

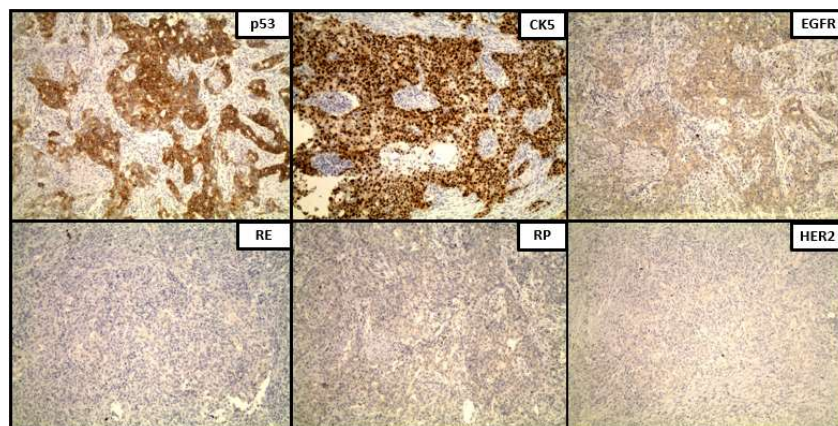
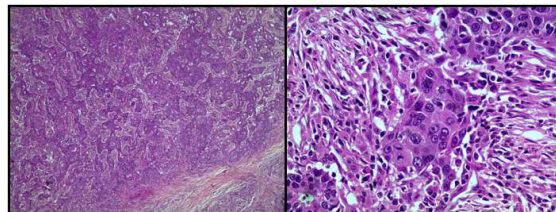
Presentación de caso clínico

Lucas Sanchez
Sanatorio Dr Julio Méndez
Martes 23 de abril de 2019

Paciente de sexo femenino de 38 años de edad que realiza su 1ra consulta en Oncología del Sanatorio Dr Julio Méndez en sep/2009, con diag. de cáncer de mama (CM), operada en otra institución.

06/08/09 Tumorectomía (nódulo en H12 de MI) + BGC x 3. AP: **Carcinoma invasor tipo no especial, unifocal, con hallazgos de carcinoma medular**. Mide 1,6 cm. Grado histológico total: 3 (Nottingham 3 + 3 + 3 = 9). Sin IVL. N: 1/3 ganglios centinelas con micrometástasis de 1,5 mm. pT1c pN1mi (sn) EIIA

01/09/09 Linfadenectomía axilar izq. AP: Ganglios libres (0/7)



Pte con CM **triple negativo (TN)** EIIA, operada con cirugía conservadora de mama izquierda.

Sin antecedentes familiares oncológicos.

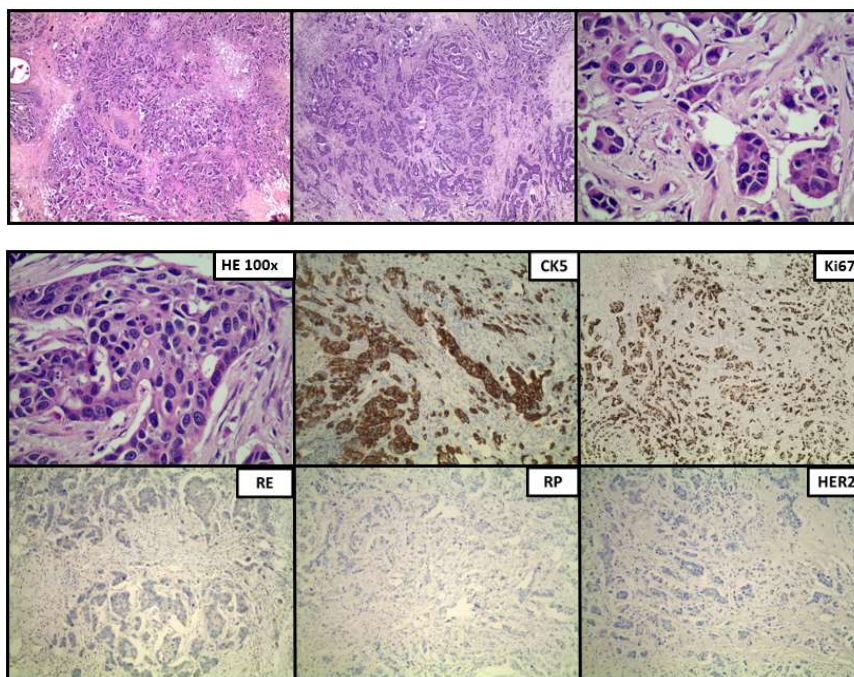
Realizó quimioterapia (QT) adyuvante: Doxorubicina 60 mg/m² d1 c/21 ds + Ciclofosfamida 600 mg/m² d1 c/21 ds x 4 ciclos y Paclitaxel 80 mg/m² semanal x 12. Seguida de radioterapia (RT) 3D a nivel de volumen mamario izquierdo.

