

CONSENSO DE DETECCIÓN TEMPRANA DE CÁNCER DE MAMA. PESQUISA OPORTUNISTA. PESQUISA EN CÁNCER DE MAMA

JOSEPMILLY PEÑA COLMENARES¹, JORGE PÉREZ², JEMCY JAHON², JOSÉ MUÑOZ¹, EDUARDO UNDRERINER³, GINO BIANCHI⁴, ENRIQUE LÓPEZ⁴, GERARDO HERNÁNDEZ¹, VÍCTOR ACOSTA¹, LEOPOLDO MORENO¹, RICARDO PAREDES¹, ÁLVARO GÓMEZ¹, ALBERTO CONTRERAS¹, RICARDO RAVELO¹, JUAN CARLOS RODRÍGUEZ¹, JESÚS LASTRA¹, CARLOS NÚÑEZ¹, CÉSAR PACHECO¹, ADRIANA PIZARRO², JUAN CARLOS POZO⁵, FELIPE SALDIVIA¹, CARMEN GARCÍA⁶, ANTONIETA PORCO⁷, MARÍA INÉS ATTIANESE², JOSEFINA ROSALES², ITALA LONGOBARDI², JOSEFINA LAMAS², CAREN GONZÁLEZ², PATRICIA GONZÁLEZ², LUIS CAPOTE¹, HUMBERTO LÓPEZ⁵, ALEJANDRO BRICEÑO¹, LIVIA CASTILLO¹, ADRIANA PESCIFELTRI¹, JAVIER SOTELDO⁵, LUIS VÁSQUEZ¹

¹CIRUJANO ONCÓLOGO MASTÓLOGO, ²MÉDICO RADIÓLOGO IMAGINÓLOGO MASTÓLOGO, ³ONCÓLOGO MÉDICO, ⁴ANATOMOPATÓLOGO, ⁵CIRUJANO GENERAL, ⁶MÉDICO GENETISTA, ⁷BIÓLOGO

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Venezolana de Mastología se reunió en el Salón Dra. Greta de Acquatella del Banco de Droga Antineoplásica (BADAN) el 3 de junio de 2016, con la finalidad de realizar el décimo (10^o) Consenso de pesquisa oportunista y detección temprana de cáncer de mama, en vista de la necesidad de establecer: ¿cuál es la edad para comenzar la pesquisa mamaria?, ¿cómo se deben evaluar pacientes con mamas densas?, ¿cuál es el papel que se debe manejar partiendo de la premisa de que existen lesiones que nunca van a ser diagnosticadas o van a progresar?, ¿cuándo debe iniciarse una pesquisa?, ¿cuándo se sobreponen los beneficios sobre los llamados riesgos, que incluyen sobre-diagnósticos y falsos negativos? Estas son tan solo algunas de las muchas interrogantes que nos planteamos

durante este Consenso, recordando una vez más que la pesquisa debe formar parte de las políticas públicas del Estado en esta materia, las cuales hasta la presente fecha resultan inexistentes. Por esa razón el Consenso, insistimos, tuvo como objetivo la pesquisa oportunista; en el desarrollo del mismo participó un selecto grupo multidisciplinario de especialistas, de las diferentes entidades federales, adscritos a establecimientos sanitarios públicos y privados (hospitales, clínicas y unidades de mama), además de representantes del MPPS y de la Sociedad Anticancerosa. Lamentablemente por razones de tiempo, distancia, límite de personas, no estuvieron todos los que hubiésemos querido.

Por otro lado, cabe destacar que la diversidad de conceptos, así como la gran cantidad de publicaciones internacionales aparecidas en los últimos cinco años, nos sirvió de base para tratar de unificar pautas consensuales sobre la pesquisa y de adaptarlas a la situación país, con la finalidad de ofrecer a nuestros médicos y pacientes una guía para el diagnóstico precoz de las lesiones malignas de la mama y realizar una pesquisa oportunista y eficaz. Es propicia la oportunidad

Recibido: 10/02/2017 Revisado: 27/02/2017

Aceptado para publicación: 15/03/2017

Correspondencia: Sociedad Venezolana de Mastología.
Tel:+582129798635. Email:svmastologia@gmail.com

para agradecer a la Sociedad Venezolana de Oncología, y en especial a la Dra. Ingrid Nass de Ledo, por orientarnos en los lineamientos metodológicos para la realización del Consenso.

