



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**PAPEL DE LA CIRUGÍA REDUCTORA DE RIESGO EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y MUTACIÓN EN
LOS GENES BRCA 1/2**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

DRA. CINDY AIDEÉ NÁJERA MUÑOZ

**DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice:

1. Marco Teórico	3
a. Generalidades	3
b. Mutaciones y riesgos	3
c. Abordaje a pacientes de alto riesgo	4
d. Reducción de riesgo	6
e. Conclusión	10
2. Planteamiento del problema	12
a. Formulación del Problema	12
3. Objetivos	13
a. Objetivo General	13
b. Objetivos específicos	13
c. Objetivos secundarios	13
4. Justificación	14
5. Hipótesis	14
6. Definición y Categorización de variables	15
7. Metodología	17
a. Diseño de Investigación	17
b. Población	17
c. Criterios de inclusión	17
d. Criterios de exclusión	17
8. Recolección de datos	17
9. Análisis estadístico	17
10. Resultados	18
11. Discusión	26
12. Conclusión	28
13. Aspectos administrativos	29
14. Cronograma de Actividades	29
15. Bibliografía	30

Marco teórico

Generalidades

A nivel mundial, el cáncer de mama es el más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522000 fallecen por esta enfermedad.^{1,2}

Del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, 5 a 10% forman parte de un síndrome hereditario y 25 a 40% de ellas son menores de 35 años de edad. Aproximadamente 20% de los pacientes tienen familiares de primero o segundo grado con antecedente de cáncer de mama, lo que se considera una presentación familiar.¹⁻³

Mutaciones y riesgos

Los genes relacionados con el cáncer hereditario de mama pueden dividirse en los que confieren alta susceptibilidad para el desarrollo del mismo (mayor de 50%, como BRCA1, BRCA2, CDH1, NF1, PTEN, TP53 y STK11), moderada susceptibilidad (del 20 al 50%, como ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD50 y NBS1) y baja susceptibilidad (menos de 20% como FGFR2, LSP1, MAP3K1, TGFB1 y TOX3).^{1,4-6}

Entre los genes de alta susceptibilidad, los más estudiados debido a su prevalencia y al riesgo que confieren para el desarrollo de cáncer de mama, son el BRCA 1 y 2. Estos genes codifican proteínas involucradas en la supresión de tumores. El BRCA 1 se localiza en el cromosoma 17 y se cree que está involucrado en la reparación de ADN y la regulación de la respuesta al daño celular. El BRCA 2 se localiza en el cromosoma 13 y está involucrado en la reparación de las rupturas del ADN de doble cadena mediadas por replicación. La prevalencia de mutación de los mismos en la población general se ha calculado en 0.1% a 0.2% y las mutaciones en estos genes son responsables de 3 a 8% de todos los casos de cáncer de mama. Sin embargo, las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 explican hasta 60% de las presentaciones hereditarias de cáncer de mama y causan el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (SCMOH).^{1,2,4,7-9}

Cuando se es portador de mutaciones patogénicas en el gen BRCA 1, se tiene un riesgo acumulado (70 años) para el desarrollo de cáncer de mama de hasta 85% y para BRCA 2 de hasta 80%. Para cáncer de ovario, el riesgo es de hasta 63% con

BRCA 1 y de 27% con BRCA 2. Otros tumores asociados son: cáncer de orofaringe, páncreas y vía biliar, colon, gástrico, próstata, endometrio y melanoma.^{1,2,4,7,8,10-13}

Se han identificado algunas características histopatológicas en las pacientes con cáncer de mama y mutación de los genes BRCA 1 y 2. Por ejemplo, algunos estudios han demostrado que en el cáncer de mama y mutación de estos genes, es más frecuente encontrar perfil molecular triple negativo, de un 7-28% para BRCA 1 y del 1-17% en BRCA 2.²

Abordaje a pacientes de alto riesgo

Es esencial que el personal médico identifique a pacientes con alto riesgo de padecer cáncer hereditario para su canalización al servicio de genética. Al confirmarse que una paciente es de alto riesgo, se propondrá la realización de un estudio molecular de acuerdo con el gen/síndrome que se sospeche. Es importante que la paciente reciba asesoramiento genético antes de que se someta a un estudio molecular y en cuanto se tengan los resultados del mismo, de lo contrario, se pueden recibir resultados no deseados, así como solicitud de pruebas equivocadas, efectos emocionales negativos, directrices de gestión médica incorrectos e interpretación errada de las pruebas. Lo anterior implica recursos perdidos, diagnósticos de cáncer tardío en caso de falsos negativos y cirugías reductoras de riesgo innecesarias debido a falsos positivos.^{1,8,14}

Las pacientes deben cumplir ciertas características para ser consideradas candidatas a estudio molecular:^{2,5,6,15-17}

1. Paciente con historia personal de cáncer de mama y por lo menos uno de los siguientes criterios:
 - a. Diagnóstico ≤ 45 años
 - b. Diagnóstico ≤ 50 años con:
 - i. Un cáncer primario de mama adicional a cualquier edad
 - ii. 1 o más familiares con cáncer de mama a cualquier edad
 - iii. Historia familiar limitada o desconocida
 - c. Diagnóstico ≤ 60 años con:
 - i. Cáncer de mama triple negativo
 - d. Diagnóstico a cualquier edad con:
 - i. 1 o más familiares con:
 - ii. Cáncer de mama ≤ 50 años ó
 - iii. Cáncer de ovario ó

- iv. Cáncer de próstata de alto grado (Gleason ≥ 7) o metastásico
ó
 - v. Cáncer de páncreas
 - e. ≥ 2 diagnósticos adicionales de cáncer de mama a cualquier edad en la paciente y/ó familiar
 - f. Judíos Ashkenazi
2. Historia personal de cáncer de ovario
 3. Historia personal de cáncer de mama en hombres
 4. Historia personal de cáncer de páncreas
 5. Historia personal de cáncer de próstata metastásico
 6. Historia personal de cáncer de próstata de alto grado (Gleason ≥ 7) a cualquier edad con:
 - a. ≥ 1 familiar cercano con cáncer de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata metastásico a cualquier edad o cáncer de mama < 50 años ó
 - b. ≥ 2 familiares cercanos con cáncer de mama o próstata a cualquier edad ó
 - c. Ascendencia de judíos Ashkenazi
 7. Variante patogénica / probablemente patogénica de BRCA 1/2 detectada por el perfil tumoral en cualquier tipo de tumor en ausencia de un análisis de variante patogénica / probablemente patógena de línea germinal
 8. Independientemente de la historia familiar, algunos individuos con cáncer relacionado a BRCA, podrían beneficiarse de test genético para determinar la elegibilidad para un tratamiento específico
 9. Persona que no cumplen con los criterios pero tiene ≥ 1 familiar de primer o segundo grado con alguno de los criterios

Una prueba molecular de este tipo puede tener tres tipos de resultados: positiva para una mutación deletérea, negativa o con identificación de variantes de significado incierto (VSI). Un resultado negativo para los genes BRCA no excluye la posibilidad de mutaciones en otros genes, un reporte de VSI, que se identifica del 7-22% de la población, conlleva incertidumbre respecto al riesgo de padecer cáncer y la conducta médica a seguir por lo que se recomienda mantener el seguimiento, en espera de la generación de mayor información acerca del impacto de la variante en la función del gen y un resultado positivo que implique la identificación de una mutación en el gen BRCA1 y/o 2, tiene el potencial de personalizar la elección del tratamiento, el seguimiento, las opciones de planificación familiar y/o reproducción, así como la elección de opciones de reducción de riesgo.^{1-3,14,15}

