

# Solicitud de Test genético BRCA1/2: Análisis retrospectivo en 103 pacientes.

*Paola Ponzi\**, *Dalila Vidalle\*\**,  
*Melina Winocur\*\*\**, *José Llugdar\*\*\**,  
*Santiago Bella\*\*\**

## RESUMEN

### Introducción

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) establecen criterios para solicitud de estudios BRCA1/2.

La identificación de pacientes portadores de variantes patogénicas, constituye una oportunidad para dirigirlos hacia programas de cuidado específicos.

### Objetivo

Analizar si los criterios para la solicitud de estudio genético BRCA1 y 2, cumplen con los criterios indicados en las guías de la NCCN 2019.

Describir las características de los pacientes con mutaciones patogénicas para BRCA 1 / 2; estrategias de prevención y reducción de riesgo llevadas a cabo.

\*Médica Ginecóloga.

Departamento de Patología Mamaria. Instituto  
Oulton. 0351-153518345

\*\*\*Servicio de Oncología. Clínica Universitaria  
Reina Fabiola e Instituto Oulton.

Correo electrónico:  
paoponzi@yahoo.com.ar

## Resultados

Se solicitó el estudio a 103 pacientes, de las cuales 101 (98%) cumplían con al menos 1 criterio acorde a NCCN 2019 y realizaron el estudio 77 pacientes (76%).

Obtuvimos 15 resultados positivos para una mutación patogénica en BRCA 1 y 2 (19.4%), 61 resultados negativos (79.22%) y 1 variante de significado incierto (VUS) en BRCA1 (1.29%).

El 46.66 % de las pacientes con mutación patogénica (PMP) eligió al menos una estrategia quirúrgica de disminución de riesgo.

## Conclusiones

El 98% de los pacientes a quienes se les solicitó el estudio cumplían con al menos un Criterio de las Guías NCCN 2019. El hallazgo de 19.4% de mutaciones, probablemente se deba a la correcta selección de pacientes.

## Palabras Clave

BRCA 1 /2. Criterios de Selección

## ABSTRACT

### Introduction

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) establish BRCA 1/ 2 testing criteria.

Identification of mutations carriers gives an opportunity to direct them towards specific care programs.

### Objective

Analyze whether the BRCA 1/ 2 testing criteria met the NCCN 2019 guidelines criteria.

To describe the characteristics of BRCA 1 /2 pathogenic mutations carriers, risk reduction and prevention strategies carried out.

## Results

The study was requested to 103 patients, 101 patients (98%) met at least one NCCN 2019 testing criteria and 77 patients (76%) did the test.

We obtained 15 positive results for a BRCA 1 /2 pathogenic mutation (19.4%), 61 negative results (79.22%) and 1 BRCA 1 variant of uncertain significance (VUS) (1.29%).

The 46.66% of patients with a pathogenic mutation chose at least one surgical risk reducing strategy.

## Conclusions

At least one NCCN 2019 testing criteria was fulfilled by the 98 % of the patients to whom the test was requested. Probably due to the correct patient selection we found 19.4 % mutations in our study.

## Key words

BRCA1/2 Testing Criteria

## INTRODUCCION

En el año 2018 se diagnosticaron 2.1 millones de casos nuevos de cáncer mama en el mundo. En la mayoría de los países el cáncer de mama, es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres.<sup>1</sup>

El cáncer de mama hereditario representa entre un 5-15% del total de los cánceres de mama. Las mutaciones de los genes BRCA 1/2 pertenecen al grupo de genes considerados de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH).<sup>2,3</sup>

Los individuos con mutaciones BRCA 1/2 tienen riesgo de desarrollar cáncer de mama (CM) en un 50-80% y cáncer de ovario (CO) en un 10-46% a lo largo de su vida.<sup>3-6</sup> BRCA 1/2 están relacionados con aumento de riesgo para desarrollar cáncer de páncreas, próstata y melanoma.<sup>7</sup> El CMOH suele presentarse a edades más jóvenes en relación con la edad promedio de presentación del cáncer de mama y ovario no vinculado a mutaciones genéticas.<sup>8,9</sup>

La consulta oncogenética involucra la identificación y el asesoramiento de personas con riesgo de cáncer hereditario o familiar.<sup>10</sup> Existen guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que establecen criterios para solicitud de estudios BRCA1/2. La solicitud de estudios genéticos, así como, la interpretación de resultados forman parte del asesoramiento genético.<sup>2,6,11</sup>

La identificación de mujeres portadoras de variantes patogénicas, en los genes BRCA 1/2, constituye una oportunidad para dirigir a estas pacientes hacia programas de screening con mamografía y resonancia nuclear magnética (RMN) mamaria, quimio prevención o cirugías reductoras de riesgo.<sup>9,12,13</sup>

En pacientes con cáncer de mama, el conocer el status de portadora de una mutación patogénica en BRCA 1/2, aporta información importante para el manejo y el pronóstico.<sup>12</sup> Las pacientes pueden optar luego de un tratamiento conservador por la mastectomía reductora de riesgo a fines de disminuir el riesgo de un nuevo cáncer de mama o bien la salpingooforectomía bilateral para reducir el riesgo de cáncer de ovario.<sup>4,5,15-17</sup> Las pacientes portadoras de una mutación BRCA 1/2 con cáncer de mama/ovario pueden recibir tratamientos con drogas target dirigidas y tratamientos basados en medicina de precisión.<sup>17-21</sup>

El estudio de BRCA 1/2 en familias de alto riesgo para cáncer de mama/ovario tiene implicancias no solo para el paciente con cáncer o portador de una mutación sino también para sus familiares. Si una mutación es detectada en la familia, el resto de los miembros de esa familia puede testearse luego de un asesoramiento genético y determinar si son portadores de dicha mutación o no. Quienes no portan la mutación son advertidos que poseen el mismo riesgo que la población general y no necesitan un seguimiento especial ni realizarse cirugías preventivas o reductoras de riesgo.<sup>6,21,22</sup>

## OBJETIVO

### Principal

Analizar si los criterios para la solicitud de estudio genético BRCA1 y 2 a pacientes con historia familiar y/o personal de cáncer de mama y ovario cumplen con los criterios indicados en las guías de la NCCN 2019.

## Secundario

Describir aspectos clínicos, moleculares y epidemiológicos de las pacientes portadoras de mutaciones patogénicas en genes BRCA1 y/o BRCA2:

- Afectación personal de cáncer (mama u ovario)
- Características clínicas y patológicas de los mismos
- Conductas de prevención instauradas

## MATERIAL Y METODO

Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional.

Población:

Pacientes atendidas en consultas de asesoramiento genético desde Julio 2015 hasta Julio 2019 en la Clínica Universitaria Reina Fabiola y en el Instituto Oulton.

Fuente de datos:

Historias clínicas electrónicas de las pacientes.

Criterios de Inclusión:

Pacientes a quienes se les solicito estudio para mutaciones BRCA 1 y 2 luego de consulta oncogenética en el período previamente referido

Criterios de exclusión:

Pacientes con historias clínicas incompletas.