RESULTADOS DEL TRABAJO CONSENSUADO DE LAS DISTINTAS MESAS.

MESA 1. GRUPOS DE RIESGO

El cáncer de mama (CM) ocupa el primer lugar como causa de mortalidad e incidencia a nivel mundial, al igual que en nuestro país desde el año 2009, por lo que constituye un problema de salud pública y al revestir tal carácter requiere la identificación de los factores de riesgo, a fin de ampliar el campo de acción sobre los diferentes niveles de prevención, primaria, secundaria y terciaria.

Se define riesgo como la probabilidad que ocurra un suceso/evento no deseado o nocivo y se puede expresar como riesgo absoluto (RA) o riesgo relativo (RR).

Riesgo absoluto: expresa la posibilidad de que una persona desarrolle la enfermedad en un determinado período, que puede definirse para un período de años, o como riesgo acumulado vital.

Riesgo relativo: expresa la relación de la tasa de incidencia de una enfermedad en una población o grupo expuesto a determinado factor de riesgo, respecto a la incidencia en la población no expuesta.

Se define como **factor de riesgo** a todo elemento que aumente la probabilidad de padecer una enfermedad y la prevención del cáncer comprende cualquier acción destinada a reducir el riesgo de desarrollo del mismo.

Para el cáncer de mama se reconocen dentro de los factores de riesgo:

1. Edad mayor de 40 años.
2. Antecedentes familiares o personales de

cáncer de mama.

3. Menarquía precoz y/o menopausia tardía.
4. Nuliparidad o paridad tardía.
5. Factores hormonales, especialmente la administración de hormonas exógenas
6. Enfermedades mamarias de tipo proliferativas.
7. Densidad mamaria. Epidemiológicamente, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es significativamente mayor en aquellas mujeres con elevada densidad mamaria ⁽¹⁾
8. Dietas ricas en grasas saturadas.
9. Obesidad.
10. Sedentarismo ⁽²⁻⁴⁾

A. ¿CÓMO SE CALCULA EL RIESGO?

La evaluación del riesgo es el proceso de identificación de los factores que contribuyen a que aparezca la enfermedad y el cálculo de la probabilidad. Puede ser cualitativa, si solo se identifica la presencia de los factores de riesgo y entonces el cálculo se expresa en categorías riesgo, o cuantitativa si se mide la contribución precisa de cada factor y se expresa en forma numérica.

La importancia del cálculo del riesgo es que permite a los particulares y al estado, en función de su estimación, definir conductas de prevención primaria y secundaria, en la población general y la población expuesta, modificación del estilo de vida, políticas educativas, planes de pesquisa, inversión en equipos y personal para diagnóstico precoz, investigación, ensayos, estudios poblacionales, entre otros.

Las recomendaciones generales para calcular el riesgo especialmente en el caso de pacientes con alto riesgo, se deben basar en perfiles individualizados. Lo ideal es que el riesgo de cada mujer se cuantifique en términos de probabilidad de desarrollo la enfermedad en un período determinado.

Cuando se trate de mujeres de **alto riesgo** deben utilizarse modelos de riesgo que constituyen

una herramienta clínica, la cual complementa la evaluación integral como el *GAIL*, *CLAUS*, *TYRER- CUZICK*, *BRCAPRO*, aunque resulta poco práctico para el oncólogo, debemos disponer de una consulta y un consejo genético que consiste en el proceso por el cual se **INFORMA** a la persona del riesgo de padecer cáncer, de las posibilidades de transmitirlo a las siguientes generaciones, así como psicológicamente ⁽⁵⁻¹⁰⁾.