Muchos factores contribuyen en la evaluación de la importancia clínica de una VSI y se han propuesto algunos modelos para caracterizar estas variantes, sin embargo, en la práctica no es posible establecer con confianza la importancia de una variante para la toma de decisiones clínicas oportunas. La ambigüedad inherente del riesgo conferido por un resultado de VSI aumenta la complejidad de la evaluación del riesgo de cáncer y las recomendaciones clínicas. Las implicaciones de un VSI, por lo tanto, deben comunicarse cuidadosamente y las actualizaciones sobre su reclasificación deben transmitirse al paciente. Si la VSI se reclasifica como deletérea, esto brinda respaldo para las recomendaciones de manejo clínico, como el tamizaje con resonancia magnética mamaria, el comienzo de la vigilancia más temprano y la cirugía reductora de riesgo. Si se reclasifica como un polimorfismo benigno, un paciente aún puede tener un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario por las indicaciones que motivaron la prueba inicial (por ejemplo, antecedentes familiares).¹⁴

Una vez confirmado el diagnóstico de una mutación, la NCCN recomienda:²

1. Examen clínico de la mama cada 6-12 meses a partir de los 25 años
2. Tamizaje
 - a. De los 25-29 años, resonancia magnética de mama con contraste
 - b. De los 30-75 años, mastografía anual
 - c. Después de los 75 años, el manejo debe ser individualizado
 - d. Para pacientes con cáncer de mama a las que no se les realizó mastectomía bilateral, se debe realizar tamizaje de la misma manera
3. Discutir la opción de mastectomía reductora de riesgo
4. Recomendar la salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo entre los 35-40 años, y posterior a la paridad satisfecha y en BRCA 2 se puede retrasar hasta los 40-45 años
5. En las pacientes que no desean salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo, se recomienda ultrasonido y CA 125 a partir de los 30-35 años

Reducción de riesgo

La reducción de riesgo mediante procedimientos quirúrgicos en pacientes con mutación confirmada es importante y la mayor reducción puede ser alcanzada en pacientes sanas (sin diagnóstico de cáncer) ya que previene el desarrollo de cáncer de mama en aproximadamente 95-98% de las pacientes. La práctica de mastectomías reductoras de riesgo se ha incrementado en los últimos años y es una opción a considerar cuando el riesgo de desarrollar cáncer de mama se encuentra elevado, sin embargo, este tipo de procedimientos sólo deben ser considerados en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionadas por un

equipo multidisciplinario, con base en el riesgo objetivo de desarrollar cáncer mamario, así como en el deseo personal de la paciente después del asesoramiento genético.^{1,4,18-22}

Existen indicaciones potenciales para realizar mastectomías reductoras de riesgo:⁴⁶

1. En pacientes sin cáncer:
 - a. Antecedentes familiares evidentes de cáncer sin susceptibilidad genética demostrable:
 - i. Edad temprana de aparición de cáncer (< 40 años)
 - ii. Dos cánceres primarios de mama o de ovario/trompa de Falopio/primario de peritoneo en familiares de primer grado o uno en primer grado con dos en segundo grado
 - iii. Combinación de cáncer de mama con uno o más de los siguientes: cáncer de tiroides, páncreas, tumores cerebrales, cáncer gástrico difuso, manifestaciones dermatológicas de leucemia/ linfoma en la misma rama familiar
 - iv. Familiares con mutaciones conocidas de cáncer de mama
 - v. Población de riesgo (mujeres judías Askenazi de cualquier edad con cáncer de mama o de ovario)
 - vi. Antecedente de cáncer de mama en hombre
 - vii. Cáncer de ovario/trompas de Falopio/peritoneo.
 - b. Mutaciones de los genes BRCA 1 y 2
 - c. Otras mutaciones (p53 y PTEN)
 - d. Neoplasia lobulillar in situ o hiperplasia atípica lobulillar o ductal
2. En pacientes con diagnóstico actual o previo de cáncer de mama:
 - a. Reducción de riesgo contralateral
 - b. Reconstrucción
 - c. Dificultad para la vigilancia
 - d. Neoplasia lobulillar in situ contralateral o hiperplasia atípica lobulillar o ductal

En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sin mutación, la cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia, es el tratamiento de elección debido a que ofrece tasas de supervivencia similares a la mastectomía. Sin embargo, en el grupo de pacientes con cáncer de mama y mutación, el tratamiento local continúa siendo motivo de debate. Estas pacientes se enfrentan con el dilema entre realizar cirugía conservadora, mastectomía unilateral terapéutica o mastectomía terapéutica con mastectomía contralateral reductora de riesgo.^{4,7}

Antes de tomar la decisión de realizar o no una cirugía reductora de riesgo, deben de tomarse en consideración algunos aspectos como, el momento de la enfermedad en el cual se realiza el diagnóstico de la mutación (si es al mismo tiempo que el diagnóstico del cáncer o es durante el período libre de enfermedad), el tipo de mutación (las tasas de recurrencia son mayores para BRCA 1 comparado con BRCA 2), los factores pronósticos (pacientes con enfermedad metastásica, en las cuales por ejemplo, no existe ningún beneficio en realizar la cirugía), la edad (entre más joven es la paciente, el beneficio es mayor), el riesgo de recurrencia ipsilateral y contralateral, el riesgo de cáncer de mama contralateral y el potencial beneficio en supervivencia de la mastectomía reductora de riesgo.^{4,7,11,12}

Múltiples estudios, han tratado de demostrar los beneficios de la cirugía reductora de riesgo, sin embargo los resultados son contradictorios y propensos a sesgos debido a que la mayoría de ellos son retrospectivos o cuentan con poblaciones muy pequeñas. Valachis y cols. en su metaanálisis donde se incluyeron 6 estudios de cohorte y 4 de casos y controles de 526 portadoras de mutación de BRCA y 2320 pacientes controles, donde no demostraron un aumento en la recurrencia local después de una cirugía conservadora de mama y radioterapia comparada con mastectomía (17.3% vs 11% $p=0.07$). Sin embargo cuando se clasificaron los estudios por duración de seguimiento, en las pacientes con seguimiento mayor a 7 años (5 estudios, 1634 pacientes), se demostró una tasa significativamente mayor para terapia conservadora de mama comparada con la mastectomía (15.9% vs 7% RR 1.51, 95% IC 1.15-1.98 $p<0.003$). Esto podría explicarse por la alta incidencia de nuevos primarios en portadoras de mutación. La supervivencia global no demostró diferencia.^{4,7,10}

Sólo 2 estudios (893 pacientes) presentaron información en recurrencias reales y nuevos primarios. La mediana de seguimiento fue de 4.5 y 3.4 años respectivamente. Ellos demostraron que no existe un incremento significativo en la tasa de recurrencias reales (RR 1.37, 95% IC 0.44-4.21, $P=0.59$), pero existe una mayor tendencia para nuevos primarios (RR 2.07, 95% IC 0.99-4.36) en pacientes con mutación vs pacientes sin mutación. Sólo 1 estudio ha demostrado una mejor sobrevida global en las pacientes con tratadas con mastectomía reductora de riesgo vs no mastectomía (SG 94 vs 77%, $p=0.03$ respectivamente). Hay pocos datos disponibles acerca del pronóstico de las portadoras de mutación comparado con las que no tienen mutación después de la cirugía conservadora, 2 estudios demostraron que no existe diferencia en la supervivencia mientras que 1 demostró disminución de la misma en las portadoras de mutación. Se identificaron 2 factores asociados con una disminución del 50% en el riesgo de recurrencia ipsilateral: el uso de quimioterapia adyuvante y la salpingooforectomía bilateral.^{4,7,10}