12/02/15 EF clínico (patología mamaria y oncología) + Ecografía mamaria y Mamografía: Sólo secuela quirúrgica (BR2).

Ene/16: Autopalpación de nódulo en mama derecha (MD).

26/02/16 PAG bajo control ecográfico de imagen nodular sólida ubicada en H11 de MD (contralateral) BR4. AP (09/03/16): Carcinoma invasor tipo NOS. GH3 GN3. Asociado a carcinoma ductal in situ de alto grado.

13/04/16 Mastectomía der. + VAC. AP: **Carcinoma invasor de tipo no especial, con áreas de diferenciación apócrina y patrón micropapilar focal**, unifocal. Localizado en CSE. Mide 4,4 cm. GH total = 3 (Nottingham 3 + 3 + 3 = 9). Ki67: 70%. Extensa permeación linfocelular. Asociado a carcinoma ductal in situ de tipo sólido y comedo (G3). N: Metástasis en 9/15. pT2 pN2a EIIIA



Pte de **45 años** con **CM bilateral** metacrónico (Intervalo libre de enfermedad: 6 años y 6 meses). Ambos primarios de **subtipo triple negativo** (TN), es decir, RE neg, RP neg y HER2 neg.

Estudios de extensión (TCMC T-A-P y COCT): Sin evidencia de enfermedad a distancia (SEE).

May/16 – Jul/16: Realiza QT adyuvante (Carboplatino + Docetaxel x 4 ciclos).

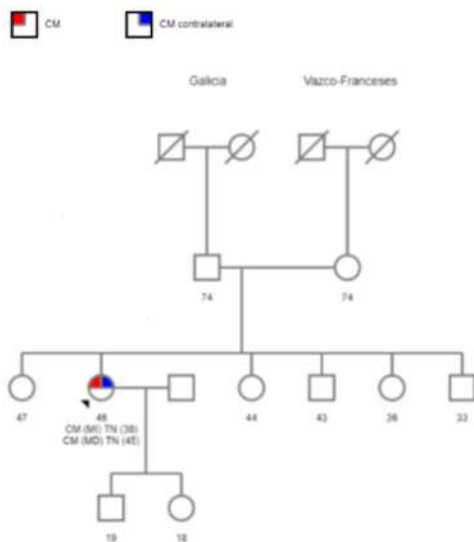
16/11/16 al 22/12/16: RT 3D sobre lecho de mastectomía y áxilo-supraclavicular (DT: 4600 cGy).

Es derivada a **Asesoramiento Genético en Oncología (AGO)**.

Menarca: 15; FUM: 45 (2da QT adyuvante); G: 4 C: 2 A: 2; Primiparidad: 26; Lactancia: 1 año

Anticoncepción oral: 4 años; Tabaquismo: NO; Alcohol: NO; Tóxicos y/o Radiaciones: NO

Sin antecedentes familiares ni etnia de riesgo.



Características anatómo-patológicas del cáncer de mama BRCA +

Fenotipo	BRCA 1	BRCA 2
Morfología	Ductal NOS (75%) Medular atípico (10%)	Ductal NOS 75% Medular atípico <5% Lobular 10%
Grado	Alto ° (3) 75%	Grado3 50%
Expresión R estrogenico	Negativo 75%	Positivo 75%
Expresión HER2	Negativo 95%	Negativo 95%
Carcinoma In situ	Poco frecuente	Frecuente

Narod Nat Rev Cancer 2004

Estructura familiar limitada

Un caso de CM antes de los 50 años, en una familia con menos de dos mujeres que hayan sobrevivido más allá de los 45 años en la línea materna o paterna.