Podemos resumir esto último precisando que el consejo genético es indispensable para la evaluación de riesgo, beneficios y limitaciones antes de decidir un test genético ⁽⁵⁻⁹⁾.

Los modelos más utilizados son el *GAIL* y el *CLAUS* pero no son indicadores absolutos de que se desarrollará un cáncer de mama, en contraste con los modelos que se utilizan para predecir la probabilidad de mutaciones del *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes o familia como el *MYRIAD*, *COUCH*, *BRCAPRO*.

B. DEFINICIÓN DE LOS DE RIESGO PROMEDIO, INTERMEDIO, AUMENTADO.

El cáncer de mama siempre ha sido considerado como una enfermedad multifactorial. Existen factores de riesgo que no pueden modificarse como son el sexo y la edad, menarquía temprana (< 10 años) y menopausia tardía (> 55 años) y otros modificables como el alcohol, la dieta rica en grasas y la obesidad sobre todo cuando nos referimos a mujeres posmenopáusicas donde la síntesis de estrógenos es secundaria a la conversión de andrógenos, recomendando mantener un peso ideal e índice de masa corporal entre (19 %-25 %) ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Recordemos que la carcinogénesis resulta de una compleja combinación de factores entre el genoma y el huésped y la respuesta del cuerpo al DNA y daño celular.

Cuando hablamos de riesgo se identifican: riesgo promedio, riesgo intermedio y alto riesgo.

- Riesgo promedio alude al caso de aquella mujer que tenga factores que no aumenten

más de 1,5 de riesgo relativo ^(14,15).

- Riesgo intermedio alude a aquella mujer con riesgo de Gail > 1,66 ⁽¹²⁾
- Alto riesgo ⁽¹²⁾ alude a aquella mujer que tenga:
 1. Riesgo individual alto respecto a la población en general. (Test de riesgo)
 2. Cáncer de mama hereditario.
 3. Pacientes portadora de mutaciones del *BRCA1* y *BRCA2*. ⁽¹⁶⁻²⁰⁾
 4. Lesiones histológicas de alto riesgo: hiperplasia atípica, CDIS, CLIS.
 5. Que hayan recibido radioterapia externa al tórax entre los 10 y 30 años.
 6. Cáncer de mama bilateral diagnosticado a edad joven.
 7. Cáncer de mama en pacientes masculinos.
 8. Herencia judía Askenazi.
 9. Cáncer de mama con fenotipo tumoral triple negativo ⁽⁸⁾.
 10. Específicas de síndrome (asociadas a otros tumores).

C. DETECCIÓN TEMPRANA EN MUJERES

La mamografía ha resultado ser la mejor herramienta para el diagnóstico de cáncer de mama precoz, pero en Venezuela no existen campañas de pesquisa poblacional. La pesquisa oportunista debe ser adaptada a las características propias de nuestra población. Sin embargo, después de horas de discusión acerca del inicio de la pesquisa oportunista con mamografía, no se logró un consenso acerca de la edad de inicio, pues según el criterio de la mitad de los especialistas presentes la pesquisa oportunista debe comenzar a partir de los treinta y cinco (35) años, con controles anuales, todo ello en base a nuestras características poblacionales y a la experiencia de los participantes.

La otra mitad fue partidaria de que debía iniciarse a los cuarenta (40) años ⁽²¹⁻²³⁾. Por lo que queda a criterio médico empezar entre los

treinta y cinco (35) o a partir de los cuarenta (40) años, en ambos casos con controles anuales. Pero en lo que sí todos los participantes estuvimos de acuerdo, fue en que a partir de los cuarenta (40) años los controles deben ser anuales.

La mamografía a edades más tempranas va a depender al cálculo de riesgo individualizado en pacientes de alto riesgo.