Se ha identificado 3.5 veces más riesgo de cáncer de mama contralateral en las pacientes portadoras de mutación de los genes BRCA comparado con las no portadoras, por lo que se esperaría que la mastectomía bilateral disminuyera ese riesgo. Sin embargo en este mismo metaanálisis (Valachis y cols.) no se ha identificado diferencia en la supervivencia en las pacientes que se llevaron a mastectomía contralateral profiláctica comparado con las que no. El estudio más grande fue presentado en ASCO 2013, los autores reportaron mayor supervivencia en las pacientes llevadas a mastectomía contralateral profiláctica, sin embargo este estudio no fue incluido en el metaanálisis debido a que no se contaba con el texto completo, por lo que la pregunta acerca de el beneficio de la mastectomía contralateral reductora de riesgo sigue abierta y es necesario realizar estudios prospectivos. Se identificaron 2 factores relacionados con una disminución del casi 50% en el cáncer de mama contralateral: el uso de tamoxifeno y la salpingooforectomía bilateral.^{4,7}

En cuanto a la recurrencia contralateral, la mastectomía contralateral reductora de riesgo ha demostrado una disminución en la recurrencia contralateral de hasta un 17% y de muerte por cáncer de mama de hasta 48%. Administrar quimioterapia y realizar salpingooforectomía bilateral, representa un efecto protector contra la misma (RR 0.52, 95% IC 0.37 -0.74). El inicio de la enfermedad a una edad más temprana (<50 años) se asoció con un mayor riesgo.⁴

Un análisis prospectivo de los Países Bajos mostró un beneficio de supervivencia para la mastectomía contralateral. En este análisis, 583 pacientes con cáncer de mama asociado a mutación de BRCA diagnosticados entre 1980 y 2011 fueron seleccionados de una cohorte multicéntrica. 242 pacientes (42%) se sometieron a mastectomía contralateral reductora de riesgo y 341 pacientes (58%) permanecieron bajo vigilancia. Se detectó recurrencia contralateral en 4 pacientes (2%) después de la mastectomía reductora de riesgo, y en 64 pacientes del grupo de vigilancia (19%). La mayoría de las recurrencias contralaterales tenían un estadio tumoral favorable, con una clasificación Tis / T1 en el 87% y ganglios negativos en el 79% de los pacientes. Sin embargo, el 73% de los tumores eran triple negativos. La recurrencia contralateral se diagnosticó en el 13% de los pacientes con BRCA1 y en el 8% de los pacientes con BRCA2 ($p = 0,122$). La mediana de seguimiento después del diagnóstico de la recurrencia fue de 5.2 años (rango 0.1-15.5 años). 16 de los pacientes con recurrencia (24%) murieron durante el seguimiento, todos en el grupo de vigilancia. La mortalidad fue menor en el grupo de mastectomía reductora de riesgo (21.6 vs. 9.6 por 1000 personas-años de observación); el análisis de Cox arrojó un HR 0,49 (IC del 95%, 0,29-0,82; ajustado a salpingooforectomía reductora del riesgo). Sin embargo, se asume un sesgo para este estudio ya que en el grupo de mastectomía reductora de riesgo,

una mayor proporción de mujeres se sometieron a quimioterapia adyuvante, lo que podría tener un impacto en la diferencia en las tasas de supervivencia.²³

En 2014, Metcalfe et al. publicó un estudio con pacientes con mutación BRCA y un seguimiento prolongado. 390 mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama en estadios I o II que fueron portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2 e inicialmente fueron tratadas con mastectomía unilateral o bilateral. 181 pacientes tuvieron mastectomía contralateral. Las pacientes fueron seguidas por hasta 20 años desde el diagnóstico. En un análisis multivariado, controlando por edad al momento del diagnóstico, año de diagnóstico, tratamiento y otras características pronósticas, la mastectomía contralateral se asoció con una reducción del 48% en la muerte por cáncer de mama (HR 0.52, IC 95% 0.29-0.93; p = 0.03).²⁴

Los portadores de la mutación BRCA (BRCA1>BRCA2) con inicio temprano de la enfermedad, sin factores de mal pronóstico probablemente se beneficiarán de una mastectomía bilateral.⁴

La salpingooforectomía bilateral profiláctica por sí sola, ha demostrado una reducción de la mortalidad específica para cáncer de mama (OR 0.35) y una reducción de la mortalidad específica para cáncer de ovario.^{4,7,11,12}

En algunos estudios, la salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo se ha asociado con una disminución significativa de cáncer de mama en pacientes sin diagnóstico previo de cáncer de mama (37% para BRCA 1 y 64% para BRCA 2) y en pacientes con diagnóstico previo de cáncer de mama, no demostró efecto en el riesgo de segundos primarios de mama. En contraste con otros estudios donde si se ha demostrado una reducción en el riesgo de cáncer de mama contralateral, probablemente relacionado con el estado pre o postmenopáusico y el tipo de terapia adyuvante. Es importante mencionar que el riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario, no tiene relación con lo anterior y que la menopausia ya sea natural o inducida por quimioterapia, no disminuye el riesgo de cáncer de ovario y que independientemente del efecto de la salpingooforectomía bilateral en el desarrollo de un segundo cáncer de mama, es esencial para reducir el riesgo de cáncer de ovario ya que puede prevenir al menos el 90% de los cánceres de ovario epiteliales.^{11-13,24-28}

Conclusión

Obviamente debido a la naturaleza de la evidencia actual, no es posible crear guías para todas las portadoras de mutación de BRCA en relación al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama unilateral. El manejo debe ser individualizado y se deben discutir los aspectos psicosociales relacionados con la cirugía reductora de

riesgo, así como la presencia de factores que alteren el riesgo de recurrencia y cáncer de mama contralateral.⁷

Planteamiento del problema

El Instituto Nacional de Cancerología es un centro de referencia a nivel nacional donde anualmente se diagnostican alrededor de 700 casos de cáncer de mama. Dentro de la evaluación inicial, los pacientes con alta sospecha de cáncer hereditario, son canalizados al departamento de genética para que reciban una evaluación oportuna y se les realicen pruebas moleculares que determinen si son portadoras de alguna mutación. Las mutaciones más frecuentes, son las de los genes BRCA 1 y 2. Una vez diagnosticada alguna de estas mutaciones, con base en las guías de manejo internacionales, la paciente recibe orientación y se le ofrece la realización de cirugía reductora de riesgo con el fin de mejorar sus tasas de supervivencia, sin embargo en nuestro instituto no se han realizado estudios para determinar la efectividad de la misma.

Formulación del problema

¿Cuál es el beneficio de realizar cirugía reductora de riesgo en pacientes con cáncer de mama y mutación de los genes BRCA 1 y 2?

Objetivos

Objetivo General

Describir el beneficio de la cirugía reductora de riesgo en pacientes con cáncer de mama y mutación en los genes BRCA 1 y 2.

Objetivo Específico

- Describir un grupo de pacientes con mutación en los genes BRCA 1 y 2 que fueron tratadas con cirugía reductora de riesgo
- Describir un grupo de pacientes con mutación en los genes BRCA 1 y 2 que se mantuvieron en vigilancia
- Comparar el pronóstico entre ambos grupos

Objetivos Secundarios

- Describir las características clínico-patológicas
- Determinar la supervivencia libre de enfermedad
- Determinar la supervivencia global
- Determinar el porcentaje de segundos primarios

Justificación

Determinar el beneficio de añadir una cirugía reductora de riesgo (mastectomía contralateral o salpingooforectomía bilateral) al tratamiento estándar de las pacientes con cáncer de mama y mutación en los genes BRCA 1 y 2, favorecerá el fortalecimiento en la evaluación inicial de las pacientes con alto riesgo de cáncer hereditario, en la sensibilización en cuanto a los riesgos y los métodos de reducción de los mismos, así como en la toma de decisiones en relación a su terapéutica y seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología y en otros centros de referencia del país.

