



La detección del cáncer de mama y el momento de la resonancia magnética de la mama: experiencia en una clínica de detección de alto riesgo genético en un centro oncológico integral

The Breast Cancer Screening and Timing of Breast MRI—Experience in a Genetic High-Risk Screening Clinic in a Comprehensive Cancer Center

by Xia Wang^{1*}, Maxine D. Chang², Marie Catherine Lee² and ³ Bethany L. Niell

¹

GeneHome, Departamento de Manejo Individualizado del Cáncer, Centro de Cáncer e Instituto de Investigación H. Lee Moffitt, Tampa, FL 33612, EE. UU.

²

Departamento de Oncología Mamaria, Centro de Cáncer e Instituto de Investigación H. Lee Moffitt, Tampa, FL 33612, EE. UU.

³

División de Imágenes de Mama, Departamento de Imágenes de Diagnóstico, Centro de Cáncer e Instituto de Investigación H. Lee Moffitt, Tampa, FL 33612, EE. UU.

Autor a quien debe dirigirse la correspondencia.

Recibido: 9 febrero 2022 / Revisado: 11 de marzo de 2022 / Aceptado: 17 de marzo de 2022 / Publicado: 19 de marzo de 2022

[CurrOncol.](#) 2022 marzo; 29(3): 2119–2131; <https://doi.org/10.3390/curroncol29030171>

Publicado en línea el 19 de marzo de 2022.

PMCID: PMC8947675

PMID: [35323371](#)

Resumen

Para las mujeres con riesgo genético de cáncer de mama, la adición de la resonancia magnética de mama a la mamografía se ha convertido en un estándar. El orden y el intervalo de las imágenes anuales pueden variar entre los proveedores. Para evaluar las implicaciones clínicas relacionadas con el momento, llevamos a cabo una revisión de expedientes en una cohorte de mujeres ($N = 276$) con riesgo alto (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PTEN* y *TP53*) y riesgo moderado alto (*ATM* y *CHEK2*.) predisposición al cáncer de mama en un seguimiento de 48 meses. La tasa estimada de detección de RM en todo el grupo es del 1,75% (18 por 1000 pruebas de RM). Para el grupo de alto riesgo, la tasa estimada es del 2,98% (30 por 1000 pruebas de resonancia magnética). Muchas mujeres descubrieron su riesgo genético a una edad mucho mayor (la edad promedio del grupo de alto riesgo fue de 48 años) que la edad recomendada para iniciar la detección mejorada (edad de 20 a 25 años). En total, 4 de los 11 cánceres de mama primarios detectados se identificaron mediante resonancia magnética de detección dentro del primer mes posterior a la visita inicial, que no se detectaron mediante mamografía previa, lo que sugiere el beneficio de iniciar la resonancia magnética inmediatamente después del descubrimiento del riesgo genético. En este informe también se incluyeron los resultados de las pruebas de detección de mamas en mujeres con síndrome de Lynch y neurofibromatosis tipo 1.

Palabras clave: [resonancia magnética de mama](#) ; [mamografía](#) ; [tamizaje de alto riesgo](#) ; [cáncer de mama](#) ; [predisposición genética](#) ; [BRCA1](#) ; [BRCA2](#) ; [CDH1](#) ; [PTEN](#) ; [TP53](#)

1. Introducción

Se sabe que varios factores de riesgo genéticos predisponen a las mujeres al cáncer de mama. Se han empleado pruebas de detección mejoradas y mastectomía preventiva para mejorar el resultado en función de los niveles de riesgo [[1](#) , [2](#) , [3](#) , [4](#) , [5](#) , [6](#)]. La resonancia magnética de mama ha demostrado repetidamente ventajas sobre la mamografía en la detección de tumores en todos los grupos de mujeres, incluidas aquellas que portan alelos de riesgo genético en la línea germinal (es decir, mutaciones o variantes patogénicas, PV). Los tumores detectados por resonancia magnética tienden a estar en una etapa más temprana que los de la mamografía [[4](#) , [7](#) , [8](#)].

Para identificar el cáncer de intervalo entre dos rondas de exámenes de detección anuales, muchas clínicas de vigilancia del cáncer de alto riesgo adoptan un programa de mamografías anuales y resonancias magnéticas de mama anuales, alternando cada 6 meses en mujeres mayores de 30 años. En mujeres con riesgo elevado menores de 30 años, La mamografía anual no se realiza de forma rutinaria. El cronograma de reembolso del seguro de salud

también se adhiere estrictamente a un intervalo de 12 meses o más para cada imagen de detección. Cuando se inicia por primera vez un examen de mama avanzado para una persona que acaba de dar positivo en una PV de alto riesgo de la línea germinal, algunos proveedores intentan cumplir con el cronograma mencionado anteriormente, comienzan con una mamografía inicial o continúan con la mamografía anual, seguida de una resonancia magnética de mama 6 meses después de la prueba. mamografía más reciente. Las mujeres portadoras de mutación *BRCA1* y *BRCA2* comienzan la detección a los 25 años y ninguna mujer se somete a mastectomía preventiva, salpingo-ooforectomía o quimioprevención [9 , 10]. Sin embargo, la superioridad de tal práctica no ha sido probada en la vida real. Muchas mujeres descubrieron su estado genético de alto riesgo a una edad mucho más tardía que la recomendada para comenzar la prueba de detección mediante resonancia magnética [11]. Por ejemplo, para las portadoras de *BRCA1* PV, se recomienda que la primera resonancia magnética de mama de detección comience a los 25 años. Independientemente de la edad para iniciar la detección, algunos proveedores eligen comenzar la mamografía seguida de una resonancia magnética 6 meses después.