C. DETECCIÓN TEMPRANA EN MUJERES MAYORES 75 AÑOS

La mayoría de los estudios reportan que la pesquisa debe realizarse hasta los 75 años, tanto el equipo preventivo del *Task Force* como el de *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET)* sugieren que las mujeres que tengan comorbilidades moderadas a severas (EPBOC, DM, IM, etc.) y su expectativa de vida sea menor es improbable su beneficio con la mamografía de pesquisa. A pesar que los programas de pesquisa de Europa y América excluyen a las mujeres mayores de setenta y cinco (75) años, en nuestra población se plantea que la pesquisa en mujeres de esa edad se realice cada dos años, si es su deseo y por supuesto si tiene comorbilidades leves ⁽²¹⁾.

D. PESQUISA SELECTIVA EN HOMBRES DE ALTO RIESGO. ¿PERTINENTE?

Los hombres que sean catalogados de alto riesgo, o que pertenezcan a una familia con detección del *BRCA 1* o *2*; o con antecedentes familiares en primer grado con cáncer de mama, cáncer de ovario, o dos familiares con cáncer de mama u ovario en segundo grado, deberán acudir a consulta de riesgo y deberá tratarse según los parámetros que se aplican a la mujer de alto riesgo, por tanto la pesquisa deberá practicarse como a una paciente de alto riesgo.

F. PRUEBAS DE IMÁGENES PARA LOS DIFERENTES GRUPOS DE RIESGO

Todas las mujeres a quienes se les realicen un estudio de pesquisa oportunista deben ser estudiadas con mamografías digitales de adquisición de campo completo, y en los casos de mujeres con riesgo aumentado debe asociarse con estudios de tomosíntesis ⁽²⁴⁾. En la actualidad, en aras de la disminución de la dosis suministrada, la combinación de imágenes en 2D reconstruidas actuales y la tomosíntesis es adecuada para el uso clínico de rutina en la interpretación de las mamografías de detección, en especial en los casos con mamas densas ⁽²⁵⁾.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda no realizar examen de resonancia magnética (RM) de rutina para las mujeres, cuyo riesgo de cáncer de mama durante la vida sea inferior al quince por ciento (15 %). No hay evidencia suficiente para hacer una recomendación a favor o en contra del examen de RM anual para las mujeres que tienen un moderado aumento del riesgo de cáncer de mama (un riesgo de por vida de 15 % a 20 % de acuerdo con los instrumentos de evaluación de riesgo que se basan principalmente en los antecedentes familiares) o que pueden tener un mayor riesgo de cáncer de mama sobre la base de ciertos factores, tales como: tener antecedentes personales de cáncer de mama, el carcinoma ductal *in situ* (CDIS), el carcinoma lobular *in situ* (CLIS), hiperplasia ductal atípica (HDA), hiperplasia lobular atípica (HLA), tener mamas densas (“extremadamente” o “heterogénea” densa) como se ve en una mamografía.

Si se utiliza la RM, debe ser un examen complementario a una mamografía de detección. Esto es porque aunque una resonancia magnética es una prueba más sensible (que es más probable para detectar el cáncer que una mamografía), existe un porcentaje de falsos negativos (para cáncer de mama) que la mamografía sí detectaría.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda la resonancia magnética adicional a la mamografía en pacientes de alto riesgo (historia familiar de cáncer de mama, ovario, mutaciones de *BRCA1* y *2*, historia de radiación en el tórax entre los diez (10) y treinta (30) años por Enfermedad de Hodgkin) con un riesgo > 20 % definidos por los modelos de predicción de riesgo dependiente de historia familiar. La pesquisa debe iniciar 10 años antes de la edad de aparición del cáncer en la persona más joven de la familia, pero nunca antes de los 25 años, si fuese el caso de cáncer mama familiar. Ejemplo si la madre se le realizó el diagnóstico a los treinta y seis (36) años, la pesquisa con RM y mamografía debe iniciarse a los veinte y seis (26) años. Sin embargo, lo más relevante es que este tipo de pacientes deben provenir de una consulta de asesoría genética, pues sobre la base de ello se planteará: pesquisa/ tratamiento bloqueo hormonal /cirugía reductora de riesgo, según sea el caso.