Hipótesis

La cirugía reductora de riesgo mejora el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama y mutación en los genes BRCA 1 y 2.

Definición y categorización de las variables

- Edad al diagnóstico: número de años cumplidos al momento del diagnóstico (cuantitativa, continua)
- Diagnóstico inicial: 0: cáncer de mama, 1: cáncer de ovario, 2: cáncer de mama/ovario, 3: otros (cualitativa, politómica)
- Etapa clínica: etapa clínica, de acuerdo a la AJCC 8° edición; 0: 0, 1: I, 2: II, 3: III, 4: IV (cualitativa, politómica)
- T: tamaño tumoral en cm (cuantitativa, continua)
- N: afección ganglionar; 0: negativo, 1: positivo (cualitativa, dicotómica)
- N (+): número de ganglios positivos (cuantitativa, continua)
- M: presencia de enfermedad metastásica; 0: negativo, 1: positivo (cualitativa, dicotómica)
- M (+): sitios de enfermedad metastásica; 0: negativo, 1: hueso, 2: víscera, 3: otros (cualitativa, politómica)
- Histología: 0: carcinoma ductal infiltrante, 1: carcinoma lobulillar infiltrante, 2: otros (cualitativa, politómica)
- Grado: de acuerdo a la escala de Scarff Bloom Richardson; 0: 1, 1: 2, 2: 3 (cualitativa, politómica)
- Receptores de estrógeno: expresión por inmunohistoquímica 0:negativo, 1:positivo (cualitativa, dicotómica)
- Receptores de progesterona: expresión por inmunohistoquímica 0:negativo, 1:positivo (cualitativa, dicotómica)
- HER 2 sobreexpresado: sobre expresión de receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano por inmunohistoquímica o FISH; 0:negativo, 1:positivo (cualitativa, dicotómica)
- Ki67: porcentaje de expresión del marcador de proliferación celular (cuantitativa, continua)
- Segundo primario: presencia de un segundo cáncer 0:negativo, 1:positivo (cualitativa, dicotómica)
- Tipo de segundo primario: 0:cáncer de mama contralateral, 1:cáncer de ovario, 2:otros (cualitativa, dicotómica)
- Tiempo de diagnóstico del segundo primario: número en meses desde el primer primario (cuantitativa, continua)
- Segundo primario: 0: sincrónico (durante los primeros 6 meses), 1:metacrónico (después de 6 meses) (cualitativa, dicotómica)
- Tercer primario: presencia de un tercer cáncer 0:negativo, 1:positivo (cualitativa, dicotómica)
- Finalizó tratamiento: concluyó tratamiento 0:no, 1:si (cualitativa, dicotómica)
- Mutación: 0:VSI, 1:BRCA1, 2:BRCA2 (cualitativa, politómica)

- Cirugía reductora de riesgo: se realizó alguna cirugía reductora de riesgo 0:no, 1:si (cualitativa, dicotómica)
- Mastectomía: se realizó mastectomía contralateral reductora de riesgo 0:no, 1:si (cualitativa, dicotómica)
- Salpingooforectomía bilateral: se realizó salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo 0:no, 1:si (cualitativa, dicotómica)
- Recurrencia y/o progresión: se documentó recurrencia y/o progresión de la enfermedad 0:no, 1:si (cualitativa, dicotómica)
- Tipo de recurrencia: 0:del 1° primario, 1:del 2° primario, 2: del 3° primario u otros (cualitativa, politómica)
- Recurrencia local del primario: se documentó recurrencia local 0:no, 1:si (cualitativa, dicotómica)
- Recurrencia regional del primario: se documentó recurrencia regional 0:no, 1:si (cualitativa, dicotómica)
- Recurrencia a distancia del primario: se documentó recurrencia a distancia 0:no, 1:si (cualitativa, dicotómica)
- Tipo de recurrencia del 2° o más primarios: 0:local, 1:regional, 2:distancia (cualitativa, politómica)
- Estatus: estado actual de la paciente 0:vivo, 1:muerto (cualitativa, dicotómica)
- Causa de muerte: 0:1er primario, 1: 2° ó más primarios, 2:otros (cualitativa, politómica)
- Período libre de enfermedad: número en meses desde la cirugía hasta la última cita o recurrencia/progresión (cuantitativa, continua)
- Supervivencia global: número en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte (cuantitativa, continua)

Metodología:

Diseño de investigación

Descriptivo, retrospectivo

Población

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y mutación de los genes BRCA 1 y 2 tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología en el período del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2017.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama
- Pacientes con mutación en los genes BRCA 1 y 2
- Pacientes con VSI incierto en los genes BRCA
- Pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología

Criterios de exclusión

- Pacientes con información incompleta en expediente

Recolección de datos

Las variables fueron registradas en una base de datos, provenientes del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cancerología.

Análisis estadístico

El protocolo fue autorizado y registrado con el número 0021 por el comité de investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

Los datos fueron analizados a través de estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Para las variables categóricas se utilizaron valores absolutos y relativos y para las variables continuas, mediana y rango intercuartilar. Se hizo un análisis comparativo utilizando χ^2 y suma de rangos respectivamente. Se realizaron curvas de supervivencia con método de Kaplan-Meier y se compararon con log rank. Se realizó un análisis univariado para establecer los factores asociados a periodo libre de enfermedad y supervivencia global con metodología de Cox. Se consideró una p igual o menor de 0.05 como estadísticamente significativa. El análisis se realizó con el programa Stata 14.

Resultados

Se analizó la base de datos de pacientes que acuden por primera vez al Instituto Nacional de Cancerología del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2017, con una mediana de seguimiento de 50 meses (RIC 0-133 meses), donde se identificaron 129 pacientes (Tabla 1) con alteraciones en los genes BRCA, el 55.8% tuvo mutación en el BRCA 1, 21.7% en el BRCA 2 y 22.4% presentaron variantes de significado incierto (VSI). La mediana de edad fue de 38 años (RIC 32-45 años), se identificaron 122 pacientes cuyo diagnóstico inicial fue cáncer de mama (94.5%), 3 con cáncer de ovario (1.5%) y 4 pacientes con doble primario sincrónico (mama/ovario) (3.1%). La etapa clínica del cáncer de mama que se presentó con mayor frecuencia fue la II en 54 pacientes (41.8%), seguida de la III en 52 pacientes (40.3%).

En relación a las características de la enfermedad, la mediana del tamaño tumoral fue de 3.5 cm (RIC 2.5-5.5 cm), 83 pacientes (64.3%) presentaron enfermedad ganglionar y solo 4 pacientes (3.1%) presentaron enfermedad metastásica. La histología que se presentó con mayor frecuencia fue el carcinoma ductal infiltrante en 114 pacientes (88.3%), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante en 9 pacientes (6.9%); la mayoría de los tumores eran grado 3 (65.8%) y en relación al perfil molecular, se identificó expresión de receptores de estrógeno en un 46.5%, de progesterona en 46.5% y sobreexpresión de HER 2 en 14.7%. La mediana de expresión de ki67 fue de 30% (RIC 15-60%).

Del total de la población estudiada, 67 pacientes fueron sometidas a algún tipo de cirugía reductora de riesgo (51.9%); 51 se sometieron a mastectomía contralateral (39.5%), 44 a salpingooforectomía bilateral (34.1%) y 28 pacientes a ambos procedimientos (21.7%). 29 pacientes desarrollaron un segundo primario (22.4%), de las cuales, 14 se trató de cáncer de ovario (48.2 %) y 10 de un nuevo primario de mama (34.4%).