Weitzel JN. JAMA 2007

Posibilidad de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida

Población general "nivel promedio"	Riesgo moderado ó "alto riesgo"	MUY Alto riesgo (genes alta penetrancia)
		50-85%
	12-45%	
8-11%		

EDAD-INCIDENCIA (acumulada)

Cáncer de mama			Cáncer de ovario		
BRCA1	BRCA2		BRCA1	BRCA2	
20	0%	0%	20	0%	0%
30	0,6%	0,7%	30	0%	0%
40	11,6%	6,2%	40	2,3%	0,1%
50	38,4%	16,2%	50	2,3%	0,1%
60	53,5%	30,6%	60	22,1%	7,6%
70	64,7%	44,7%	70	38,6%	11,3%

Garber JE JCO 2005
King MC Science 2003

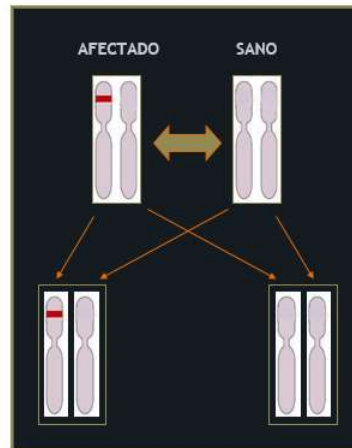
Premisas básicas – Paradigmas

- Cáncer: Enfermedad genética
- Compleja/multifactorial



Patrón de herencia

- AUTOSÓMICA DOMINANTE
- Descendencia:
 - 50% sana
 - 50% afectada
- Riesgo de transmisión: 50%
- No saltea generaciones.
- M = H



Se solicitó la **secuenciación completa de los genes BRCA 1 y 2**, lo cual evidenció que la consultante es portadora heterocigota de una **mutación patológica en el gen BRCA1 (c.211A>G – p.(Arg71Gly)**.

La mutación ya ha sido clasificada por *ClinVar*, por numerosos grupos de estudio y laboratorios; sin conflictos de interpretación. El efecto biológico se observó en 117 individuos y 59 familias, incluyendo algunas de Latinoamérica. Es una variante *missense* que afecta un sitio de *splicing* y genera una proteína truncada.

SECUENCIACIÓN DE GENES BRCA1 Y BRCA2.

CON LA METODOLOGÍA UTILIZADA SE DETECTA LA MUTACIÓN PATOLÓGICA HETEROCIGOTA c.211A>G - p.(Arg71Gly) EN EL EXÓN 5 DEL GEN BRCA1. LA MISMA HA SIDO REPORTADA EN LAS BASES DE DATOS DE REFERENCIA Y SE LE ASIGNA IMPORTANCIA CLÍNICA.

SE DETECTAN LAS SIGUIENTES VARIANTES GENÉTICAS HETEROCIGOTA (HE) CON EXCEPCIÓN DE LA VARIANTE 13. HOMOCIGOTA (HO). LA SIGNIFICANCIA CLÍNICA REPORTADA ES LA REFERIDA EN LAS BASES DE DATOS DE REFERENCIA (BIC, CLINVAR, UMD, LOVD3.0).

BRCA1:
INTRÓN 1:
1. c.-19-115T>C (HE)
INTRÓN 7:
2. c.442-34C>T (HE)
EXÓN 11:
3. c.1067A>G - p.(Gln356Arg) (HE)
4. c.2077G>A - p.(Asp693Asn) (HE)
5. c.2082C>T - p.(Ser694=) (HE)
6. c.2311T>C - p.(Leu771=) (HE)
7. c.2612C>T - p.(Pro871Leu) (HE)
8. c.3113A>G - p.(Glu1038Gly) (HE)
9. c.3548A>G - p.(Lys1183Arg) (HE)
EXÓN 13:
10. c.4308T>C - p.(Ser1436=) (HE)
EXÓN 16:
11. c.4837A>G - p.(Ser1613Gly) (HE)
INTRÓN 17:
12. c.5075-53C>T (HE)
BRCA2:
EXÓN 11:
13. c.3807T>C - p.(Val1269=) (HO)

ClinVar

Search ClinVar for gene symbols, HGVS expressions, Advanced

Home About Access Help Submit Statistics FTP

NM_007294.3(BRCA1):c.211A>G (p.Arg71Gly)