REFERENCIAS

- Hruska CB, Scott CG, Connors AL, Whaley DH, Rhodes DJ, Carter RE, et al. Background parenchymal uptake on molecular breast imaging as a breast cancer risk factor: A case-control study. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):42.
- MPPS. 2016 Norma de Pesquisa del Programa Nacional de Oncología. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve.
- MPPS. Fundamentos de las Normas de los Programas de Salud. Prevención y Control del Cáncer. 2012;5:75-94.
- MPPS. Normas del Programa de Oncología. Prevención y Control del Cáncer. 2012.
- Software Cancergene SouthWestern University (BRCAPRO y otros modelos de cálculo empírico para cáncer de mama, colon, próstata y melanoma) Disponible en: URL:<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>
- Breast Cancer Risk assessment Tool (National Cancer Institute). Adaptación del modelo de Gail. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/bcrisktool/>
- BOADICEA Model. University of Cambridge. Centre for Cancer Genetic Epidemiology. Modelo para cálculo empírico de riesgo de cáncer de mama. Disponible en :URL: <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/model/>
- Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Alto Riesgo para Cáncer de Mama Octubre 2014. Disponible en: URL: <https://www.samas.org.ar/archivos/consaltoriesgo.pdf>
- Mazzola E, Chipman J, Cheng SC, Parmigiani G. Recent BRCAPRO upgrades significantly improve calibration. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1689-1695.
- Engel C, Fischer C. Breast cancer risks and risk prediction models. *Breast Care.* 2015;10:7-12.
- Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Léoné M, Dumont M, Neuhausen SL, et al. RAD51 135G->C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: Results from a combined analysis of 19 studies. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(6):1186-1200.
- McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: Can risk be modified? *Oncologist.* 2003;8(4):326-334.
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295 629-642.
- Pruthi S, Brandt K, Degnim A, Goetz M, Perez E, Reynolds C, et al. A Multidisciplinary Approach to the Management of Breast Cancer, Part 1: Prevention and Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;2(8):999-1012.
- Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M, Francescatti DS, O'Shaughnessy JA, Hartman AR, et al. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg.* 2004;187(3):349-362.
- Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358 :2796-2803.
- Howell A, Anderson A, Clarke R, Duffy S, Evans G, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2014;6(5):446.
- Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations

- of the BRCA2 gene. *Nat Genet.* 1997;15(1):103-105.
19. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, et al. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(24):1874-1878.
 20. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(4):329-336.
 21. Lansdorp-Vogelaar I, Gulati R, Mariotto AB, Schechter CB, de Carvalho TM, Knudsen AB, et al. Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: Model estimates of harms and benefits. *Ann Intern Med.* 2014;161:104-112.
 22. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, et al. Collaborative modeling of the benefits and harms associated with different USA breast cancer screening strategies. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):215-225.
 23. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-296.
 24. Subramaniam RM. Science to practice: Molecular targeting with SPECT/CT and MR imaging in oncology-integration of functional and structural imaging. *Radiology.* 2013;267:1-3.
 25. Kressel HY. Beyond the impact factor: Enhancing the impact of imaging research published in *Radiology.* *Radiology.* 2014;270:3-6.

MESA 2. PRUEBAS GENÉTICAS.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una patología compleja, que resulta de una interacción de múltiples factores ambientales, hormonales, estilo de vida, además del genoma de cada individuo. Los primeros factores mencionados son modificables y representan una oportunidad de reducción de riesgo para muchas mujeres, sin embargo, la fracción genética o hereditaria, todavía no puede ser sujeta a modificación alguna. No obstante,

la determinación temprana de individuos con riesgo genético en familias susceptibles, en la actualidad, es un tema de gran relevancia, ya que cada vez más la investigación científica se ocupa del desarrollo de protocolos de prevención e intervención temprana para estos sujetos.