Se sabe que al menos nueve genes están asociados con un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama a lo largo de la vida en las mujeres:

ATM, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* y *TP53*. Los portadores de *NF1* PV también se consideran de mayor riesgo entre los 30 y los 50 años. Se recomienda la detección anual con mamografía y resonancia magnética para estos pacientes [11]. La clínica GeneHome (GH) de Moffitt Cancer Center (MCC) funciona como un "hogar" para llevar a cabo la vigilancia, el asesoramiento, la educación y la coordinación de la atención de las personas que portan PV genéticas de línea germinal con predisposición al cáncer. Los individuos que dieron positivo para una PV (variante patógena) o LPV (variante patógena probable) en un amplio espectro de genes de predisposición al cáncer fueron remitidos a GH por proveedores dentro de la institución o de la comunidad, incluidos asesores genéticos, proveedores de atención primaria, oncólogos médicos, cirujanos oncológicos y muchos otros especialistas.

Dada la superioridad de la RM, sospechamos que posponer la RM 6 meses más tarde puede retrasar el diagnóstico de cáncer de mama indetectable por mamografía. Para investigar, llevamos a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todas las mujeres que visitaron la clínica de vigilancia de alto riesgo de MCC GH para la detección. Registramos la edad, el tipo de PV genéticas, la historia previa de cáncer, el momento de las imágenes de detección y el momento del diagnóstico de cáncer.

2. Materiales y métodos

El programa de detección y vigilancia en GH sigue las pautas publicadas por National Comprehensive Cancer Network (NCCN): se realizaron mamografías de detección y resonancias magnéticas de mama anuales para individuos que portan PV o LPV en genes que confieren alto riesgo

(*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* y *TP53*) o riesgo moderado-alto (*ATM* y *CHEK2*) de cáncer de mama. Por ejemplo, para mujeres portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* PV, resonancia magnética de mama bilateral anual (B/L) comenzó a los 25 años hasta los 30 años, luego se agregó la mamografía de detección B/L anual, alternando o junto con la resonancia magnética anual. Para las portadoras con PV *TP53*, la resonancia magnética anual comenzó a los 20 años hasta los 30 años, luego se agregó la mamografía anual, alternando o junto con la resonancia magnética. Para los portadores con *PTEN*, *PALB2* y *CDH1* PV, la mamografía anual y la resonancia magnética comenzaron a los 30 años. Para los portadores con *ATM* y *CHEK2* PV, ambas imágenes comenzaron a los 40 años o antes si así lo indica el historial familiar

(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (consultado el 1 de noviembre de 2021) [11] Para portadores con *NF1* PV, ambas imágenes comenzaron a los 30 años. A los 50 años, se continuó con la mamografía anual, pero ya no se realizó la resonancia magnética. La clínica de GH coordina y se adapta a los deseos de los pacientes de que las imágenes se realicen en un centro de diagnóstico por imágenes preferido, en visitas separadas o en la misma visita. Según el costo o la conveniencia, los pacientes pueden optar por realizar las imágenes en el centro oncológico o en un centro de diagnóstico en la comunidad.

Para las mujeres sin un riesgo de mama conferido por PV genético, se evaluó el riesgo de por vida en el momento de la visita inicial en GH, utilizando la Herramienta de evaluación de riesgo de cáncer de mama modelo Tyrer-Cuzick (TC) en línea (versión 8.0) de International Breast Cancer Estudio de Intervención (IBIS) (<https://ibis.ikonopedia.com/>, consultado el 1 de noviembre de 2021) [12]. Siguiendo las pautas de la NCCN, se

realizaron mamografías de detección y resonancias magnéticas de las mamas en mujeres cuyo riesgo de cáncer de mama durante toda su vida era del 20 % o más, incluso si no se sabe que los PV genéticos que portan aumenten significativamente el riesgo de cáncer de mama para justificar la resonancia magnética [8 , 12 , 13]. Se eligió el modelo Tyrer-Cuzick porque está diseñado para estimar el riesgo de cáncer de mama en función de los antecedentes familiares de tres generaciones además de las características personales. La historia familiar de tres generaciones se obtiene de forma rutinaria para todos los pacientes con GH [14].

Se realizó una revisión de expedientes de los pacientes que asistieron a exámenes de detección y vigilancia en la clínica MCC GH en un período de 48 meses desde marzo de 2017 hasta febrero de 2021.

3. Resultados

En este informe, se analizaron dos grupos de pacientes más representativos, mujeres portadoras del grupo del gen del cáncer de mama (*ATM* , *BRCA1* , *BRCA2* , *CHEK2* , *CDH1* , *PALB2* , *PTEN* y *TP53*) y mujeres portadoras del grupo del gen de la reparación de errores de emparejamiento (MMR) (*MLH1* , *MSH2* , *MSH6* , *PMS2* y eliminación de *EPCAM*). Entre todas las personas atendidas en GH, 441 mujeres son portadoras de al menos un PV en los ocho genes asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama (ninguna mujer es portadora de *STK11* PV en este grupo; mujeres con neurofibromatosis tipo 1 se analiza por separado), 26 mujeres portadoras de PV en más de un gen se clasificaron en el gen con el mayor riesgo de mama, por ejemplo, una mujer con PV en *BRCA2* y *CHEK2* se contó en *BRCA2* , una mujer con PV en *ATM* y *PMS2* se contó bajo *ATM* ([Tabla 1](#)). Entre todas, el 45,8% (202/441) de mujeres tienen diagnóstico previo de cáncer de mama, el 33,8% (149/441) de mujeres se sometieron a mastectomía bilateral (B/L) (se incluyeron mastectomía profiláctica y terapéutica), el 85,2% (127/149) de las cuales tenían cáncer de mama, el 66,2% (292/441) mujeres tenían ambas o una mama remanente, el 25,7% (75/292) de las cuales tienen antecedentes de cáncer de mama (por las que se sometieron a lumpectomía o mastectomía unilateral) ([Tabla 2](#)). Noventa y cuatro mujeres son portadoras de una PV en cinco genes asociados con el síndrome de MMR Lynch ([Tabla 3](#)), el 21,3% (20/94) tienen antecedentes de cáncer de mama, el 9,6% (9/94) se sometieron a mastectomía B/L, el 100% de las cuales (9/9) tenían cáncer de mama, 90,4% (85/94) tenían ambas o una mama remanente, 12,9% (11/85) tenían cáncer de mama ([Tabla 4](#)).