20 pacientes desarrollaron recurrencia (15.5%), de las cuales el 90% se trató de recurrencia del primario y el 10% presentó recurrencia del segundo primario. 4.6% de las pacientes no finalizaron su tratamiento oncológico.

Variable	N (129)
Edad*	38 (32-45)
Diagnóstico inicial**	
Cáncer de mama	122 (94.57)
Cáncer de ovario	2 (1.55)
Cáncer de mama y ovario	4 (3.10)
Otros	1 (0.78)

Etapa clínica del cáncer de mama**	
0	1 (0.7)
I	18 (13.95)
II	54 (41.86)
III	52 (40.31)
IV	4 (3.10)
Tamaño tumoral (cm)*	3.5 (2.5-5.5)
N positivo**	83 (64.34)
M positivo**	4 (3.10)
Histología del cáncer de mama**	
CDI	114 (88.37)
CLI	9 (6.98)
Otros	6 (4.65)
Grado**	
1	3 (2.33)
2	34 (26.36)
3	85 (65.89)
NA	7 (5.43)
RE positivos**	60 (46.51)
RP positivos**	60 (46.51)
HER2 positivo**	19 (14.73)
Ki67 (%)*	30 (15-60)
2do primario**	29 (22.48)
Mama	10 (34.48)
Ovario	14 (48.28)
Otros	5 (17.24)
No finalizó tratamiento**	6 (4.65)
Mutación**	
VSI	29 (22.48)
BRCA1	72 (55.81)
BRCA2	28 (21.71)
CRR**	67 (51.94)
MT	51 (39.53)
SOB	44 (34.11)
Ambas CRR**	28 (21.71)
Recurrencia*	20 (15.50)
Tipo de recurrencia**	
Primario	18 (90)
2do primario	2 (10)
CDI (carcinoma ductal infiltrante), CLI (carcinoma lobulillar infiltrante), RE (receptores de estrógenos), RP (receptores de progesterona), VSI (variante de significado incierto), CRR (cirugía reductora de riesgo), MT (mastectomía total), SOB (salpingooforectomía bilateral)	
* Mediana (rango intercuartilar)	
** Valor absoluto (valor relativo)	

En el análisis comparativo entre las pacientes que se mantuvieron en vigilancia vs las que fueron sometidas a cirugía reductora de riesgo (Tabla 2), ambos grupos fueron homogéneos, aunque se identificó una diferencia estadísticamente significativa en relación a la enfermedad ganglionar (51.6% en vigilancia vs 76.1% en CRR, $p=0.0004$), en la sobreexpresión de HER 2 (20.9% en vigilancia vs 8.9% en CRR, $p = 0.05$) y en el porcentaje de pacientes que finalizaron su tratamiento (90.3% en vigilancia vs 100% en CRR, $p=0.001$).

El porcentaje de segundos primarios, fue mayor en el grupo de las pacientes que se mantuvieron en vigilancia (30.6% vs 14.9%, $p=0.03$); en el porcentaje de recurrencia no se identificó una diferencia que alcanzara significancia estadística (20.9% vs 10.45%, $p<0.09$) y en relación al porcentaje de fallecimientos, fue mayor en las pacientes que se mantuvieron en vigilancia con 8 muertes (12.9% vs 0%, $p=0.002$). De las 8 muertes, 5 estuvieron relacionadas con el primario (4 recurrencias a distancia, 1 no finalizó el tratamiento), y 3 con el segundo primario.

Tabla 2. Análisis comparativo entre el grupo de CRR contra el grupo No CRR			
	No CRR	CRR	P
	62 (48.06)	67 (51.94)	
Edad*	38 (32-46)	38 (32-45)	0.75
Diagnóstico inicial**			
Cáncer de mama	57 (91.94)	65 (97.01)	0.51
Cáncer de ovario	1 (1.61)	1 (1.49)	
Cáncer de mama y ovario	3 (4.84)	1 (1.49)	
Otros	1 (1.61)	0 (0.0)	
Etapa de cáncer de mama**			
0	0 (0.0)	1 (1.49)	0.41
I	10 (16.13)	8 (11.94)	
II	28 (45.16)	26 (38.81)	
III	21 (33.87)	31 (46.27)	
IV	3 (4.84)	1 (1.49)	
Tamaño tumoral (cm)*	3.5 (2.5-5.7)	3.65 (2.5-5.5)	0.92
N positivo**	32 (51.61)	51 (76.12)	0.004
M positivo**	3 (4.84)	1 (1.49)	0.27
Histología del cáncer de mama**			
CDI	54 (87.10)	60 (89.55)	0.41
CLI	6 (9.68)	3 (4.48)	
Otros	2 (3.23)	4 (5.97)	
Grado**			
NA	2 (3.23)	1 (1.49)	0.90
1	17 (27.42)	17 (25.37)	
2	40 (64.52)	45 (67.16)	

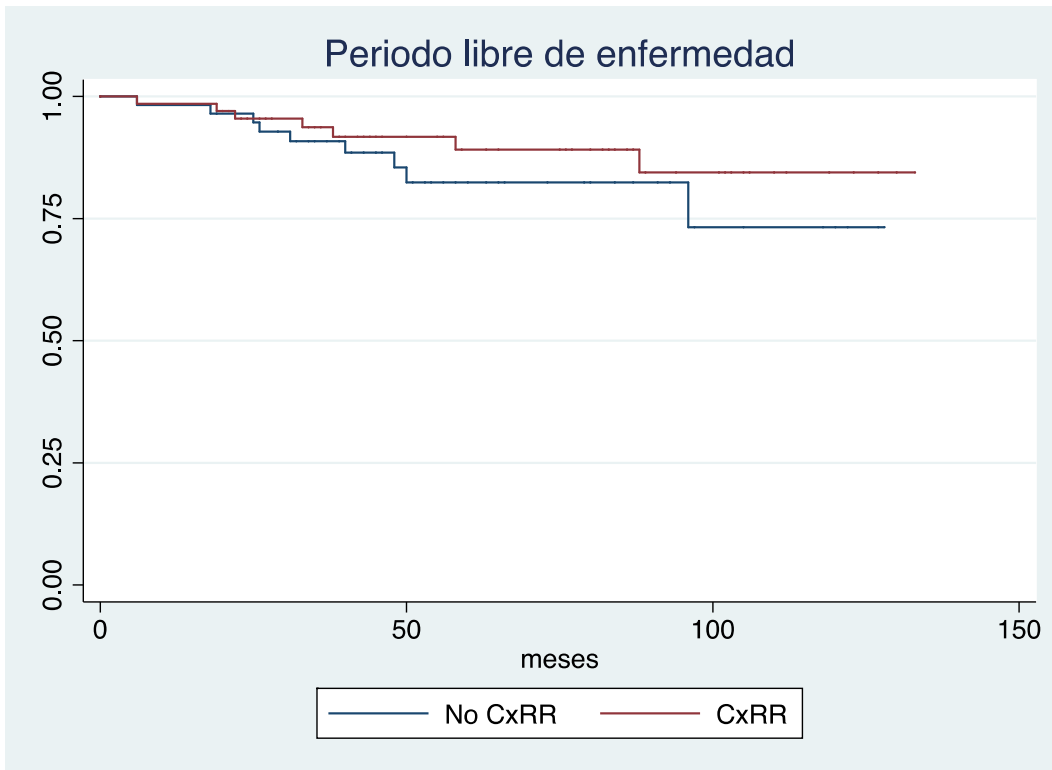
3	3 (4.84)	4 (5.97)	
RE positivos**	32 (51.61)	28 (41.79)	0.26
RP positivos**	30 (48.39)	30 (44.78)	0.68
HER2 positivo**	13 (20.97)	6 (8.96)	0.05
Ki67 (%)*	30 (15-60)	40 (20-60)	0.43
2do primario**	19 (30.65)	10 (14.93)	0.03
Mama	4 (21.05)	6 (60.00)	0.11
Ovario	11 (57.89)	3 (30.0)	
Otros	4 (21.05)	1 (10.0)	
Finalizó tratamiento**	56 (90.32)	67 (100.0)	0.01
Mutación**			
VSI	25 (40.32)	4 (5.97)	< 0.001
BRCA1	27 (43.55)	45 (67.16)	
BRCA2	10 (16.13)	18 (26.87)	
MT**	0 (0.0)	51 (76.12)	< 0.001
SOB**	0 (0.0)	44 (65.67)	< 0.001
Ambas CRR**	0 (0.0)	28 (41.79)	< 0.001
Recurrencia**	13 (20.97)	7 (10.45)	< 0.09
Tipo de recurrencia**			
Primario	11 (84.62)	7 (100.0)	0.27
2do primario	2 (15.38)	0 (0.0)	
Muerto*	8 (12.98)	0 (0.0)	0.002
CDI (carcinoma ductal infiltrante), CLI (carcinoma lobulillar infiltrante), RE (receptores de estrógenos), RP (receptores de progesterona), VSI (variante de significado incierto), CRR (cirugía reductora de riesgo), MT (mastectomía total), SOB (salpingooforectomía bilateral) * Mediana (rango intercuartilar) ** Valor absoluto (valor relativo)			