Variation ID: 17693

Review status: criteria provided, multiple submitters, no conflicts

Interpretation

Clinical significance: Pathogenic/Likely pathogenic

Last evaluated: Feb 23, 2017

Number of submission(s): 13

Condition(s):

- Familial cancer of breast [MedGen - Orphanet - OMIM]
- Breast-ovarian cancer, familial 1 [MedGen - OMIM]
- Hereditary breast and ovarian cancer syndrome [MedGen - Orphanet]
- Hereditary cancer-predisposing syndrome [MedGen]

- Prevención primaria
 - Mastectomía bilateral de reducción de riesgo (RR)
 - Salpingo-ooforectomía bilateral RR
 - Farmacoprevención
 - Cambios de estilo de vida
- Prevención secundaria = Vigilancia de alto riesgo
 - Mamografía + Resonancia mamaria anual
 - Ecografía TV anual + CA 125 semestral

Survival Analysis of Cancer Risk Reduction Strategies for *BRCA1/2* Mutation Carriers

Allison W. Kurian, Bronislava M. Sigal, and Sylvia K. Plevritis

See accompanying editorial on page 189

A B S T R A C T

Purpose

Women with *BRCA1/2* mutations inherit high risks of breast and ovarian cancer; options to reduce cancer mortality include prophylactic surgery or breast screening, but their efficacy has never been empirically compared. We used decision analysis to simulate risk-reducing strategies in *BRCA1/2* mutation carriers and to compare resulting survival probability and causes of death.

Methods

We developed a Monte Carlo model of breast screening with annual mammography plus magnetic resonance imaging (MRI) from ages 25 to 69 years, prophylactic mastectomy (PM) at various ages, and/or prophylactic oophorectomy (PO) at ages 40 or 50 years in 25-year-old *BRCA1/2* mutation carriers.

Results

With no intervention, survival probability by age 70 is 53% for *BRCA1* and 71% for *BRCA2* mutation carriers. The most effective single intervention for *BRCA1* mutation carriers is PO at age 40, yielding a 15% absolute survival gain; for *BRCA2* mutation carriers, the most effective single intervention is PM, yielding a 7% survival gain if performed at age 40 years. The combination of PM and PO at age 40 improves survival more than any single intervention, yielding 24% survival gain for *BRCA1* and 11% for *BRCA2* mutation carriers. PM at age 25 instead of age 40 offers minimal incremental benefit (1% to 2%); substituting screening for PM yields a similarly minimal decrement in survival (2% to 3%).

Conclusion

Although PM at age 25 plus PO at age 40 years maximizes survival probability, substituting mammography plus MRI screening for PM seems to offer comparable survival. These results may guide women with *BRCA1/2* mutations in their choices between prophylactic surgery and breast screening.

J Clin Oncol 28:222-231. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

Durante el proceso de AGO se derivó a *psico-oncología*.

Ya que el hallazgo de la variante deletérea coincidió con un control mamario (ecografía mamaria y mamografía), se agregó la resonancia mamaria con cte EV (VIGILANCIA DE ALTO RIESGO).

Además, se indicó la salpingo-ooforectomía reductora de riesgo, que se realizó el día 13/09/17.

Diagnóstico

Pieza de anexohisterectomía, resección quirúrgica:

Endometrio de tipo inactivo.

Trompas uterinas con congestión vascular transmural.

Quiste paratubario de 0.2 x 0.1 cm.

Ovarios con cuerpos blancos.

Hallazgo histológico: hemangioma ovárico.

Nota: el material correspondiente a ovario y trompas uterinas fue procesado de acuerdo al protocolo SEE-FIM, recomendado por el Colegio Americano de Patólogos (CAP) en pacientes con mutaciones de los genes *BRCA1* y/o *BRCA2*.

- Evaluación riesgo ➔ **ESTANDAR de CUIDADO**
- Síndrome de Cáncer Hereditario ➔ **MAS DE UN ORGANO BLANCO**
- Prevención diferente ➔ **AJUSTADA AL RIESGO**
- Tratamientos **dirigidos**
- Optimizar recursos en sistema de salud

- El objetivo de detectar una mutación deletérea es reducir la prevalencia de cáncer en una *familia con alto riesgo*.
- La *sospecha clínica* es clave.
- La *medicina preventiva* en esta población de alto riesgo de cáncer es posible.
- El *trabajo multidisciplinario* es imperativo