Tabla 1. Mujeres portadoras de PV en genes de riesgo de cáncer de mama.

genes	norte =	%
Cajero automático	48	11%
<i>BRCA1</i>	116	26%
<i>BRCA2</i>	136	31%
<i>CDH1</i>	7	2%
<i>CHEK2</i>	67	15%
<i>PALB2</i>	31	7%
<i>PTEN</i>	9	2%
<i>TP53</i>	24	5%
<i>BRCA1</i> + <i>BRCA2</i> ^a -	1	
<i>BRCA2</i> + <i>PTEN</i> ^b -	1	
Cajero automático + <i>CHEK2</i> ^c	1	
^d totales	441	100%

^{a,b,c} Mujeres portadoras de PV en más de un gen. ^d Veinte mujeres portadoras de PV en más de un gen se clasificaron bajo el gen con mayor riesgo de mama.

Ver tabla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947675/table/curroncol-29-00171-t001/?report=objectonly>

Tabla 2. Antecedentes de cáncer de mama y mastectomía en mujeres portadoras de PV en ocho genes de cáncer de mama.

	norte =	%
Cáncer de mama y mastectomía B/L	127	29%
Sin cáncer de mama y mastectomía B/L	22	5%
Cáncer de mama	75	17%
Sin cáncer de mama	217	49%
Total	441	100%

Ver tabla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947675/table/curroncol-29-00171-t002/?report=objectonly>

Tabla 3. Mujeres portadoras de PV en los genes del síndrome de Lynch MMR.

genes	norte =	%
<i>MLH1</i>	13	14%
<i>MSH2</i>	26	28%
<i>MSH6</i>	20	21%
<i>PMS2</i>	34	36%
Eliminación de <i>EPCAM</i>	1	1%
Total	94	100%

Ver tabla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947675/table/curroncol-29-00171-t003/?report=objectonly>

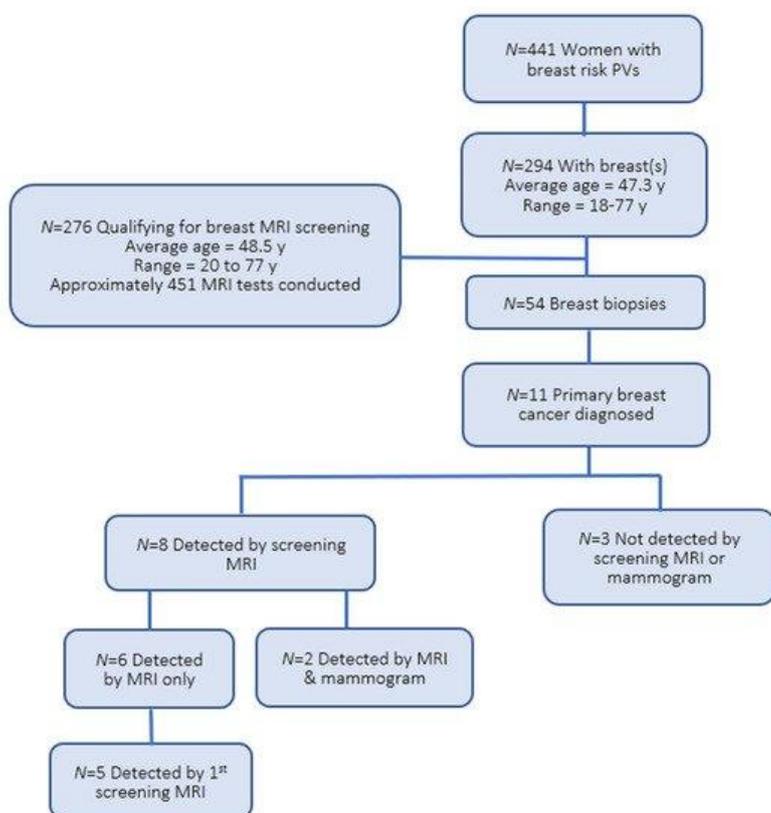
Tabla 4. Antecedentes de cáncer de mama y mastectomía en mujeres portadoras de PV en los genes del síndrome de Lynch

	norte =	%
Cáncer de mama y mastectomía B/L	9	9%
Sin cáncer de mama y mastectomía B/L	0	0%
Cáncer de mama	11	12%
Sin cáncer de mama	74	79%
Total	94	100%

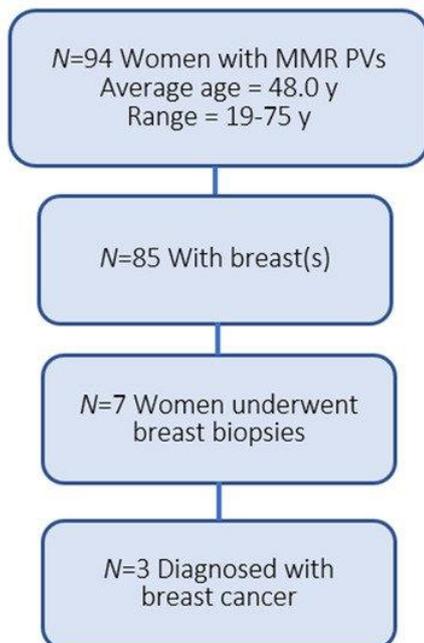
Ver tabla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947675/table/curroncol-29-00171-t004/?report=objectonly>