VARIABLES A ANALIZAR:

Edad, sexo, status hormonal, número de familiares afectados con cánceres vinculados con la mutación BRCA 1/2, paciente con antecedente personal o familiar de cánceres vinculados con los genes BRCA 1/2, tipo de estudio genético solicitado, antecedentes familiares de cáncer de mama en el hombre. Desarrollo de cáncer de mama y/o ovario propio antes del test genético, características tumorales. Criterios para la Solicitud de estudios genéticos según guías NCCN 2019.

En el grupo de pacientes con mutación patogénica para BRCA 1/ 2 se analizan edad, ascendencia Judía Askenazi, criterios de solicitud de estudio genético, estudio solicitado, tipo de gen mutado, presencia de cáncer de mama y/o ovario y características tumorales, conducta de prevención en relación a la reducción de riesgo.

El análisis de los Criterios para solicitud de estudios genéticos BRCA 1/ 2 se basan en las Guías de Recomendación del National Comprehensive Cancer Network versión 3.2019 (NCCN 3.2019)

**Figura 1. Abordaje del impacto del tratamiento oncológico en la fertilidad futura.**

Características	Casos	Porcentaje
<b>Edad al momento de la consulta</b>		
Menor o igual a 45a	69	66.99%
Mayor a 45a	34	33.01%
<b>Sexo</b>		
Femenino	101	98.06%
Masculino	2	1.94%
<b>Status Hormonal</b>		
Premenopáusicas	79	78.64
Postmenopáusicas	22	21.36
<b>Etnia Askenazi</b>		
Si	2	1.94%
No	101	98.06%
<b>Antecedente Personal de CMO*</b>		
No	26	25.24%
Cáncer de Ovario	6	5.83%
Cáncer de Mama	71	68.93%
Unilateral	67	65%
Bilateral	4	3.93%
<b>Antecedente de CM** Familiar</b>		
0	27	26.21%
1	27	26.21%
2	28	27.18%
3	16	15.53%
4 o +	5	4.85%
<b>Antecedente Fliar† de CM Hombre</b>		
Si	3	2.91%
No	100	97.09%
<b>Otros canceres propios</b>		
Páncreas	1	0.97%
Tiroides	1	0.97%
Ca de ovario	1	0.97%
No	100	97.09%

\*CMO: Cáncer de Mama/ Ovario \*\*CM: Cáncer de Mama †Fliar: Familiar

## RESULTADOS

Se analizaron 103 casos de pacientes a los que se les solicitó estudios genéticos para genes BRCA 1/2 entre el mes de julio de 2015 al mes de julio de 2019 en el Servicio de Oncología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola y del Instituto Oulton luego de asesoramiento genético.

Características de los 103 pacientes a quienes se les solicitó el estudio se resumen en Tabla 1.

La media de edad al momento de la consulta y solicitud de estudio genético fue de 43 años con un rango entre 25 y 74 años.

Todos los pacientes eran de nacionalidad argentina y raza blanca. Del total solo 2 pacientes pertenecían a la etnia Judía Askenazi (1.94%).

De los pacientes en estudio 101 son mujeres (98.06%) y 2 varones (1.94%). En relación al status hormonal de las mujeres al momento de solicitarse el estudio 79 mujeres fueron pre menopáusicas (78.64%), y 22 postmenopáusicas (21.36%). No hubo casos de mujeres embarazadas en el grupo de estudio.

De los 103 pacientes a quienes se les solicitó el estudio, 71 tenían antecedente personal de CM (68.93%), 6 cáncer de ovario (5.83%) y 26 pacientes sin antecedente personal de cáncer (25.24%). Tres pacientes con CM además presentaron otros cánceres propios como cáncer de tiroides (0.97%), páncreas (0.97%) y ovario (0.97%).

De los 103 pacientes 27 no tenían antecedentes familiares de CM (26.21%), 27 tenían un familiar de primer grado con CM (26.21%) y 49 pacientes tenían dos o más familiares con CM (47.56%). Además, se observó que 6 pacientes tenían ante-

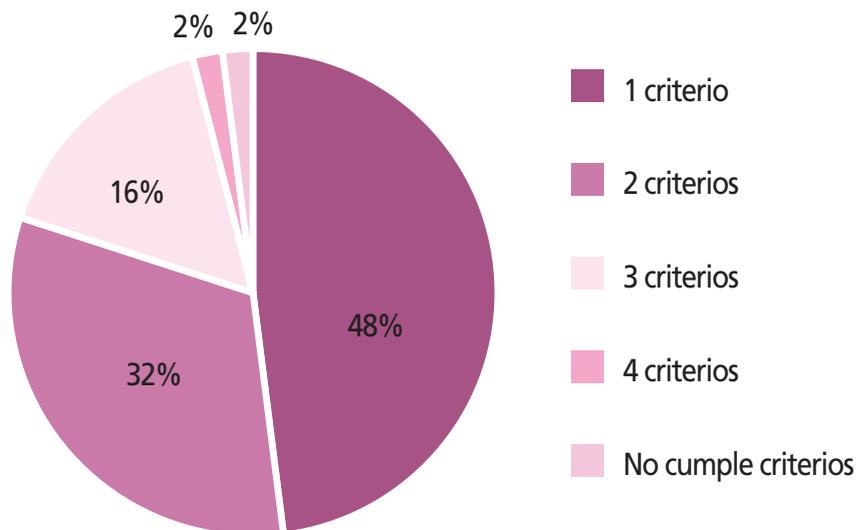
cedentes familiares de cáncer de páncreas 5.8% y 9 pacientes antecedentes familiares de cáncer de ovario 8.7%.

De las 103 pacientes a quienes se les solicitó el estudio, 71 tenían cáncer de mama. De estas pacientes el 56.38% tenían menos de 45 años. En cuanto a las características de Inmunohistoquímica de estas pacientes 34 (47.8%) tuvieron tumores mamarios con Inmunohistoquímica de triple negativos. Cuatro pacientes tuvieron cáncer de mama bilateral (6%). Tres pacientes tenían antecedentes familiares cercanos de cáncer de mama en el hombre (4%).

Las Guías del NCCN establecen que el cumplir uno o más criterios avalan una valoración de riesgo personalizada, consejo genético y solicitud de estudios.<sup>2</sup>

**Figura 1. Criterios de Selección de Estudios BRCA 1/ 2 acorde a Guías de NCCN 2019 (n:103).**

### Criterios para la solicitud de estudios



En relación a los criterios para la solicitud de estudios BRCA 1 y 2, según las Guías de NCCN 2019, de los 103 pacientes a quienes se les solicitó, solo dos pacientes no cumplían con ningún criterio (2%); 101 cumplían al menos un criterio para la solicitud de estudios genético luego del asesoramiento correspondiente (98%), en detalle 49 cumplieron con 1 criterio (47.57%), 33 pacientes con 2 criterios (32.03%), 17 con 3 criterios (16.54%) y 2 pacientes con 4 criterios (1.94%). Figura 1

La guía permite agrupar los criterios según: historia personal de cáncer de mama, ovario, páncreas, próstata, historia familiar con mutaciones patológicas o probablemente patológicas, independientemente de la historia familiar como beneficio de estudio genético en cánceres relacionados a mutación BRCA 1 y 2 para determinar terapia target y también para personas que no cumplen con los criterios anteriores pero con familiares sanguíneos de primer y segundo grado que cumplan con los criterios indicados. Tabla 2.