El período libre de enfermedad a 5 años en el grupo de vigilancia fue de 82.4% vs 89.13% en las pacientes sometidas a algún tipo de cirugía reductora de riesgo, lo cual no fué estadísticamente significativo ($p=0.32$) y la supervivencia global a 5 años fue de 81.8% para el grupo de vigilancia vs 89.12% para las pacientes con cirugía reductora de riesgo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.05$) a favor de la cirugía reductora de riesgo (Tabla 3).

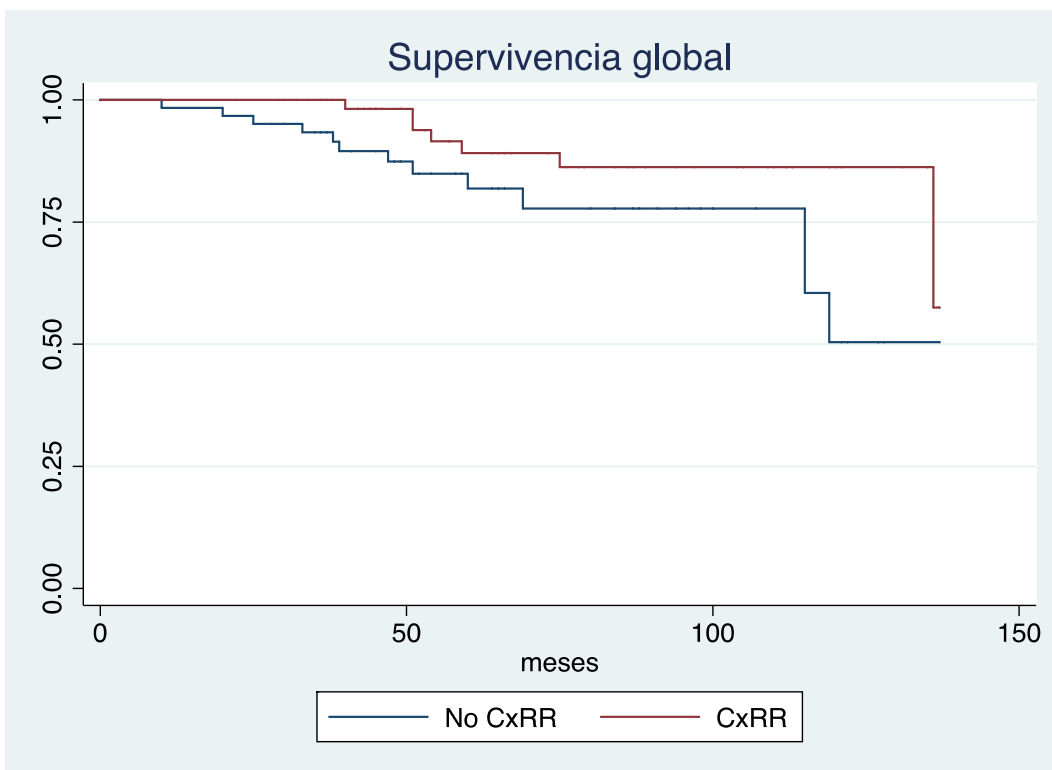
	General	PLE a 5 años	P	General	SG a 5 años	P
No CRR	85.95	82.41	0.32	85.56	81.87	0.05
CRR	85.95	89.13		85.56	89.12	

CRR (cirugía reductora de riesgo), PLE (período libre de enfermedad), SG (supervivencia global)

Gráfica 1. Periodo libre de enfermedad entre el grupo CRR y el grupo no CRR. $p=0.32$



Gráfica 2. Supervivencia global entre el grupo de CRR y el grupo no CRR. $p=0.05$



Se realizó un análisis univariado para determinar los factores pronósticos asociados con el período libre de enfermedad, donde tuvieron impacto estadísticamente significativo la etapa clínica, el ser portadora de un doble primario (mama/ovario) desde el inicio de la enfermedad (HR 6.7, IC 1.48-30.28), el grado histológico 2 (HR 44.9, IC 1.66-121.09). La cirugía reductora de riesgo no tuvo ningún impacto en el PLE (HR 0.61, IC 0.23-1.63, p=0.33) (Tabla 4).

Tabla 4. Factores pronósticos asociados al periodo libre de enfermedad			
	Análisis univariado		
	HR	IC 95%	P
Edad	0.99	0.93-1.05	0.76
Diagnóstico inicial			
Cáncer de mama u ovario	1	Ref	Ref
Doble primario	6.70	1.48-30.28	0.01
Etapa de cáncer de mama			
0	1	Ref	Ref
I	30.9	4.04-300.89	< 0.001
II	20.94	3.47-149.0	< 0.001
III	29.42	3.44-247.8	< 0.001
IV	17.8	NA	NA
TT (cm)	1.07	0.97-1.17	0.14
N positivo	1.27	0.43-3.61	0.67
M positivo	5.83	0.75-45.1	0.09
Histología del cáncer de mama			
CDI	1	Ref	Ref
CLI	1.25	0.16-9.59	0.83
Otros	1.59	NA	1.0
Grado			
NA	1	Ref	Ref
1	9.7	NA	NA
2	44.9	1.66-121.09	< 0.001
3	2.26	NA	NA
RE positivos	2.44	0.87-6.87	0.08
RP positivos	1.56	0.57-4.24	0.38
HER2 positivo	1.78	NA	NA
Ki67 (%)	1.01	0.98-1.03	0.61
2do primario	0.93	0.29-2.91	0.93
Mama	1	Ref	Ref
Ovario	0.80	0.04-12.9	0.87
Otros	5.05	0.45-56.6	0.189
Finalizó tratamiento	8.04	NA	NS
Mutación			
VSI	1	Ref	Ref
BRCA1	0.42	0.15-1.28	0.11
BRCA2	0.15	0.02-1.31	0.09

CRR	0.61	0.23-1.63	0.33
MT	0.67	0.23-1.92	0.46
SOB	0.68	0.23-1.98	0.48
Ambas CRR	0.66	0.16-2.25	0.45
CDI (carcinoma ductal infiltrante), CLI (carcinoma lobulillar infiltrante), RE (receptores de estrógenos), RP (receptores de progesterona), VSI (variante de significado incierto), CRR (cirugía reductora de riesgo), MT (mastectomía total), SOB (salpingooforectomía bilateral) HR (Hazard ratio), NS (no significativo), NA (no aplica)			

En relación al análisis univariado para la supervivencia global, únicamente hubo impacto estadísticamente significativo en la etapa clínica, la presencia de enfermedad metastásica (HR 9.43 IC 2.86-31.97), el grado histológico y el hecho de haber concluido el tratamiento (HR 0.04 IC (0.02-0.15)). La cirugía reductora de riesgo no tuvo un impacto estadísticamente significativo en la SG (HR 0.4, IC 0.16-1.05, p=0.06) (Tabla 5).