Se analizaron los antecedentes médicos recopilados durante las visitas a la clínica (**Esquema 1** y **Esquema 2**). Entre 3-2017 y 2-2021, hubo 294 mujeres portadoras de PV de riesgo mamario (edad promedio en la visita inicial de GH = 47,3 años, rango = 18–77 años), incluidas mujeres que no calificaron para la detección de alto riesgo debido a su edad. Se realizaron resonancias magnéticas de las mamas a 276 mujeres en el grupo de riesgo de mamas que estaban calificadas para la detección mediante resonancia magnética en función de su edad, el tipo de PV genético y las mamas restantes (edad promedio en la visita inicial de GH = 48,5 años, rango = 20 a 77 años) . Las resonancias magnéticas incluyeron tres categorías: resonancia magnética de detección para mujeres de alto riesgo sin síntomas, resonancia magnética de diagnóstico para mamas con lesiones sospechosas y resonancia magnética de vigilancia para mujeres con antecedentes de lumpectomía por cáncer de mama. Estas mujeres también recibieron tomosíntesis mamaria digital y ecografía mamaria dirigida cuando estaba indicado. Todas las mujeres tenían ambas mamas o una mama restante después de la mastectomía unilateral, el 27,2% (75/276) de ellas han tenido al menos un diagnóstico de cáncer de mama. La edad para comenzar la detección de alto riesgo se basó en el tipo de genes descritos en las pautas de NCCN. El diagnóstico por imágenes se prescribió en base a imágenes de detección anormales o examen físico. En el siguiente (segundo) año, aproximadamente el 62% de los nuevos pacientes regresaron a la clínica para la detección de alto riesgo. En el 3er año, 71% a 77% de los pacientes que se presentaron en el 2º año regresaron a la clínica. Se realizaron unas 456 resonancias magnéticas de mama en 48 meses, un promedio de 1,6 pruebas

(rango = 1 a 5 testículos) por persona. Cincuenta y cuatro mujeres con PV de riesgo mamario se sometieron a una biopsia de mama provocada por imágenes mamarias sospechosas, incluidas resonancias magnéticas, mamografías y/o ecografías, 10 se sometieron a biopsia dos veces, tres se sometieron a biopsia tres veces. Se encontró cáncer de mama primario en 11 mujeres que portan PV de riesgo mamario ([Tabla 5](#)) ([Esquema 1](#) uno no se examinó pero se encontró incidentalmente durante el intercambio de implantes (caso 11: este caso puede considerarse cáncer de mama primario porque el cáncer de mama anterior se determinó como CDIS y se realizó una mastectomía B/L poco después del diagnóstico de CDIS). En total, la resonancia magnética de mama tuvo una tasa de detección estimada del 1,75 % (8/456, equivalente a 18 por cada 1000 pruebas de resonancia magnética) para el tumor primario en esta cohorte de mujeres ([Tabla 5](#)). Cinco casos fueron detectados por su primera resonancia magnética de mama de detección, cuatro de los cinco fueron detectados dentro del primer mes desde la presentación inicial en la clínica GH para detección de alto riesgo. En el momento de la detección del cáncer, cuatro mujeres tenían al menos 10 años más de la edad recomendada para comenzar a realizar pruebas de detección mediante resonancia magnética en función de los PV genéticos que portan. El cáncer de mama invasivo de una portadora de *BRCA1* PV fue diagnosticado a los 27 años, 2 años más que la edad recomendada para comenzar la prueba de detección (25 años).



Esquema 1. El cribado y diagnóstico del cáncer de mama en mujeres con mayor riesgo genético de cáncer de mama seguido en GH.



Esquema 2. El cribado y diagnóstico del cáncer de mama en mujeres con riesgo de síndrome de Lynch del gen MMR seguido en GH.

Tabla 5. Lesiones mamarias malignas y premalignas descubiertas durante el seguimiento de GeneHome.

IDENTIFICACIÓN	Edad al diagnóstico	Cáncer Tipo (Etapa)	Método de detección	PV de línea germinal	Antecedentes de cáncer anteriores (edad) y cirugía (edad)	Tiempo desde la visita inicial de GH/Hx de imágenes mamarias
1	54	CDIS, TisN0	Resonancia magnética de detección, realce sin masa.	<i>BRCA1</i>	Ninguna	<1 mes; detectada por la 1.ª resonancia magnética de detección. MA (BI-RADS 1) Hace 10 meses.
2	58	CDI, T1aN0	RM de cribado, masa ovalada.	<i>Cajero automático</i>	Cáncer de tiroides (47 años), papilar invasivo, más tipo folicular mínimamente invasivo; dermatofibroma/dermatofibrosarcoma protuberans (55 años); tiroidectomía total (47 años)	<1 mes; detectada por la 1.ª resonancia magnética de detección. MA (BI-RADS 0) Hace 11 meses, la asimetría nodular del seno izquierdo condujo a una ecografía: quistes complejos que necesitan un seguimiento de intervalo corto.
3	43	CDI, T3N0	Resonancia magnética de detección, realce sin masa.	<i>CDH1</i>	cáncer de cuello uterino (28 años); histerectomía (36 años)	1 mes; detectada por la 1.ª resonancia magnética de detección. MA (BI-RADS 3) Hace 3 semanas.
4	61	CDIS, microinvasivo	Resonancia magnética de detección, realce sin masa.	<i>BRCA1</i>	Carcinoma cutáneo múltiple de células basales y carcinoma de células escamosas.	11 meses; detectado por la primera resonancia magnética de mama de detección a los 61 años; screening MA (BI-RADS 2) hace 5 meses.
5	34	IDC, pT1bN0M0	RM de detección; masa ovalada.	<i>TP53</i> VUS un	Ninguna.	2,5 años; detectado por resonancia magnética de detección; MA (BI-RADS 2) hace 5 meses; RM (BI-RADS 1) Hace 12 meses.
6	66	IMC, pT1aN0M0	RM de detección; masa irregular.	<i>BRCA1</i>	TLH/BSO (66 años).	1,5 años; detectado por resonancia magnética de detección; MA (BI-RADS 1) Hace 10 meses; RM (BI-RADS 1) Hace 16 meses.