**Tabla 2- Criterios de selección de paciente para solicitud de Estudios Genéticos BRCA 1 / 2 luego de consulta oncogenética según Guía NCCN 2019. (n:101)**

Criterio para testeo de BRCA 1 / 2	Nº Pacientes	%
<b>Historia personal de Cáncer de Mama y 1 o + de los siguientes criterios</b>	69	68.31
• <b>Paciente con diagnóstico ≤45 años</b>	40	39.04
• <b>Paciente con diagnóstico 46-50 años y con:</b>		
- Un cáncer de mama primario adicional a cualquier edad	3	2.97
- ≥ 1 familiar sanguíneo cercano con cáncer de mama a cualquier edad	14	13.86
- ≥1 familiar sanguíneo cercano con cáncer de próstata Score Gleason ≥7	0	0
- Historia familiar limitada o desconocida	0	0
• <b>Paciente con diagnóstico ≤ 60 y con:</b>		
- cáncer de mama triple negativo	32	31.68
• <b>Paciente con cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad y:</b>		
- ≥1 familiar sanguíneo cercano con :		
- cáncer de mama diagnosticado en ≤50 y /o	20	19.80
- cáncer de ovario; o	2	1.91
- cáncer de mama en el hombre; o	3	2.97
- cáncer de próstata metastásico; o	0	0
- cáncer de páncreas	6	5.94
≥2 diagnósticos adicionales de cáncer de mama a cualquier edad en pacientes y/o familiares sanguíneos cercanos	6	5.94
• <b>Ascendencia Judía Askenazi</b>	1	0.99
<b>Historia personal de cáncer de Ovario</b>	6	5.94
<b>Historia personal de cáncer de mama en el hombre</b>	0	0
<b>Historia personal de cáncer de páncreas</b>	0	0
<b>Historia personal de cáncer de próstata metastásico o Gleason ≥7</b>	0	0
<b>Historia familiar de mutaciones patológicas o probablemente patológicas de BRCA 1 / 2</b>	9	8.91
<b>Independientemente de la historia familiar beneficio de estudio genético en cánceres relacionados con BRCA 1 y 2 para determinar terapia target</b>	9	8.91
<b>Individuos que no cumplen con los criterios anteriores, pero con familiares sanguíneos de primer y segundo grado que cumpla los criterios anteriores.</b>	17	16.50
<b>Variante patogénica o probablemente patogénica detectada en muestras tumorales</b>	2	1.91

Encontramos 40 pacientes que cumplían con el criterio de diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con edad ≤45 años (39.04%)

En relación al criterio de cáncer de mama diagnosticado a los 46-50 años y un cáncer primario de mama adicional, 3 pacientes tuvieron cáncer de mama bilateral (2.97%). Cáncer de mama diagnosticado a los 46-50 años y ≥1 familiar sanguíneo con cáncer de mama a cualquier edad 14 pacientes (13.86%).

En cuanto al criterio de cáncer de mama diagnosticado en pacientes con edad  $\leq 60$  años y con cáncer triple negativo 32 pacientes (31.68%).

Pacientes con cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad con  $\geq 1$  familiar cercano con cáncer de mama diagnosticado a una edad  $\leq 50$  años (20 pacientes) y/o cáncer de ovario (2 pacientes) y/o cáncer de mama en el hombre (3 pacientes) y/o cáncer de páncreas (6 pacientes).

Tres pacientes con cáncer de mama fueron incluidas en el criterio que establece que independientemente de la historia familiar, un paciente con cáncer relacionado a BRCA puede beneficiarse de un test genético para determinar terapia target, estas pacientes con cáncer de mama pudieron realizar el estudio genético como parte de un requisito para ingresar a un estudio de investigación terapéutica.

De las 6 pacientes con cáncer de ovario a las que se le solicitó el estudio genético, dos tenían mutaciones somáticas para BRCA en tejido ovárico (33%), los subtipos histológicos correspondían en 5 pacientes a tumores seroso (83.3%) y un tumor indiferenciado no mucinoso de alto grado (16.6%). Tres pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de ovario (50%) y una de estas un familiar de primer grado con mutación en BRCA 1 (16.6%). Estos pacientes cumplirían con el criterio de cáncer de ovario y también con el criterio de beneficio para tratamiento con terapia target.

De los 26 pacientes sin antecedentes personales para cáncer a los que se les solicitó el estudio genético, 9 pacientes tenían antecedentes de familiares con mutación puntual familiar patogénica conocida en genes BRCA1/2 (34.6%), los 17 restantes (65.38%) tenían antecedentes de madres fallecidas por cáncer de mama/ovario a edad precoz (menos de 45 años) y dos o más familiares con cáncer de mama/ovario. Una de estas pacientes era de ascendencia Judía Askenazi (3.84%).

**Tabla 3. Tipos de Estudios genéticos solicitados (n:103)**

Tipo de Estudio	Pac* Ca de Mama	Pac* Ca de ovario	Sin Cáncer	Total
Sec completa	3	1	0	4
Sec completa+ grandes rearrreglos	65	5	17	87
Panel mama ovario	2	0	1	3
Mutación puntual	1	0	8	9

\*Pac: pacientes

\*\*Sec: secuenciación

### Tipos de estudios genéticos

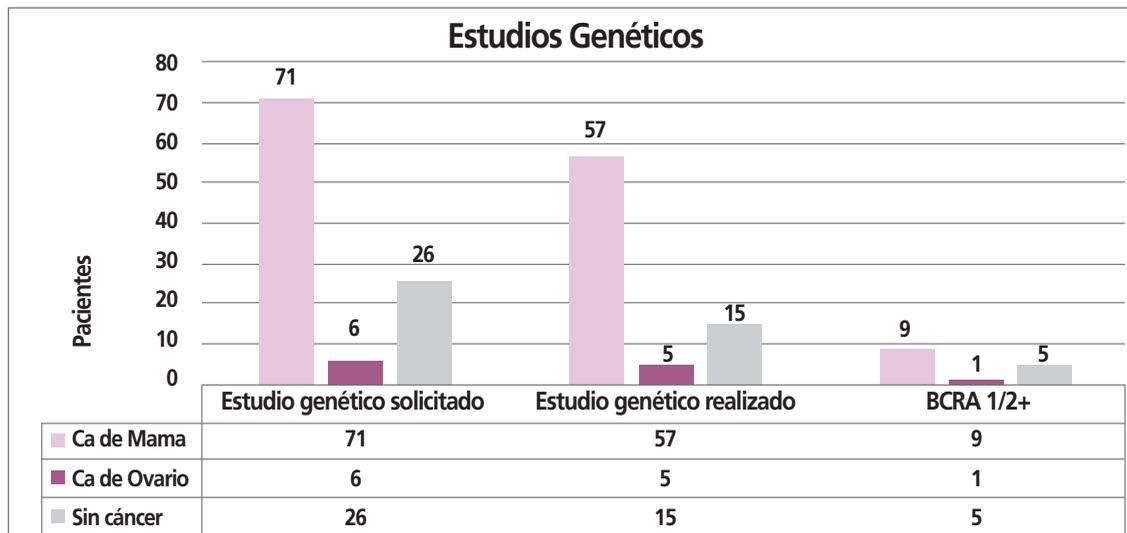
Se solicitaron estudios genéticos a 103 pacientes para genes BRCA 1 /2. Los tipos de estudios solicitados fueron secuenciación completa para genes BRCA 1/2 a 4 pacientes (4%), a 87 pacientes se les solicitó secuenciación completa más grandes rearrreglos (84%), a 3 pacientes se les solicitó Panel Mama /Ovario (3%) y a 9 pacientes se les solicitó mutación puntual familiar conocida (9%).