Tabla 5. Factores pronósticos asociados la supervivencia global			
	Análisis univariado		
	HR	IC 95%	P
Edad	1.01	0.95-1.06	0.87
Diagnóstico inicial			
Cáncer de mama	1	Ref	Ref
Cáncer de ovario y mama	1.6	0.94-2.96	0.08
Etapa de cáncer de mama	1.6	0.83-3.09	0.11
0	1	Ref	Ref
I	14.4	2.96-70.2	<0.001
II	10.2	2.63-39.2	<0.001
III	12.0	3.25-44.4	<0.001
IV	1.08	NA	NA
TT (cm)	1.05	0.97-1.14	0.21
N positivo	1.61	0.58-4.48	0.35
M positivo	9.43	2.86-31.07	<0.001
Histología del ca de mama			
CDI	1	Ref	Ref
CLI	3.24	0.72-14.60	0.12
Otros	0.50	NA	NA
Grado			
1	1	Ref	Ref
2	30.9	3.8-248.0	< 0.001
3	15.2	1.95-118.90	<0.001
RE positivos	2.13	0.86-5.25	0.09
RP positivos	2.02	0.83-4.93	0.12
HER2 positivo	1.79	NA	NA
Ki67 (%)	1.01	0.98-1.02	0.86

2do primario	0.85	0.31-2.36	0.76
Mama	1	Ref	Ref
Ovario	1.39	0.13-15.5	0.78
Otros	4.36	0.39-48.67	0.23
Finalizó tratamiento	0.04	0.02-0.15	<0.001
Mutación			
VSI	1	Ref	Ref
BRCA1	0.54	0.21-1.42	0.21
BRCA2	0.51	0.13-1.98	0.33
CRR	0.41	0.16-1.05	0.06
MT	0.51	0.18-1.44	0.21
SOB	0.43	0.15-1.22	0.14
Ambas CRR	0.58	0.31-1.08	0.08
<p>CDI (carcinoma ductal infiltrante), CLI (carcinoma lobulillar infiltrante), RE (receptores de estrógenos), RP (receptores de progesterona), VSI (variante de significado incierto), CRR (cirugía reductora de riesgo), MT (mastectomía total), SOB (salpingooforectomía bilateral), TT (tamaño tumoral) HR (Hazard ratio), NS (no significativo), NA (no aplica)</p>			

Discusión

En nuestro estudio, cuando se realizó el análisis comparativo se demostró que las pacientes que tuvieron un mejor desenlace oncológico fueron aquellas que se sometieron a algún tipo de cirugía reductora de riesgo. Esto, debido a que en este grupo, hubo una reducción en la mortalidad (12.98% vs 0%, $p=0.002$), situación que se relacionó principalmente con una reducción en el desarrollo de segundos primarios (30.65% vs 14.93%, $p=0.03$) y en la reducción del porcentaje de recurrencias (20.97 vs 10.45%, $p<0.09$) aunque esto último no alcanzó un valor estadísticamente significativo. El período libre de enfermedad a 5 años, aunque fue mayor en el grupo de cirugía reductora de riesgo, esto no fue estadísticamente significativo (82.41 vs 89.13% $p=0.32$), lo cual podría explicarse debido a que no hubo diferencia en las recurrencias. En cambio, en cuanto a la supervivencia global a 5 años, si se identificó un beneficio estadísticamente significativo a favor de la cirugía (89.12% vs 81.8% $p=0.05$), esto como se mencionó anteriormente, relacionado con la disminución en la mortalidad y el porcentaje de segundos primarios.

Comparado con otros estudios en relación al desarrollo de segundos primarios, Heemskerk-Gerritsen, en su publicación, identificó 2% de segundos primarios en pacientes llevadas a mastectomía reductora de riesgo vs 19% en el grupo de vigilancia y Herrinton, identificó un 0.5% en el grupo de cirugía reductora de riesgo vs 2.7% en el grupo de vigilancia, lo cual es similar a nuestro estudio, aunque nuestros porcentajes son mayores, lo cual podría explicarse por biología tumoral más agresivas o por intervenciones tardías.^{15,23,29}

En relación al período libre de enfermedad, en el artículo de Peralta, se demostró una mejoría en un seguimiento a 15 años de 55 vs 28% $p=0.01$ a favor de la mastectomía reductora de riesgo y se demostró una disminución en la recurrencia local a favor de la mastectomía reductora de riesgo (32 vs 19%), lo cual fue similar a nuestros resultados, sin embargo hace falta un seguimiento a largo plazo.³⁰

En cuanto a la supervivencia global, los resultados fueron muy similares a los publicados previamente; en el estudio de van Sprundel, hubo un beneficio a favor de la cirugía reductora de riesgo comparado con la vigilancia (94 vs 77% $p=0.03$). Así como el de Evans, donde la SG en pacientes llevadas a mastectomía contralateral reductora de riesgo fue de 89% vs 71% en las que se mantuvieron en vigilancia y además se observó una ventaja cuando se añadió salpingooforectomía bilateral: HR 0.37 (IC 0.17-0.80, $p=0.008$). Como se presentó en el estudio de Metcalfe en las pacientes llevadas a salpingooforectomía bilateral, en un seguimiento a 20 años, la supervivencia fue de 77.4% y el HR ajustado a muertes por cáncer de mama en mujeres con SOB fue de 0.38 para BRCA 1 y 0.57 para BRCA 2.^{12,24,28,31,32}

En cuanto a las características de las pacientes, la edad al momento del diagnóstico en nuestro instituto fue similar a otras publicaciones, donde la mediana oscila entre los 38-42 años. Nuestras pacientes se encontraron en estadios clínicos más avanzados con tamaños tumorales mayores que los reportados en otras publicaciones (la mayoría con TT menores a 2 cm), esto probablemente relacionado con el hecho de ser un país en vías de desarrollo, que implica falta de cobertura en el tamizaje y probablemente un menor nivel sociocultural. El tipo y grado histológico así como el perfil molecular reportado, si fue similar a lo descrito por otros autores, la mayoría carcinoma ductal infiltrante, triple negativo y con alto grado histológico (G3). El tipo de mutación, también fue similar a otros estudios, donde predominó el BRCA 1 y el porcentaje de VSI fue similar a lo reportado en poblaciones hispanas (22.4%). Es importante mencionar, que en nuestro estudio, al igual que en la literatura, las pacientes que optaron por realizar cirugía reductora de riesgo, fueron más propensas a finalizar su tratamiento oncológico (100% vs 90.32%, $p=0.01$), situación que en algunos estudios, se ha relacionado con algunos factores como una mayor percepción de auto-riesgo, el no desear un nuevo diagnóstico de cáncer y el no desear más tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia, etc.). Algunos otros factores que pueden afectar el seguimiento y las decisiones son el tipo de consejería que recibieron, el sistema de salud (público o privado), factores culturales, etc. ^{9,12,14,15,17,22-24,28}

Este es el primer estudio que se lleva a cabo en población mexicana, donde se describen los beneficios de añadir una cirugía reductora de riesgo al tratamiento oncológico estándar, además de ser el primero en el cual se analizan las pacientes con variantes de significado incierto, en las cuales no se identificó ningún beneficio en realizar cirugías reductoras de riesgo. Las características de ambos grupos fueron similares, sin embargo una mejor evaluación de la cirugía de reducción del riesgo sobre el riesgo de recurrencias y segundos primarios, así como la reducción de la mortalidad implicaría un diseño de ensayo aleatorizado. La realización este tipo de estudios (retrospectivos y observacionales) tiene limitaciones metodológicas ya que requieren la utilización métodos estadísticos para corregir los factores que pueden influir en las estimaciones de riesgos.