							16 meses.
7	27	CDI, pT1aN0M0	MRI de detección y MA 3D; realce sin masa en la RM, masa hipocoica irregular con vascularización interna en la MA.	<i>BRCA1</i>	Ninguna	<1 mes; detectado por la 1.ª exploración MRI y la 1.ª exploración 3D MA al mismo tiempo.	
8	41	IMC (Lt, T1cN1(m)); CDIS (Rt, pTisN0)	Nódulos palpables a la derecha; Se identificaron lesiones bilaterales multifocales mediante tomosíntesis diagnóstica MA, resonancia magnética y ecografía.	<i>PTEN</i>	Gangliocitoma displásico de cerebelo, resección s/p (edad 40); coto.	Masas palpadas por examen físico en la visita inicial de GH; detectable por MA de diagnóstico; sin estudios de imagen previos.	
9	58	CDIS	Hallazgo incidental en mama derecha durante mastectomía B/L de reducción de riesgo.	<i>BRCA2</i>	IDC de mama izquierda localmente invasivo (42 años); Reducción mamaria B/L (38 años)	1 mes; revelado por mastectomía; Resonancia magnética mamaria benigna hace 2 meses.	
10	29	Cáncer de mama metastásico en ganglio linfático axilar Rt	Hallazgo incidental: la vigilancia mediante PET/TC para ganglio mamario izquierdo con IDC positivo encontró ganglio linfático ávido de FDG en la axila derecha (posiblemente se trate de un segundo cáncer primario).	<i>BRCA1</i>	IDC de mama izquierda, ganglio positivo (izquierda) cT3cN1M0 (28 años).	9 meses; lesión metastásica en NL detectada por PET/TC 7 meses después de resultado negativo en RM de mama hace 9 meses y MA hace 1 mes. No se encontró mama primaria a la derecha. lado	
11	38	Posible segundo IDC primario, T1N0M0	Hallazgo incidental en la cápsula del implante al someterse a un cambio de implantes.	<i>TP53, BRIP1</i>	CDIS identificado incidentalmente (35 años) durante la cirugía de reducción mamaria (35 años); s/p mastectomía bilateral a los 35 años.	3,5 años	
12	55	Cáncer de mama metastásico local	Cambio de piel autoinformado.	<i>BRCA2</i>	Cáncer de mama, 1.º primario (37 años); recurrencia local (42 años); mastectomía B/L (42 años); TLH/BSO (45 años).	9 meses; cambio de piel autoinformado.	
13	45	Cáncer de mama recurrente (Lt), ganglio positivo IDC	Nódulo palpado por el proveedor en el montículo mamario izquierdo reconstruido.	<i>BRCA2</i>	DCIS de mama, 2 loci microinvasivo (Lt, 39 años), mastectomía B/L (40 años); BSO (41 años)	9 meses; palpado 5 años después de la mastectomía y reconstrucción.	
14	44	Cáncer de mama recurrente (Lt)	Nódulo palpado por el proveedor en el montículo mamario izquierdo reconstruido.	<i>CHEK2^b</i>	IDC de mama (pT1cpN1a, izquierda, 39 años); B/L mastectomía (39 años) tiroides papilar ca (1 cm) en estroma ovárico sin lesión en glándula tiroides (T1N0M0, 41 años); USO (41 años)	24 meses; palpado 2 años después de mastectomía hace 2 años y reemplazo de implantes hace 3 meses.	
15	54	IDC	Cribado 3D MA; asimetría estructural.	<i>MSH6</i>	Carcinoma basocelular cutáneo en piel, TLH/BSO (52 años)	12 meses; MA benigno hace 18 meses.	
dieciséis	46	CDIS, TisN0,	Screening 3D MA, calcificaciones.	<i>PMS2</i>	Cáncer de tiroides (43 años), tipo papilar; melanoma in situ en cuero cabelludo (44 años); tiroidectomía total (43 años); histerectomía (39 años)	10 meses; MA anual previamente benigna.	
17	54	CDI, cT1cN0M0	Masa autopalpada.	Eliminación de <i>EPCAM</i>	Cáncer de colon (45 años); colectomía; histerectomía (40 años); BSO (45 años)	Autopalpado antes de la visita inicial de GH; MA anual previamente benigna.	

MRI: imagen por resonancia magnética; MA: Mamografía; US: ultrasonido; PET/CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; CDIS: carcinoma ductal in situ; CDI: carcinoma ductal invasivo; CLI: carcinoma lobulillar invasivo; CMI: carcinoma mamario invasivo; ADH: hiperplasia ductal típica; ALH: hiperplasia lobulillar atípica; NL: ganglio linfático; Lt: izquierda; Rt: correcto. HTL: histerectomía laparoscópica total; BSO: salpingo-ooforectomía bilateral; USO: salpingooforectomía unilateral; Mastectomía B/L: mastectomía bilateral. ^a una variante de *TP53* de significado incierto (VUS), altamente sospechosa de patogenicidad (esta variante rastrea cáncer en seis individuos y tres generaciones en esta familia). ^b Este *CHEK2*c.470T > C (p.Ile157Thr) es una variante común que se cree que tiene un menor riesgo de penetración del cáncer que la mutación clásica de *CHEK2*.

Ver tabla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947675/table/curroncol-29-00171-t005/?report=objectonly>

Tres cánceres de mama recurrentes/metastásicos adicionales fueron palpados en este período de tiempo por la paciente o por el proveedor de atención, lo que representó el 1,5 % (3/202) de las mujeres con riesgo de mama que habían tenido un diagnóstico previo de cáncer de mama ([Tabla 5](#)).

Se realizó un seguimiento de las mujeres portadoras de PV del síndrome de Lynch (edad promedio = 48,0 años, rango = 19–75 años) y el riesgo de mama de la mayoría de ellas no era lo suficientemente alto como para justificar una resonancia magnética. Su riesgo se estimó con base en el modelo Tyrer-Cuzick utilizando antecedentes personales y familiares. El noventa por ciento (85/94) tenía ambos senos o un seno restante. Siete se sometieron a biopsia de mama después de pruebas de detección anormales en este período de tiempo, tres cánceres de mama primarios se descubrieron mediante mamografía de rutina (3/85, 3,5 %) ([Tabla 5](#)) ([Esquema 2](#)). La edad promedio al diagnóstico fue de 51,3 años (Edad mediana = 54 años). Ninguna de las tres mujeres tenía un diagnóstico previo de cáncer de mama y ninguna de ellas había aumentado significativamente el riesgo de cáncer de mama según el modelo de Tyrer-Cuzick.