Tabla 3.

### Resultados de Estudios Genéticos

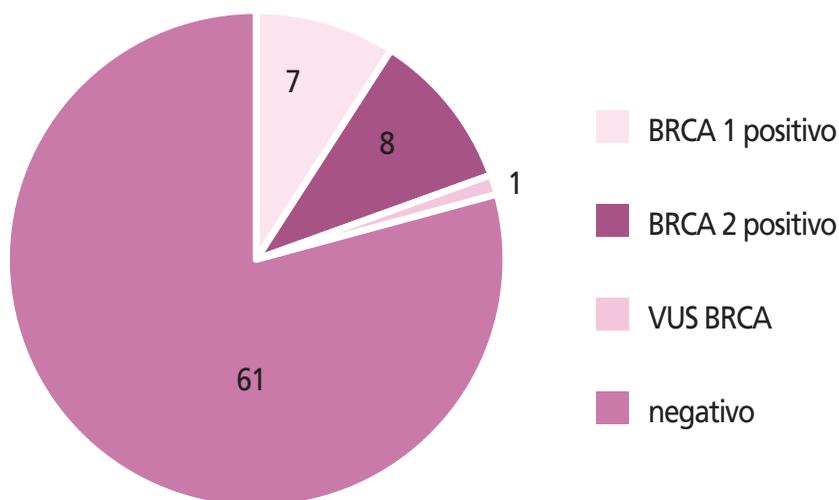
De los 103 pacientes a quienes se les solicito el estudio luego de consulta de asesoramiento genético, 77 realizaron el estudio (76%). Figura 2

**Figura 2. Proceso de Asesoramiento Genético. (n:103)**



**Figura 3. Resultados de estudios genéticos (n: 77)**

### Resultados de estudios genéticos



De los 77 pacientes que realizaron el estudio, 61 tuvieron resultados negativos para mutaciones patogénicas (79.22%), 1 paciente variante de significado incierto (VUS) en BRCA1 (1.29%). Así mismo, 15 pacientes resultaron positivas para mutación patogénica en BRCA1/ 2 (19.4%) siendo más específicos 8 en BRCA2 (10.38%) y 7 en BRCA1 (9.09%). Figura 3.

La VUS se detectó en BRCA1 en una paciente con CM, de 51 años con el antecedente familiar de CM en un familiar de primer grado, el su tipo tumoral fue Luminal A.

**Tabla 4. Pacientes con mutación patogénica BRCA 1/ 2 (n=15)**

	Casos	%
<b>Edad al momento de realizar el estudio</b>		
≤45 años	11	73.3
Mayor a 45 años	4	26.6
<b>Criterio para Solicitud de Estudio</b>		
NO	0	0
SI	15	100
<b>Antecedente personal de Cáncer de Mama</b>		
NO	5	33.3
SI	9	60
unilateral	8	
bilateral	1	
<b>Antecedente personal de Cáncer de Ovario</b>	1	6.66
<b>Tipo de estudio solicitado</b>		
Secuenciación completa + grandes rearrreglos	10	66.6
Mutación puntual	3	20
Panel mama/ovario	2	13.33
<b>Etnia Askenazi</b>		
NO	15	100
SI	0	0
<b>Gen mutado</b>		
BRCA 1	7	46.66
BRCA 2	8	53.33
<b>Edad al CM* Personal</b>		
NO	6	40
SI	9	60
- Hasta 35 años	2	13.3
- Más de 35 y hasta 40 años	5	33.3
- Más de 40 años	2	13.3
<b>Tipo Histológico CM*</b>		
No	6	40
SI	9	60
- Ductal (NOS)	8	53.33
- Ductal + lobulillar	1	6.66
<b>Subtipo Molecular</b>		
No	6	40
SI	9	60
- Luminal A	2	13.3
- Luminal B	2	13.3
- Triple Negativo	4	26.6

**Pacientes con mutaciones patogénicas en BCRA 1 /2. Tabla 4**

De los 15 pacientes con mutación patogénica (PMP) para BRCA1 y 2, 9 tenían antecedente personal de cáncer de mama (60%), 1 cáncer de ovario (6.66%) y 5 no tenían antecedente personal de cáncer (33.3%).

Los 15 PMP cumplían con al menos un criterio de solicitud de estudio de BRCA 1/ 2 según las Guías de NCCN 2019.

- Her 2+, RE y RP negativos	1	6.66
Conducta		
Cirugía de reducción de riesgo		
- Mastectomía	1	6.66
- Mastectomía + salpingooforectomía	3	20
- Salpingooforectomía	3	20
Seguimiento +/- imágenes	8	53.33
Quimioprevención	0	0

\*CM: Cáncer de mama

**Tabla 5. Criterios para solicitud de estudios Genéticos BRCA 1 /2 hallados en pacientes con Cáncer de Mama y Mutación patológica en BRCA 1/2.**

Criterio para testeo de BRCA 1 / 2	N: 9	%
<b>Historia personal de Cáncer de Mama y 1 o + de los siguientes criterios</b>		
• <b>Paciente con diagnóstico ≤45 años</b>	7	77.7
• <b>Paciente con diagnóstico 46-50 años y con:</b>		
- Un cáncer de mama primario adicional a cualquier edad	0	0
- ≥ 1 familiar sanguíneo cercano con cáncer de mama a cualquier edad	2	22.2
- ≥1 familiar sanguíneo cercano con cáncer de próstata Score Gleason ≥7	0	0
- Historia familiar limitada o desconocida	0	0
• <b>Paciente con diagnóstico ≤ 60 y con:</b>		
-cáncer de mama triple negativo	4	44.4
• <b>Paciente con cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad y:</b>		
- ≥1 familiar sanguíneo cercano con:	-	-
- cáncer de mama diagnosticado en ≤50 y /o	8	88.8
- cáncer de ovario; o	1	11.1
- cáncer de mama en el hombre; o	0	0
- cáncer de próstata metastásico; o	0	0
- cáncer de páncreas	0	0
≥2 diagnósticos adicionales de cáncer de mama a cualquier edad en pacientes y/o familiares sanguíneos cercanos	6	66.6
• <b>Ascendencia Judía Askenazi</b>	0	0

De los 15 PMP, 11 tenían ≤45 años (73.3%) y 4 pacientes más de 45 años (26.6%).

