación, como los BRCA, ¿cuál de los modelos de riesgo se podría utilizar para poder orientar a este tipo de población? Estamos hablando de pacientes sanas que vienen con ciertas dudas a través de familiares con cáncer de mama. Es muy común que la paciente venga a una consulta hospitalaria a buscar asesoramiento de cuáles son los controles y en general son pacientes jóvenes. La pregunta va orientada a una población general, con pocos medios, como nos manejamos en el hospital público donde trabajo. ¿Cuál es la estrategia que deberíamos utilizar para el asesoramiento?

**Dra. Núñez:** El manejo de estos casos en poblaciones donde sabemos bastante poco respecto a la utilidad de los modelos de riesgo, es bastante artesanal y está más que nada individualizado a cada caso en particular. Hay pacientes que se preocupan mucho más por su vigilancia y por su *screening*, y hay otras pacientes que no. Lo ideal sería que se pudiera tener más de una herramienta para evaluar. En general, cada vez que veo una familia utilizo todos los modelos disponibles y los analizo, sin darle al paciente un valor estricto de riesgo, ya que desconozco la realidad de estos valores en mi población. Creo que el manejo adecuado sería poder tratar de evaluar entre todas las herramientas que se tenga, cuál es la mejor estrategia a seguir en esa paciente y en esa familia, teniendo en cuenta siempre que aunque no podamos tener un estudio genético, el simple hecho de tener familiares de primer grado o de segundo grado con cáncer, nos aumenta sustancialmente el riesgo de tener cáncer de mama. Entonces, se debería plantear una vigilancia que empiece a edades más tempranas, de acuerdo al riesgo y con todas las estrategias que se puedan aportar para que nos ayuden a una detección precoz. En el futuro espero que podamos poseer estudios genéticos en nuestra población en forma más accesible, es uno de mis objetivos.

**PÁGINA PARA PUBLICIDAD**