En el grupo con PV de riesgo de mama (incluidas las mujeres que no calificaron para la detección de alto riesgo debido a su edad) (edad promedio = 47,3 años, rango = 18–77 años), la tasa de cáncer de mama fue similar al grupo con síndrome de Lynch, 3,4 % (10/294). Sin embargo, la edad promedio en el momento del diagnóstico en el grupo de PV de mama fue más joven, 46,2 años (edad media = 43 años). Además, tres de las mujeres en el grupo PV de riesgo de mama tenían un diagnóstico previo de cáncer de mama primario (a los 42, 28 y 35 años, respectivamente, [Tabla 5](#)), una tenía un cáncer de mama primario bilateral sincrónico diagnosticado a los 41 años. Debido al pequeño tamaño de la muestra y al tiempo de seguimiento limitado, no se realizó una comparación estadística en el informe.

En la clínica de GH, 50 mujeres tienen diagnóstico de NF1 (edad promedio = 40,9 años), de las cuales 6 (12%) han tenido diagnóstico previo de cáncer de mama, siete se sometieron a biopsia de mama, no se detectó cáncer de mama en este período. Nueve mujeres adicionales que portan otras mutaciones genéticas se sometieron a una biopsia de mama. No se detectó cáncer de mama en este período.

4. Discusión

Las variantes patogénicas genéticas (PV) de la línea germinal en los genes de predisposición al cáncer hereditario son responsables del 5% al 10% de los cánceres de mama diagnosticados. Los PV en *BRCA1* y *BRCA2* poseen un riesgo de 50% a 80% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida [[15](#)]. Varios otros genes de alto riesgo son responsables del riesgo de por vida de más del 40 %: hasta el 85 % para *TP53*, el 58 % para *PALB2*, el 85 % para *PTEN* y el 42 % para *CDH1* [[16](#), [17](#), [18](#), [19](#)]. Basado en datos de *BRCA1* y *BRCA2* portadoras de PV, se acepta que las mujeres portadoras de estos cambios genéticos de alto riesgo se beneficiarán de la mastectomía bilateral preventiva, aunque no hay datos específicos generados directamente de las portadoras de PV *TP53*, *PALB2*, *PTEN* o *CDH1* [[20](#)]. También se sabe que los portadores de PV *BRCA1* y *BRCA2* tienen un riesgo excesivo de desarrollar cáncer contralateral 20 años después de su diagnóstico inicial de cáncer [[21](#)]. El riesgo acumulado para la mama contralateral puede llegar al 40 % [[15](#)]. Después de la aparición de un cáncer de mama unilateral, la mastectomía de reducción de riesgo contralateral también reduce la incidencia de cáncer de la mama opuesta; sin embargo, no hay evidencia suficiente para sugerir un beneficio de supervivencia. Por diversas razones, muchas mujeres de alto riesgo rechazan la mastectomía preventiva y continúan con el cribado de mamas de alto riesgo [[22](#)]. Los PV de *ATM* y *CHEK2* confieren más del 30% de riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida, pero más bajos que los de *BRCA1* y *BRCA2*, por lo que se consideran de riesgo moderado a alto. Por lo tanto, la mastectomía de reducción de riesgo generalmente no se recomienda para portadoras de *ATM* y *CHEK2* PV [[23](#)]. La resonancia magnética de mama ha sido aceptada como la modalidad de detección para mujeres con más del 20% de riesgo de por vida [[24](#)]. Este estudio investigó el cribado mediante resonancia magnética y la detección del cáncer de mama en una cohorte de mujeres portadoras de PV genéticas de riesgo alto y moderado.

La resonancia magnética de mama tiene una tasa de detección estimada del 1,75% (8/456, equivalente a 18 por 1000 pruebas de resonancia magnética) para el tumor primario en este grupo de mujeres portadoras de PV genéticas que confieren un riesgo moderado o alto de cáncer de mama. Al desglosarse en los grupos de riesgo alto y riesgo moderado, la tasa estimada fue de 2,28 % (23 por 1000 MRI) para el grupo *BRCA1* y *BRCA2*, 2,98 % (30 por 1000 MRI) para el grupo de alto riesgo (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*), y 0,83 % (8 por 1000 MRI) para el grupo de riesgo moderado (*ATM*, *CHEK2*, *NF1*). Estas tasas de detección son comparables a estudios publicados previamente [[25](#), [26](#), [27](#)].

Con base en la experiencia de esta clínica, hemos observado que la mayoría de las personas recientemente dieron positivo en una prueba genética de riesgo de cáncer de mama y recién comenzaron a realizar exámenes de detección de mama avanzados mediante resonancia magnética a una edad que superó con creces la edad recomendada para comenzar con la resonancia magnética. Para el grupo de alto riesgo, la edad promedio que se presentó inicialmente en la clínica de GH fue de 48 años (aproximadamente el 23% tenía menos de 35 años, el 44% tenía entre 35 y 55 años, el 33% tenía más de 55 años). A la mayoría de ellos (aproximadamente el 90 %) se les descubrió recientemente que eran portadores de mutaciones o tomaron la decisión de comenzar la detección de alto riesgo en el último año.

Además, varios casos de cáncer de mama (cuatro de cada cinco) fueron diagnosticados mediante su primera resonancia magnética de mama de detección dentro del primer mes de su visita clínica inicial, y tres de los cuatro tumores ya se encontraban en una etapa localmente avanzada. Además, estos cánceres no fueron detectados por una mamografía concurrente o anterior dentro del año anterior a la resonancia magnética. Este hallazgo advirtió la práctica de que algunos proveedores retrasan la primera resonancia magnética de mama con el fin de mantener un

intervalo de 6 meses entre una mamografía y una resonancia magnética de mama. La resonancia magnética de mama tiene una ventaja absoluta de detección de cáncer de mama sobre la mamografía. Debe iniciarse como la primera modalidad de tamizaje cuando se descubre que una mujer tiene una VP de riesgo mamario y ha superado la edad recomendada para comenzar el tamizaje de alto riesgo.