La mayor proporción de casos diagnosticados de cáncer de mama son esporádicos (70 %). Existe otro grupo de cáncer de mama (25 %-30 %) donde se evidencia una predisposición familiar, sin embargo, en este grupo de pacientes, no se han identificado a ciencia cierta los causantes de esta tendencia y se especula que puede ser una conjunción de factores genéticos y ambientales. El grupo de pacientes que nos concierne en este aparte, es aquel con riesgo a desarrollar cáncer de mama hereditario, que es de baja frecuencia y representa solo 5 %-10 % de todos los casos. Existen características sugestivas del cáncer asociado con predisposición hereditaria que incluyen: presentación en edades tempranas, un aumento de prevalencia de cáncer bilateral, asociación con otras neoplasias, además de una historia familiar importante de cáncer.

En los años 1990 se describen por primera vez genes relacionados a un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama. Específicamente, la clonación del gen *BRCA1* en el cromosoma 17 en 1994 ⁽¹⁾ y de un segundo locus de alto riesgo en el cromosoma 13 (*BRCA2*) en 1995 (El individuo expresará la patología teniendo un solo alelo mutado) ⁽²⁾, marcó el inicio de una era donde paulatinamente se comienza a apreciar la influencia de la oncogenética en la detección, tratamiento y prevención del cáncer de mama. Mutaciones en estos dos genes (*BRCA1* y *BRCA2*) de alta penetrancia (La penetrancia genética es la proporción de individuos de una población que expresan el fenotipo patológico, entre todos los que tienen el alelo mutado). Este concepto aplica a enfermedades dominantes ⁽¹⁾ están asociadas al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH) que se transmite

de manera autosómica dominante^(2,3). De hecho, el riesgo acumulado para desarrollar cáncer en los pacientes con SCMOH excede el 50 % para la edad de los 50 años y puede llegar hasta un 85 % a los 70 años⁽⁴⁾. Más aún, el riesgo de un nuevo cáncer primario a los 10 años después del primer diagnóstico en portadores de mutaciones en *BRCA1* es de 43 % para cáncer de mama y 12 % para cáncer de ovario. Y en portadores de mutaciones en *BRCA2* es de 34 % para cáncer de mama y 6 % para cáncer de ovario⁽⁵⁾. Esto hace fundamental el interés creciente en realizar los estudios moleculares predictivos en estos pacientes.

Otros síndromes que también tienen una fuerte asociación con susceptibilidad a padecer cáncer de mama incluyen el síndrome de Li-Fraumeni (LFS), asociado a mutaciones de TP53; la enfermedad de Cowden (CD), asociadas a mutaciones de PTEN y cáncer gástrico difuso hereditario con cáncer de mama lobulillar, asociado a mutaciones de CDH1, entre otros. Cada uno de estos síndromes tiene una frecuencia relativamente baja y suele presentar características clínicas distintivas. Sin embargo, si en la consulta se presenta una paciente joven con cáncer de mama y sin evidencia de mutaciones en *BRCA*, se hace fundamental considerar estas otras posibilidades. No obstante, reconocer los fenotipos específicos desde el punto de vista sindromático es relevante para asegurar y conducir la prueba genética adecuada, ya que si la familia conoce su estado de portador el proceso de toma de decisiones se puede manejar con más naturalidad y firmeza.

El avance de las técnicas moleculares y el advenimiento de las plataformas genéticas de nueva generación, ha permitido que en la actualidad se puedan estudiar múltiples genes a la vez, y su uso se hará cada vez más frecuente día a día.

A. ESTIMACIÓN DE RIESGO EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO.

Desde finales del siglo pasado se han desarrollado una serie de modelos y sistemas de puntuación tanto para predecir el riesgo de padecer cáncer de mama en el tiempo^(6,7), como para estimar la probabilidad que una persona sea portadora de una mutación genética. Aunque los modelos actuales pueden dar una estimación bastante precisa del riesgo de padecer la enfermedad, es decir, se puede indicar a una mujer con suficiente grado de certeza si tiene un aumento de riesgo de por vida; es imposible dilucidar cuáles de nuestras pacientes van o no a desarrollar el cáncer. Es por eso que en estos momentos se están incluyendo parámetros adicionales como la densidad mamográfica⁽⁸⁾, diversos polimorfismos de nucleótido simple⁽⁹⁾ y otros factores que tienen que ver con el estilo de vida, a fin de mejorar los algoritmos de estimación de riesgo. Sin embargo, se necesitan más estudios en grandes cohortes de pacientes para validar todos estos criterios.