Sólo 1 PMP de sexo masculino (6.6%) y 14 de sexo femenino (93.4%)

Ninguno de los 15 PMP pertenecía a la etnia Judía Askenazi.

Del total de las 15 pacientes, 12 tenían dos o más familiares de primer/segundo grado con cáncer de mama y/o ovario (80%), no se encontraron antecedentes familiares de otros tipos de tumores asociados a la mutación BRCA 1/2.

La única PMP con cáncer de ovario tenía 60 años, el gen mutado en BRCA 1 y como antecedente una hermana con cáncer de mama.

Tuvimos un caso de fenocopia, paciente con cáncer de mama y resultado negativo para mutación familiar puntual patogénica conocida.

La edad promedio de las 9 PMP con CM fue de 39 años. De estas pacientes 7 (77.7%) tenían  $\leq 40$  años. Una paciente tuvo cáncer de mama bilateral no sincrónico (11%).

Con respecto al tipo histológico de estos 9 CM, vimos que había 8 carcinomas ductales invasores (88.8%) y una paciente con carcinoma ductal y lobulillar invasor (11.1%).

Al estudiar el subtipo molecular de los 9 cm, observamos que 4 eran Triple negativos (44.4%), 2 eran Luminal A (22.2%), 2 Luminal B (22.2%), y solo 1 Her2 puro (11.1%). Al analizar los subtipos tumorales en relación a mutación en BRCA 1 y 2 se observó de 4 PMP en BRCA 1, 3 fueron Triple Negativo (75%) y 1 subtipo Her 2 puro (25%). De los 5 PMP en BRCA 2, encontramos 2 subtipo Luminal A (40%), 2 Luminal B (40%) y 1 paciente Triple negativo (20%).

La edad promedio de los 5 PMP sin antecedentes personales de cáncer fue de 42.8 años. De estos pacientes 4 fueron de sexo femenino y 1 masculino. En esta serie, 4 (80%) tenían criterio de solicitud de estudio genético por familiares con mutación puntual patogénica conocida (MPPC), 1 paciente sin MPPC pero con 3 familiares de primer/segundo grado con cáncer de mama/ovario. De los 4 pacientes con antecedente de mutación puntual familiar conocida, a 3 se le solicitó el estudio genético de dicha mutación y a 1 paciente se le solicitó panel mama/ovario.

De los 15 PMP, 4 realizaron mastectomías bilaterales (26.66%), a saber, dos mastectomías bilaterales reductoras de Riesgo (MRR) en PMP sin antecedente personal de cáncer y 2 mastectomías contralaterales reductoras de riesgo en pacientes con cáncer de mama.

Hubo 6 pacientes que realizaron salpingooforectomía reductora de riesgo (SORR) bilateral (40%), 3 de estas conjuntamente con mastectomía reductora de riesgo (20%). Si se excluye la PMP y cáncer de ovario, las restantes 7 PMP mujeres que no realizaron la SOOR, 2 tenían menos de 35 años, 3 pacientes tenían entre 36 y 40 años y 2 eran mayores de 40 años.

De los 5 PMP sin antecedente personal cáncer, 3 de sexo femenino llevaron a cabo cirugías de reducción de riesgo (60%), 1 de sexo masculino y 1 paciente de sexo femenino realizan seguimiento estricto con controles (40%).

## DISCUSION

En nuestro trabajo de 103 pacientes a quienes se les solicito el estudio para mutaciones genéticas en BRCA1 /2 luego de asesoramiento genético, 101 cumplían con al menos un criterio acorde a las Guías del NCCN 2019 para solicitud (98%). Si bien el número de estudios genéticos y la disponibilidad de acceso a los mismos ha ido cambiando en el transcurso de los años, el cumplir con los criterios de selección luego de asesoría según las Guías de NCCN contribuiría a validar la calidad del proceso, seleccionar y optimizar recursos humanos y económicos ya que no todas las pacientes tienen acceso a realizar dichos estudios y no todas las coberturas médicas cubren el estudio.<sup>9,23,24</sup>

Si bien Sun y col<sup>25</sup> encontraron favorable la relación costo/beneficio en la solicitud de estudios genéticos a todos los pacientes con cáncer de mama sin otro criterio adicional, la decisión de solicitar estudios genéticos debe estar basada en el criterio clínico, los antecedentes del paciente, la motivación personal del paciente y la necesidad médica, para ello el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) establece guías a fines de poder determinar a qué pacientes luego de un correcto asesoramiento solicitar estudios genéticos.<sup>22,24,25</sup>

Existen además modelos estadísticos, como el BOADICEA o el BRCA-PRO, que permiten estimar el riesgo de un paciente de tener una mutación en BRCA 1/ 2 pero ningún único modelo aplica para todos los pacientes y todas las etnias.<sup>26-28</sup>

De las 103 pacientes a quienes se les solicito el estudio, 77 realizaron el estudio (76%). Este porcentaje está en relación a lo reportado por Montoya y col.<sup>29</sup> donde el 84% de las pacientes realizaron el estudio solicitado luego de asesoramiento genético y en estos porcentajes intervienen factores personales, económicos y de cobertura médica.<sup>24, 27,29</sup>

En relación al porcentaje de pacientes con mutaciones en BRCA 1/2 nuestro hallazgo de 19,4 % fue ligeramente superior a lo reportado por Nicastro y col.<sup>23</sup> quienes reportan un 15.09% de mutaciones en BRCA 1/2 al estudiar pacientes con antecedentes personales y/o familiares de alto riesgo para CMOH y se encuentra dentro del rango del 4 al 29% de mutaciones en BRCA1 / 2 reportadas en diferentes trabajos.<sup>29-31</sup> El porcentaje de mutaciones puede aumentar marcadamente si el estudio se realiza en grupo de poblaciones seleccionadas de alto riesgo por ejemplo judía Askenazi. En nuestro estudio solo dos pacientes tenían ascendencia Judía Askenazi (2%) y ninguno de ellos tuvo mutaciones patogénicas en BRCA1/2.<sup>24,28</sup>

De los 77 estudios genéticos realizados solo se informó 1 variante de significado incierto (VUS) en BRCA 1 (1.29%). La frecuencia de reportes de VUS, a nivel mundial, varía dependiendo de la prevalencia de testeo y los ancestros de la población en estudio. Existen reportes de 5-6% de VUS en individuos con ancestros europeos en USA.<sup>32,33</sup> Por otro lado, el número de testeos realizados en nuestro estudio podría representar una limitación para analizar la incidencia de VUS en nuestra población.