Incluso con exámenes de detección avanzados y oportunos, observamos que aún se puede pasar por alto el cáncer de mama, lo que subraya el papel de la mastectomía de reducción de riesgo para portadoras de PV de alto riesgo que ha estado disponible como atención estándar para personas con PV en BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, *PTEN* y *TP53* (caso 8, 9; [Tabla 5](#)) [11]. Por ejemplo, un foco diminuto de DCIS (caso 8) fue descubierto por mastectomía preventiva 2 meses después de una resonancia magnética de mama no reveladora. En otro ejemplo (caso 9), cuando esta mujer estaba en tratamiento por un cáncer de mama izquierdo, se descubrió incidentalmente un cáncer de mama metastásico en el ganglio linfático de la axila derecha mediante PET/CT 7 meses después de una resonancia magnética de mama no reveladora de la mama derecha. . No se encontró sitio primario en el seno derecho por mastectomía después de la quimioterapia neoadyuvante. Esta lesión metastásica en el ganglio linfático podría provenir de una lesión primaria no detectable en la mama derecha antes de la quimioterapia neoadyuvante, o de la lesión primaria de la mama contralateral.

En tres mujeres que habían tenido cáncer de mama unilateral y se sometieron a mastectomía B/L, el examen de palpación mamaria identificó cáncer recurrente en las mamas reconstruidas (caso 11, 12 y 13).

Para las personas cuyos PV genéticos no aumentan significativamente el riesgo de mama, es igualmente importante garantizar el cumplimiento de las pruebas de detección de rutina recomendadas para la población general, incluida la mamografía de detección. Tres ejemplos de este tipo de cáncer se detectaron mediante mamografía de detección en los casos 14, 15 y 16. Al atender a esta población de alto riesgo, hemos notado que es bastante común que los pacientes descuiden las pruebas de detección de cáncer de rutina. La infrautilización del cribado mamario no es exclusiva de esta población. Según las estadísticas de salud de los Estados Unidos de 2017, solo el 67 % de las mujeres de 50 años o más se realizaron una mamografía en los últimos 2 años [28].

Muchas personas con riesgo genético de múltiples tipos de cáncer o que han tenido antecedentes personales o familiares de múltiples tipos de cáncer, a menudo se sienten abrumadas emocional, física y financieramente. A menudo experimentan fatiga de detección. Muchos se enfocan en el tipo de cáncer que perciben como el más peligroso, mientras descuidan la detección de otros tipos que perciben como menos importantes. Por ejemplo, las mujeres portadoras de PV del gen MMR pueden descuidar las pruebas de detección de cáncer de mama de rutina porque no se ha visto en sus familiares o no figura como un riesgo mayor.

Cuando se atiende a personas con predisposición genética al cáncer, es beneficioso tener un enfoque holístico para considerar al individuo como un todo. Además de los PV de riesgo genético, debemos considerar el riesgo de todos los órganos, las exposiciones ambientales, los antecedentes familiares y cualquier historial personal relacionado con el cáncer, como la histología, el estadio, el tipo de tratamiento y el estado de remisión.

5. Conclusiones

Las mujeres con predisposición genética de alto riesgo al cáncer de mama a menudo se dan cuenta del riesgo a una edad mucho mayor que la edad recomendada para comenzar la detección mejorada con resonancia magnética. Para las mujeres portadoras de variantes genéticas de alto riesgo, es probable que sea beneficioso comenzar con una RMN de mama inmediatamente después del descubrimiento de un alto riesgo genético, en lugar de comenzar con una mamografía, seguida de una RMN 6 meses después. Además, a pesar de las pruebas de detección exhaustivas que utilizan resonancias magnéticas, se pasaron por alto algunos cánceres de mama en etapa temprana, lo que destaca las recomendaciones de someterse a una mastectomía de reducción de riesgo para mujeres con VP de alto riesgo.

Traducción y adaptación: Dr. José María Mariconde

Fuente: <https://www.mdpi.com/1718-7729/29/3/171/htm>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947675/>

Contribuciones de autor

Conceptualización: XW y BLN; metodología: XW; análisis de datos: XW; recursos: XW y MDC; curación de datos: XW y MDC; redacción—preparación del borrador original: XW, MCL y BLN; redacción—revisión y edición: XW, MDC, MCL y BLN; supervisión: XW; administración del proyecto: XW Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Fondos

Esta investigación no recibió financiación externa.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de Moffitt Cancer Center (código de protocolo MCC n.º 19822, fecha inicial de aprobación 12-2018).