Como ya mencionamos, existen también modelos empíricos de predicción que ayudan a detectar a individuos y familias con síndromes de cáncer de mama hereditario, que es lo que nos ocupa en esta sección. Estos algoritmos y sistemas de puntuación toman en cuenta las características personales y familiares del caso, para así determinar los riesgos a los que están expuestas estas familias y cuáles grupos se beneficiarían de las pruebas genéticas. Todos ellos pueden ser utilizados en individuos que ya han desarrollado cáncer, y también en familiares asintomáticos. Los modelos más usados, y con mejores resultados para calcular la probabilidad del estado portador (aquellos que heredaron la mutación genética) son BOADICEA (*The breast and ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm*) Análisis de la incidencia de la enfermedad de mama y ovario

y algoritmo para estimar el estado portador) y el BRCAPRO (*risk estimator for breast and ovarian cancer*) estimador de riesgo para el cáncer de mama y ovario), además del modelo de puntuación de Manchester ^(10,11). Estos modelos son fundamentales para decidir si procede realizar la prueba genética en *BRCA1* y/o *2*, del mismo modo son de gran utilidad para elaborar recomendaciones preventivas en aquellas familias en las que no se encuentran mutaciones o cuando no existe la posibilidad de realizar el estudio genético. Por lo que se recomienda, de ser posible, utilizar alguna de estas herramientas en la consulta para seleccionar con criterios sólidos los sujetos que van a ser sometidos a un análisis molecular, sobre todo conociendo los costos que implican para el paciente. Lamentablemente, estos modelos se basan en predicción de mutaciones en *BRCA1* y/o *2*, y no se incluye aún el estudio de variantes en otros genes de susceptibilidad.

Somos conscientes que los modelos de riesgo actualmente utilizados han sido desarrollados en otras latitudes y fueron validados en poblaciones que no necesariamente tienen las mismas características que la nuestra. Por ello, deben ser utilizados con cierta cautela, sin embargo, a medida que su uso se haga más frecuente en nuestra práctica clínica, podremos establecer pautas que se adecúen a nuestro entorno.

B. TIPOS DE PRUEBAS GENÉTICAS.

Las pruebas genéticas comerciales en laboratorios certificados comenzaron en 1996 en EE.UU, y las pautas de las sociedades profesionales desde hace algún tiempo ya reconocen el valor del uso de estas pruebas para la estimación de riesgo en el marco del consejo genético ⁽¹²⁻¹⁴⁾. También en Europa, Australia, Israel e Islandia tienen tiempo ofreciéndose estudios genéticos específicos, que corresponden a los síndromes hereditarios que se han ido

identificando a lo largo del tiempo. Estos análisis en un principio se basaban en la secuenciación completa del gen incluyendo las regiones límite entre exones (región del gen que se transcribe y codifica para una proteína) e intrones (región del gen que no se transcribe). Recientemente, un estudio de prevalencia demostró que entre 48 456 pacientes aproximadamente 10 % eran portadores de re-arreglos genómicos largos (LGR), que no son detectados por secuenciación. Más importante aún 21 % de estos portadores resultaron ser de origen Latino Americano o de las islas del Caribe ⁽¹⁵⁾. Lo que demuestra que el estudio de genes de susceptibilidad debe incluir un método que analice la existencia de estos LGR, para que la prueba sea más fidedigna. La mayoría de los laboratorios certificados por la CLIA (*clinical laboratory improvement amendments*) en EE.UU y los acreditados en Europa, incluyen en sus pruebas este tipo de análisis. Lamentablemente, en Venezuela todavía no contamos con un ente regulador que certifique que se cumplan los estándares internacionales en los laboratorios de genética molecular que poco a poco han ido surgiendo en el país, sin embargo, esperamos que muy pronto esto sea una realidad.