Conclusiones

La cirugía reductora de riesgo, ya sea mastectomía contralateral o salpingooforectomía bilateral, se asoció con una disminución en el porcentaje de segundos primarios y con un aumento en la supervivencia global en las pacientes con cáncer de mama y mutación de los genes BRCA ½. Hace falta un seguimiento a largo plazo de este grupo de pacientes para determinar si tendrá un impacto en el porcentaje de recurrencias.

Aspectos administrativos

La información fue recabada de expedientes electrónica de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión del archivo del Instituto Nacional de Cancerología.

Cronograma de Actividades

No.	Actividad	Marzo- Abril 2018	Mayo- Junio 2018	Julio 2018
01	Aprobación de protocolo	■		
02	Recopilación de Expedientes		■	
03	Inicio de Base de Datos con las variables a evaluar		■	
04	Término de Base de datos		■	
05	Tabulación de datos		■	
06	Análisis y de datos		■	
07	Redacción de resultados		■	
08	Presentación de datos y gráficas.		■	
09	Elaboración de conclusiones y recomendaciones			■
10	Redacción y revisión del informe final			■
11	Control de calidad del informe de investigación por la universidad.			■
12	Presentación de los resultados a los docentes.			■

Bibliografía

1. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha J, Bautista-Piña V, Cervántes-Sánchez G. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Séptima revisión. *Rev GAMO*. 2017;16(1):55-57.
2. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian. *Natl Compr Cancer Netw*. 2018.
3. Ma IT, Gray RJ, Wasif N, et al. Outcomes of Concurrent Breast and Gynecologic Risk Reduction Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):77-83. doi:10.1245/s10434-016-5479-6
4. Mau C, Untch M. Prophylactic Surgery: For Whom, When and How? *Breast Care*. 2017;12(6):379-384. doi:10.1159/000485830
5. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA : New hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(1):1-8. doi:10.1016/j.ctrv.2014.10.008
6. Krontiras H, Farmer M. Breast Cancer Genetics and Indications for Prophylactic Mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):677-685. doi:10.1016/j.suc.2018.03.004
7. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(3):443-455. doi:10.1007/s10549-014-2890-1
8. Milne RL, Antoniou AC. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(10):T69-T84. doi:10.1530/ERC-16-0277
9. Johns D, Agarwal J, Anderson L. Breast Cancer Risk Reduction Decisions An Observational Study at a Single Institution. *J Womens Heal*. 2017;26(6):702-706. doi:10.1089/jwh.2016.5931
10. Pierce LJ, Phillips K, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison if breast cancer conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(2):389-398. doi:10.1007/s10549-010-0894-z.Local
11. Domchek S, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *J Am Med Assoc*. 2010;304(9):967-975. doi:10.1001/jama.2010.1237
12. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, et al. Effect of oophorectomy on survival after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):306-313. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0658

13. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer--a population-based data linkage study. *Int J Cancer*. 2014;134(9):2211-2222. doi:10.1002/ijc.28537
14. Murray ML, Cerrato F, Bennett RL, Jarvik GP. Follow-up of carriers of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown significance : Variant reclassification and surgical decisions. *Genet Med*. 2011;13(12):998-1005. doi:10.1097/GIM.0b013e318226fc15
15. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama : genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Pública Mex*. 2011;53(5):420-429.
16. Shannon KM, Chittenden A, Cgc P. Genetic Testing by Cancer Site Breast. *Cancer J*. 2012;18(4):310-319.
17. Beattie MS, Crawford B, Lin F, Vittinghoff E, Ziegler J. Uptake, time course, and predictors of risk-reducing surgeries in BRCA carriers. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;13(1):51-56.
18. Elmi M, Azin A, Elnahas A, McCreedy DR, Cil TD. Concurrent risk-reduction surgery in patients with increased lifetime risk for breast and ovarian cancer : an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171(1):217-223. doi:10.1007/s10549-018-4818-7
19. Yoshimura A, Okumura S, Sawaki M, Hattori M, Ishiguro J, Adachi Y. Feasibility study of contralateral risk - reducing mastectomy with breast reconstruction for breast cancer patients with BRCA mutations in Japan. *Breast Cancer*. 2018. doi:10.1007/s12282-018-0850-z
20. Giannakeas V, Narod SA. The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers , by age at mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(1):263-267. doi:10.1007/s10549-017-4476-1
21. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With. *JAMA Surg*. 2018;153(2):123-129. doi:10.1001/jamasurg.2017.3422
22. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Predictors of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation : The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol*. 2018;26(7):1093-1097. doi:10.1200/JCO.2007.12.6078
23. Heemskerk-Gerritsen B, Mooij TM, Tollenaar RAEM, Vasen HFA, Hoening MJ, Seynaeve C. Improved overall survival after contralateral risk reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(3):668-677. doi:10.1002/ijc.29032
24. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival

after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: Retrospective analysis. *BMJ*. 2014;226(February):348-g226. doi:10.1136/bmj.g226

25. Hoskins P. Missed Therapeutic and Prevention Opportunities in Women With BRCA-Mutated Epithelial Ovarian Cancer and Their Families Due to Low Referral Rates for Genetic Counseling and BRCA Testing : A Review of the Literature. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):493-506. doi:10.3322/caac.21408.
26. Vermeulen RFM, Beurden M Van, Korse CM, et al. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women. *Climateric*. 2017;20(3):212-221. doi:10.1080/13697137.2017.1285879
27. Cabrera LMS, Couso ROA, Iacoponi MJRS, Salamanca MBM. Pathology findings and clinical outcomes after risk reduction salpingo - oophorectomy in BRCA mutation carriers : a multicenter Spanish study. *Clin Transl Oncol*. 2018;(0123456789). doi:10.1007/s12094-018-1865-9
28. Evans D, Baildam A, Ross GL, Laloo F, Buchan I, Howell A. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1 / 2 -associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(1):135-142. doi:10.1007/s10549-013-2583-1
29. Herington LJ, Barlow WE, Yu O, et al. Efficacy of Prophylactic Mastectomy in Women With Unilateral Breast Cancer : A Cancer Research Network Project. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4275-4286. doi:10.1200/JCO.2005.10.080
30. Peralta EA, Ellenhorn JDI, Wagman LD, Dagens A, Andersen JS, Chu DZJ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg*. 2000;180(6):439-445.
31. van Sprundel TC Van, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005;93(3):287-292. doi:10.1038/sj.bjc.6602703
32. Biglia N, D'Alonzo M, Gro L, Tomasi Cont N, Bounous V, Robba E. Breast cancer treatment in mutation carriers - surgical treatment. *Minerva Ginecol*. 2016;68(5):548-556.