Declaración de consentimiento informado

Se renunció al consentimiento informado del paciente debido a la naturaleza del protocolo como una revisión retrospectiva de expedientes.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos presentados en este estudio están disponibles del autor correspondiente a pedido.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Heemskerk-Gerritsen, B.A.M.; Menke-Pluijmers, M.B.E.; Jager, A.; Tilanus-Linthorst, M.M.A.; Koppert, L.B.; Obdeijn, I.M.A.; van Deurzen, C.H.M.; Collée, J.M.; Seynaeve, C.; Hoening, M.J. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective analysis. *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, 2029–2035. [
2. Brekelmans, C.T.; Seynaeve, C.; Bartels, C.C.; Tilanus-Linthorst, M.M.; Meijers-Heijboer, E.J.; Crepin, C.M.; van Geel, A.A.; Menke, M.; Verhoog, L.C.; van den Ouweland, A.; et al. Rotterdam Committee for Medical and Genetic Counseling, Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 924–930.
3. Garcia-Etienne, C.A.; Tomatis, M.; Heil, J.; Friedrichs, K.; Kreienberg, R.; Denk, A.; Kiechle, M.; Lorenz-Salehi, F.; Kimmig, R.; Emons, G.; et al. Mastectomy trends for early-stage breast cancer: A report from the EUSOMA multi-institutional European database. *Eur. J. Cancer* **2012**, *48*, 1947–1956.
4. Kriege, M.; Brekelmans, C.T.M.; Boetes, C.; Besnard, P.E.; Zonderland, H.M.; Obdeijn, I.M.; Manoliu, R.A.; Kok, T.; Peterse, H.; Tilanus-Linthorst, M.M.A.; et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 427–437.
5. Partridge, A.H.; Pagani, O.; Abulkhair, O.; Aebi, S.; Amant, F.; Azim, H.A., Jr.; Costa, A.; Delaloge, S.; Freilich, G.; Gentilini, O.D.; et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* **2014**, *23*, 209–220. [
6. Kotsopoulos, J. BRCA Mutations and Breast Cancer Prevention. *Cancers* **2018**, *10*, 524.
7. Phi, X.-A.; Houssami, N.; Hoening, M.J.; Riedl, C.C.; Leach, M.O.; Sardanelli, F.; Warner, E.; Trop, I.; Saadatmand, S.; Tilanus-Linthorst, M.M.; et al. Accuracy of screening women at familial risk of breast cancer without a known gene mutation: Individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **2017**, *85*, 31–38.
8. Saadatmand, S.; Geuzinge, H.A.; Rutgers, E.J.T.; Mann, R.M.; de Roy van Zuidewijn, D.B.W.; Zonderland, H.M.; Tollenaar, R.; Lobbes, M.B.I.; Ausems, M.; van 't Riet, M.; et al. MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsc): A multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, 1136–1147.
9. Ms, J.E.C.C.; Lee, J.M.; Mba, M.E.G.; Kong, C.Y.; Lowry, K.P.; Halpern, E.F.; McMahon, P.M.; Ryan, P.D.; Gazelle, G.S. Cost-effectiveness of alternating magnetic resonance imaging and digital mammography screening in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Cancer* **2013**, *119*, 1266–1276.
10. Lowry, K.P.; Lee, J.M.; Kong, C.Y.; McMahon, P.M.; Gilmore, M.E.; Cott Chubiz, J.E.; Pisano, E.D.; Gatsonis, C.; Ryan, P.D.; Ozanne, E.M.; et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: A comparative effectiveness analysis. *Cancer* **2012**, *118*, 2021–2030.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (accessed on 1 November 2021).
12. Tyrer-Cuzick (TC) Model Breast Cancer Risk Evaluation Tool (Version 8.0) by International Breast Cancer Intervention Study. Available online: <https://ibis.ikonopedia.com/> (accessed on 1 November 2021).
13. Saslow, D.; Boetes, C.; Burke, W.; Harms, S.; Leach, M.O.; Lehman, C.D.; Morris, E.; Pisano, E.; Schnall, M.; Sener, S.; et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J. Clin.* **2007**, *57*, 75–89.
14. Amir, E.; Evans, D.G.; Shenton, A.; Laloo, F.; Moran, A.; Boggis, C.; Wilson, M.; Howell, A. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J. Med. Genet.* **2003**, *40*, 807–814.

15. Kuchenbaecker, K.B.; Hopper, J.L.; Barnes, D.R.; Phillips, K.A.; Mooij, T.M.; Roos-Blom, M.J.; Jervis, S.; van Leeuwen, F.E.; Milne, R.L.; Andrieu, N.; et al. BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium: Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* **2017**, *317*, 2402–2416.
16. Mai, P.L.; Best, A.F.; Peters, J.A.; DeCastro, R.M.; Khincha, P.P.; Loud, J.T.; Bremer, R.C.; Rosenberg, P.S.; Savage, S.A. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* **2016**, *122*, 3673–3681.
17. Hansford, S.; Kaurah, P.; Li-Chang, H.; Woo, M.; Senz, J.; Pinheiro, H.; Schrader, K.A.; Schaeffer, D.F.; Shumansky, K.; Zogopoulos, G.; et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol.* **2015**, *1*, 23–32.
18. Antoniou, A.C.; Casadei, S.; Heikkinen, T.; Barrowdale, D.; Pylkäs, K.; Roberts, J.; Lee, A.; Subramanian, D.; De Leeneer, K.; Fostira, F.; et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 497–506.
19. Tan, M.-H.; Mester, J.L.; Ngeow, J.; Rybicki, L.A.; Orloff, M.S.; Eng, C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 400–407.
20. Carbine, N.E.; Lostumbo, L.; Wallace, J.; Ko, H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *2019*, CD002748.
21. Johns, D.; Agarwal, J.; Anderson, L.; Ying, J.; Kohlmann, W. Breast Cancer Risk Reduction Decisions of the BRCA-Positive Patient: An Observational Study at a Single Institution. *J. Women's Health* **2017**, *26*, 702–706.
22. Wei, G.; Kumar, A.; Lee, M.C.; Wang, X. Influential Factors on Risk-reduction Mastectomy in a High-risk Breast Cancer Population With Genetic Predispositions. *Clin. Breast Cancer* **2021**, *21*, e427–e433.
23. Gallagher, S.; Hughes, E.; Kurian, A.W.; Domchek, S.M.; Garber, J.; Probst, B.; Morris, B.; Tshiaba, P.; Meek, S.; Rosenthal, E.; et al. Comprehensive Breast Cancer Risk Assessment for CHEK2 and ATM Pathogenic Variant Carriers Incorporating a Polygenic Risk Score and the Tyrer-Cuzick Model. *JCO Precis. Oncol.* **2021**, *5*, 1073–1081.
24. Morrow, M.; Waters, J.; Morris, E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* **2011**, *378*, 1804–1811.
25. Chiarelli, A.M.; Prummel, M.V.; Muradali, D.; Majpruz, V.; Horgan, M.; Carroll, J.C.; Eisen, A.; Meschino, W.S.; Shumak, R.S.; Warner, E.; et al. Effectiveness of Screening with Annual Magnetic Resonance Imaging and Mammography: Results of the Initial Screen From the Ontario High Risk Breast Screening Program. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 2224–2230.
26. Elmore, L.; Margenthaler, J.A. Use of Breast MRI Surveillance in Women at High Risk for Breast Cancer: A Single-Institutional Experience. *Ann. Surg. Oncol.* **2010**, *17*, 263–267.
27. Laitman, Y.; Feldman, D.M.; Sklair-Levy, M.; Yosepovich, A.; Barshack-Nakar, I.; Brodsky, M.; Halshtok, O.; Shalmon, A.; Gottlieb, M.; Friedman, E. Abnormal Findings Detected by Multi-modality Breast Imaging and Biopsy Results in a High-risk Clinic. *Clin. Breast Cancer* **2018**, *18*, e695–e698.
28. National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2017: With Special Feature on Mortality. 2018. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532684/table/ch4.tab70/?report=objectonly> (accessed on 1 February 2022).

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.