Acorde a lo reportado en la literatura, en nuestro trabajo el 75% de los CM que se desarrollaron en PMP en BRCA 1 fueron Triple Negativo.<sup>34,35</sup>

Tung y col<sup>35</sup> indican que aproximadamente el 75% de los CM en PMP en BRCA 2 son RE positivos. En relación a lo antes mencionado, en nuestro trabajo el 80% de los CM en PMP en BRCA 2 fueron RE positivos (Luminales).

De las 30 pacientes con cáncer de mama y tumor triple negativo que realizaron el estudio, 4 (13.3%) tuvieron una mutación patogénica en genes BRCA 1/ 2. Este porcentaje es ligeramente inferior al 19.5 % reportado por González y col<sup>34</sup> pero está dentro del rango del 10-20% de mutaciones patogénicas en BRCA 1/ 2 en CM TN referido por Tung y col.<sup>35</sup>

Los avances científicos y tecnológicos en genómica generan cambios en las estrategias a seguir sea en el asesoramiento de familias de alto riesgo para cánceres familiares, para determinar medidas preventivas o incluso reductoras de riesgo de desarrollar cánceres, como también al momento de tomar decisiones terapéuticas en pacientes portadores de mutaciones patogénicas.

En nuestro estudio 7 de 15 PMP (46.66%) eligieron al menos una estrategia quirúrgica de disminución de riesgo.

La SORR constituye una medida para la reducción de riesgo de desarrollo de cáncer de ovario, de trompa de Falopio y de cáncer mama. En nuestro trabajo 6 PMP en BRCA 1/2 realizaron SORR (40%), ligeramente inferior a lo reportado por otros estudios.<sup>16,17,29,36</sup>

Si bien este porcentaje es menor a lo reportado en la literatura, sigue siendo mayor el porcentaje de pacientes que realizaron SORR en relación a MRR, probablemente debido a la posibilidad de seguimiento estricto que ofrece la mama y la dificultad en detección precoz y peor pronóstico del cáncer de ovario.<sup>36</sup>

En los PMP en BRCA 1 /2, el cáncer de mama, suele presentarse a edad más precoz que en pacientes no mutados y así lo comprobamos en nuestro estudio donde si bien la cantidad de pacientes es pequeña, el 77,7% de los PMP con cáncer de mama tenían  $\leq 40$  años.

La MRR ofrece una alternativa de reducción de riesgo a PMP que no han tenido cáncer, como así también la MRR contralateral para aquellas pacientes que han tenido un cáncer de mama y desean disminuir el riesgo de desarrollo de un cáncer de mama contralateral. En nuestro estudio de 15 PMP, 4 (26.6%) realizaron mastectomías bilaterales, de estas 2 MRR bilateral (13.3%), y dos MRR contralateral (13.3%). En mujeres con cáncer de mama que son portadores de una mutación BRCA 1/ 2 y han sido tratadas con mastectomía unilateral, las Guías de Consenso Americanas sugieren que se debiera ofrecer la MRR contralateral como estrategia disminución del riesgo de cáncer de mama contralateral, si bien no hay evidencia suficiente que mejore la sobrevida global.<sup>17,35</sup>

En la literatura internacional se describe que el rango de MRR reportado en pacientes portadoras sanas es de alrededor del 20%, si bien puede variar en poblaciones específicas. En nuestra serie si bien la cantidad de pacientes es pequeña, 2 pacientes portadoras sanas (50%), realizó una MRR.<sup>37</sup>

Ningún paciente opto por la quimioprevención con Tamoxifeno como estrategia de reducción de riesgo, esto también es similar a lo descrito en otros trabajos que reportan porcentaje muy bajo de elección de esta estrategia preventiva, incluso menor al 1%.<sup>37,38,39</sup>

La identificación en un paciente de una mutación patogénica familiar puede permitir a varios miembros de una familia realizar consultas de asesoramiento genético. En nuestro estudio 8 pacientes sin antecedente personal de cáncer (7.76%) concurrieron a asesoramiento genético con conocimiento de la existencia de una mutación patogénica puntual familiar. En este grupo 4 pacientes (50%) tuvieron resultados positivos para mutaciones patogénicas pudiendo optar por realizar estrategias de reducción de riesgo o seguimiento específico. Por otro lado, 4 pacientes tuvieron resultados negativos para la mutación puntual familiar (50%), siendo verdaderos negativos. Este resultado verdadero negativo tiene implicancias directas en la calidad de vida e impacto en la planificación familiar de estos pacientes, no siendo necesario programas de seguimiento específicos ni cirugías/ estrategias de reducción de riesgo.<sup>9,12</sup>

En nuestro estudio detectamos una fenocopia, una paciente con cáncer de mama con antecedente familiar de mutación puntual conocida y resultado verdadero negativo. Este resultado de verdadero negativo, tiene implicancia en la descendencia de este paciente al saber que no será necesario el estudio genético y así disminuir la ansiedad que puede generar tener una mutación puntual familiar conocida en la familia.

## CONCLUSION

El 98% de los pacientes a quienes se les solicito el estudio cumplían con al menos un Criterio de Estudio Genético BRCA 1 / 2 según las Guías del NCCN 2019. Todas las pacientes recibieron asesoramiento genético previo a la realización y posterior a la recepción de los resultados. Este alto porcentaje de compliance con las recomendaciones afirma el correcto proceso de selección de pacientes para la solicitud de estudios genéticos.

El hallazgo de 19% de mutaciones BRCA 1 / 2 probablemente esté ligado al correcto proceso de selección de pacientes a quienes se les solicita el estudio. Nuestro estudio evidencio en pacientes con mutaciones en BRCA 1 / 2 y cáncer de mama la presencia de cáncer de mama a temprana edad, asociado a antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, y alta frecuencia de tumores triples negativos en pacientes con mutación BRCA 1.

## AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a la Dra. Lina Núñez, del Instituto Nacional del Cáncer, por su aporte y contribución científica en la redacción del presente trabajo.

## REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al, Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424. ◀
2. NCCN Guidelines Version 3.2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and ovarian Cancer Syndrome. ◀◀◀
3. Couch F, Nathanson K, Offit K. Two Decades after BCRA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science.* 2014 (343)1466-1469. ◀
4. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU et al. Risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA I or BCRA 2 mutations (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD012464. ◀◀
5. Nelson H, Pappas M, Cantor A et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BCRA-Related Cancer in Women. Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Task Force. *Jama* 2019;322(7):666-685 ◀◀
6. Kuchenbaecker K, Hopper J, Barnes D et al. Risk of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017; 3317(23):2402-2416. ◀◀
7. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *JBUON* 2018; 23(4): 862.866. ◀
8. Capson E, Maishman T, Tapper W et al. Germline mutation and outcome in young onset of breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 169–80 ◀
9. Robson M, Offit K. Management of an Inherited Predisposition to Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:154-62. ◀◀◀◀
10. Núñez L et. al. Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. INC 2013. ISBN 978-987-28811-3-9. <http://bit.ly/1cEXaok>
11. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W et al. Genetic Cancer Risk assessment and Counseling: Recommendations of the Nacional Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 2004;13(2):83-114. ◀
12. Guo F, Scholl M, Fuchs E et al. BCRA Testing in Unaffected Young Women in the United States 2006-201 *Cancer* 2019;0:1-7. ◀◀
13. Consenso Nacional Inter-Sociedades en Alto riesgo para Cáncer de Mama. <https://www.samas.org.ar/archivos/consultoriosgo.pdf> ◀
14. Domcheck S, Friebel T, Singer C et al. Association of Risk-Reducing Surgery in BCRA1 or BCRA 2 Mutation Carriers with Cancer Risk and Mortality. *JAMA.* 2010; 304(9)967-975.
15. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD002748. ◀
16. Finch A, Lubinski, Singer C et al. Impact of Oophorectomy on Cancer incidence and Mortality in women with a BCRA1 or BCRA2 Mutation. *J Clin Oncol* 2013.53.2820 ◀◀
17. Heemskerk-Gerritsen B, Jager A, Koppert L et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BCRA 1 and BCRA 2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment.* <http://doi.org/10.1007/s10549-019-05345-2>. ◀◀◀
18. Lima Z, Ghadamzadeh M, Arashloo F et al. Recent Advances of therapeutic targets based on the molecular signature in breast cancer: genetic mutations and implications for current treatment paradigms. *Journal of Hematology & Oncology* (2019) 12:38 ◀
19. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E et al. Use of Pharmacologic Interventions for Breast Cancer Risk Reduction: American Society of clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO.*2013.49.3122. ◀
20. Hoeijmakers J. DNA Damage, Aging and Cancer. *Molecular Origins of Cancer.* *N Engl J Med* 2009; 361:1475-85. ◀
21. Robson M. Do Women Remain at Risk Even if they Do Not Inherit a Familial BCRA1/2 Mutation? *JCO.*2010.34.4440. ◀
22. Weitzel J, Brazer K, Mac Donald D et al. Genetics, Genomics, and Cancer Risk Assessment. State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin* 2011; 00:000-000. ◀◀
23. Nicastro A, Colica MV, Barchuck S et al. Test genéticos BRCA1/2 y otros genes de predisposición al cáncer de mama: análisis retrospectivo de 106 pacientes. *Rev Argentina de Mastología* 2019; 38 (137): 133-159. ◀

24. Grann V, Jacobson J. Clinical Utility and Genetic Testing. American Society of Clinical Oncology 2007. 1092-9118/07/107-122. ◀
25. Sun L, Brentnall A, Patel S et al. A Cost-effectiveness Analysis of Multigene Testing for All Patients with Breast Cancer. *Jama Oncol* DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3323. ◀
26. Bharucha P, Chiu K, Francois F et al, Genetic Testing and Screening Recommendations for patients with Hereditary Breast Cancer. ◀
27. Parmigiani G, Chen S, Iversen E et al. Validity of Models for Predicting BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Ann Intern Med* 2007, 147:441-450. ◀
28. Kurian A. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010, 22:72-78. ◀
29. Montoya D, Morris B, Costantino F. Asesoramiento genético y estrategias de reducción de riesgo: experiencia de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama y Ovario del Centro Mamario del Hospital Austral. *Rev Argentina de Mastología* 2019; 38 (139): 62-76. ◀◀
30. Kapoor N, Curcio L, Blakemore C et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BCRA 1/ 2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA 1/ 2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* DOI 10.1245/s10434-015-4754-2. ◀
31. Yazivi H, Kilic S, Akdeniz D et al. Frequency of Rearrangements versus Small Indels Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Turkish Patients with High Risk Breast and Ovarian Cancer. *Eur J Breast Health* 2018;14: 93-99. ◀
32. Sorscher S, Ramkissoon, Next-Generation Sequencing in Order to Better Characterize a BRCA Variant of Uncertain Significance. *Case Rep Oncol* 2017; 10:634-637. ◀
33. Eccles B, Copson E, Maishman T et al. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. *BMC Cancer* (2015) 15:936. ◀
34. González-Angulo A, Timms K, Liu S et al. Incidence and Outcomes of BCRA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*; 17(5): 1082-9. ◀
35. Tung N, Boughey J, Pierce L et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00298> ◀◀
36. Metcalfe K, Eisen A, Senter L et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 and BRCA2 mutation. *BJC* 2019; 121: 15-21. ◀
37. Padamsee T, Wills CE, Yee L, Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Research* (2017) 19-34. ◀
38. Waters E, Cromin K, Grauband B. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S women, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 443-6. ◀
39. Thorat M, Balasubramanian R, Breast Cancer prevention in high risk women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology*. <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.11.006> ◀

## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias Dra. Ponzi por su presentación. Quisiera hacer dos consideraciones. En primer lugar mencionó que pudieron realizar el estudio en el 76% de los casos a aquellos que se los solicitaron, también mencionó que en otra casuística nacional fue un poco mayor, de 84%. Cuesta conversar esto, no tendríamos que hacerlo cuando debería hacerse el 100% de los estudios solicitados en otro escenario. Pero en nuestro medio el haber logrado el 76% no me parece una cifra despreciable, al contrario. Sé que haber llegado a ese número, primero habla de no tener un subregistro, de que tengan registro de a quiénes se lo pidieron y quiénes no lo pudieron hacer y segundo sé que haber logrado ese número depende mucho del médico tratante quien es el que empuja para conseguir que se haga este estudio la paciente. Por otro lado como bien mencionó la Dra. es muy importante, dado nuevamente este contexto, solicitarlo a aquellas pacientes que realmente reúnan los criterios clínicos para pedirlo y no a toda paciente que tenga un cáncer de mama. Para como dijo ella poder optimizar recursos humanos y económicos. Así que realmente la felicito una vez más.

**Dr. Cassab:** Te felicito por el trabajo, me gustaron mucho las comparaciones entre tu trabajo y la literatura, eso es bueno porque permite sacar conclusiones. Lo único que me llamó la atención y que te quería preguntar es que las pacientes reciben un asesoramiento previo al hacerse el test y una devolución posterior al resultado. Vos decís que sabiendo el resultado de la mutación el 53% de las pacientes decidieron solo seguimiento y un 46% nada más optó por la cirugía. ¿Cuál es el feedback, cuál es la conversación que mantienen después en la devolución del asesoramiento genético como para que una paciente que quizá se le dice que puede llegar a tener un 80% de probabilidad de tener un cáncer de mama y un 50% de tener un cáncer de ovario, principalmente si es el BRCA2 el que estaba mutado, decide no cumplimentar una cirugía?

**Dra. Ponzi:** En cuanto a nuestro centro en particular el oncogenetista que hace el asesoramiento emite una recomendación y después el paciente sigue en tratamiento con el mastólogo. Somos varios mastólogos. Esto tiene que ver con una discusión muy personalizada. Hay pacientes que están transitando un cáncer de mama y reciben esta información, entonces quieren curarse de lo que tienen y hasta que toman la decisión de realizar otra cirugía o una cirugía contralateral o del cáncer de ovario, muchas pacientes sabemos también que al realizar una salpingooforectomía reducís el 50% de tener riesgo de cáncer de mama y por otro lado la mastectomía reductora de riesgo no ha logrado aumentar la sobrevida, lo que hace es disminuir el impacto de un segundo tumor primario en la mama contralateral. Entonces creo que hay factores personales individuales de cada paciente, que hay cuestiones de timing, de tiempo, que hay cuestiones también propias inherentes a los mastólogos, en qué medida sugerimos y motivamos a tomar esas estrategias. Yo creo que estos trabajos, y lo digo con toda humildad, particularmente a mí es algo que me encantó y motivó muchísimo porque hay que difundir esta información. Cuanto más conozcamos acerca de esto más podemos ofrecerles a los pacientes en base a la historia clínica, cuando nos cuentan que tienen dos o tres familiares que tienen este antecedente, nosotros somos los que tenemos que proponerles que existe un equipo y un asesoramiento para valorar si corresponde o no hacer el estudio genético y una vez que se tenga el resultado analizar si esta persona tiene que seguir esta estrategia de prevención específica. Creo que, no sé el resto de los mastólogos qué opinan, pero me parece que son esas las variables que van influyendo en un lado o en el otro y el tiempo. Esto que yo recalco, el seguimiento de 4 años o de 9 años. No es lo mismo un paciente que acaba de salir de una cirugía o de una reconstrucción mamaria y vos le decís ahora toca el ovario o a los 35 años que a los 40 o a los 45 o con un

familiar muerto, con cinco familiares muertos en historia personal muy fuerte de una madre o de una tía, todo esto también los guía hacia una estrategia o hacia la otra.

**Dr. Uriburu:** Precisamente cada vez que más venimos insistiendo y bregando por las unidades de mastología, estamos convencidos que un miembro fundamental de la unidad de mastología es el genetista, tiene que estar en el pasillo, en los consultorios dentro de la misma unidad. Puede ser genetista o mastólogo con dedicación a la genética.

**Dr. Acevedo:** Es excelente el trabajo, los objetivos son muy claros y también está muy bueno como pudiste ir desglosando los objetivos secundarios que me parecía que eran aún más interesantes. Hay un trabajo que hicieron en el CEMIC y en el Hospital Italiano en conjunto sobre lo que es el costo-beneficio de realizar estudios genómicos en pacientes y dio totalmente favorable a realizarlos. Es interesante ver también que en nuestra población se pudo hacer un trabajo como este y también para demostrar a las obras sociales y prepagas que no lo tienen en lo que es plan médico obligatorio que la verdad que sirve y cambia un montón de parámetros de seguimiento y hasta de tratamientos en nuestras pacientes, que lo explicaste también muy bien, qué pacientes se hace o no una mastectomía es muy personal y específico y depende mucho de la edad y de su situación. También me llamó mucho la atención que hayan tenido tan alto porcentaje de pacientes que hayan podido hacer el estudio, 76% o más es muy bueno. Lo otro que te quería preguntar era ¿Qué cantidad de pacientes realizaron el asesoramiento genético y cuántas de ellas, no sé si tenés ese dato perdón, pero es si verdaderamente el grupo está teniendo una muy buena derivación o qué paciente correctamente ha sido derivada al servicio de asesoramiento para después hacer el estudio posterior? El CEMIC creo que también hizo un estudio sobre eso.

**Dra. Ponzi:** La mirada era más que nada desde estos pacientes que llegaron a asesoramiento y se le

solicitó. El grupo de oncología que es quien maneja el tema de asesoramiento es un grupo que recibe incluso extra de nuestro circuito, como ustedes, pueden ser centro de derivación. Lo que sí me pareció muy interesante fue que las que llegaban y se les pedía realmente tenían criterio. Como lo dije en el trabajo me parece super acertado para también poder validar que lo que estás pidiendo a las obras sociales tiene un criterio, lo que estás encontrando lo hacés porque estás seleccionando bien las pacientes, esto es un poco lo que vos manifestabas, este costo-beneficio que si bien no le podemos pedir masivamente a todo el mundo que me parece también medio alocado, a lo mejor el día de mañana puede llegar a ser como hacerte un análisis de sangre y ojalá que sea así, también es cierto que no todas las pacientes tienen deseo de enterarse si tienen una mutación, que eso también es respetable. Hay gente que prefiere no saberlo, que le cuesta asumir esa información y que a veces va más motivada cuando vos le decís por la implicancia que pudiera tener en su descendencia que en la propia decisión que pudiera tomar para con ella misma.

**Dr. Dávalos Michel:** Primero quiero felicitar a la Dra. Ponzi por la claridad de sus explicaciones que nos ha enseñado mucho. Yo hago patología mamaria pero vengo de la ginecología. Es cierto que una mastectomía de reducción de riesgo es una operación agresiva, altera la conformación del cuerpo de la mujer, pero al mismo tiempo en la mama, tenemos muchos más elementos para hacer un diagnóstico más precoz. Tenemos mamografía, la resonancia magnética y la ecografía. Podemos llegar, a veces, temprano. Pero en el ovario solamente tenemos la ecografía y se salvan únicamente las pacientes que desarrollan un cáncer dentro de un quiste. De 10 cánceres de ovario a 8 llegamos tarde. Entonces nosotros decimos que con la mama consensuamos con la paciente pero con el ovario no negociamos. Si la paciente es joven le decimos que después de tener los hijos a los 40-42 años hacemos la ooforectomía. Si la paciente ha termi-

nado su vida de procrear o está en los 45-50 o 60 años, tiene que hacerse la ooforectomía, porque en el 80% encontramos y diagnosticamos el cáncer de ovario en un estadio 3, enfermedad peritoneal que es incurable. Al ovario no lo controlamos porque ni la ecografía ni el CA125 es suficiente. Entonces yo creo que con la mama podemos negociar, con el ovario no negociamos, al ovario lo operamos. Ese es el criterio que tenemos la mayor parte de los que sabemos algo de ginecología en nuestro país.

**Dr. Ponzi:** Coincido con Ud. Dr. me parece totalmente importante su apreciación, de hecho en nuestro trabajo solamente cerca de un 20% optó por la mastectomía y el 42% por la salpingooforectomía así que predominaba eso y yo en la discusión del trabajo pongo exactamente lo mismo que Ud., que existen más estrategias de seguimiento y de prevención o diagnóstico precoz con la mama y no

tanto con el ovario. También en la presentación pongo que si bien había sido un 42%, 7 pacientes que no habían tomado la decisión aún, de esas pacientes había 2 que eran menores de 35 años, es decir no estarían en el rango, había 3 que estaban entre los 36 y 40 años donde yo no analicé si habían tenido paridad o no cumplida, entonces cuando miro el grupo solamente 2 pacientes que pudieron haber sido operadas tenían más de 40 años. Resultó que no era tan grande el grupo que no había elegido esa estrategia y coincido con Ud. que la gran mayoría de los diagnósticos de cáncer de ovario se diagnostican en estadio 3 y 4 donde ya las medidas que podemos tomar son muy pocas.

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias a las tres presentadoras por sus prolijos y buenos trabajos. Gracias a todos los participantes.