En los últimos años se ha incrementado la búsqueda y descubrimiento de genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, y las nuevas tecnologías, como la secuenciación de última generación (*NGS next generation sequencing*) ha posibilitado el desarrollo de novedosas pruebas diagnósticas. El hecho de poder evaluar una cantidad importante de genes a la vez tiene múltiples ventajas, no obstante, también ha tenido sus complicaciones como el hallazgo de otro espectro de variantes genéticas menos comunes y cuyo significado a nivel de riesgo y clínico está menos dilucidado ⁽¹⁶⁾, dificultando su interpretación.

La introducción de paneles de genes múltiples representa una importante, nueva y creciente tecnología. El consejo genético tradicional y

la toma de muestras basadas en características sindromáticas para estudiar un gen específico, unos pocos genes de alta penetrancia, para la predisposición a cáncer ha sido lo usual durante décadas. Sin embargo, con los avances de las técnicas moleculares, que incluyen las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, estos paradigmas han sido controvertidos. Ahora las pautas americanas incluyen una discusión de los paneles de genes múltiples para cáncer hereditario como una alternativa efectiva en cuanto a costo y tiempo cuando se compara con evaluar secuencialmente más de dos genes individuales asociados a un fenotipo dado, o cuando una presentación atípica o incompleta en la historia familiar impide determinar el gen más apropiado que debe ser estudiado ⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, esta migración hacia las nuevas plataformas genómicas lleva implícita nuevos retos para los médicos encargados de realizar el consejo genético de alto riesgo ⁽¹⁷⁾. Desde que se comenzaron a implementar estas nuevas tecnologías se han encontrado deficiencias significativas en los conocimientos previos en cuanto a los fenotipos gen-específicos. Adicionalmente, la prevalencia de variantes de significado incierto (VUS) y de hallazgos inesperados, como mutaciones en genes que no explican las características clínicas, retan la eficiencia del consejo genético ⁽¹⁸⁾. Las pautas de manejo de riesgo sustentadas por grados variables de evidencia, ya han sido elaboradas para mutaciones en genes de alta penetrancia y los síndromes asociados con ellos. Sin embargo, hasta los momentos no existen pautas para mutaciones en aquellos genes que confieren riesgo intermedio o bajo. Por lo tanto, se hace difícil evaluar los mismos, y su implementación clínica, hasta que se cuente con las evidencias suficientes para su validación ⁽¹⁶⁾. Estas situaciones representan un reto y resaltan el valor de la consulta experta en genética médica.

En estos momentos en Venezuela, se está

comenzando a utilizar las plataformas de genes múltiples que redundan en una relación positiva costo-beneficio para el paciente. Se recomienda realizar el estudio molecular de los pacientes y familias en las que se presume cáncer hereditario utilizando plataformas que incluyan solo los genes de alta penetrancia (*BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2* y *ATM*), que confieran un riesgo elevado para cáncer de mama y que cuenten con pautas internacionales para el manejo de riesgo.

C. ASESORAMIENTO GENÉTICO.

El asesoramiento genético es el proceso de ayudar a la gente a entender y adaptarse a las necesidades médicas, psicológicas e implicaciones familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad (cáncer de mama en este caso en particular) ⁽¹⁹⁾ y por lo tanto cumple un papel importante desde el punto de vista educativo y de apoyo, con el objetivo de fomentar la autonomía del paciente en cuanto a sus decisiones, además de contribuir al proceso de adaptación al riesgo.

Un asesoramiento genético bien estructurado influye favorablemente sobre el manejo médico quirúrgico del cáncer de mama, así como también contribuye con la implementación de estrategias adecuadas para la pesquisa y reducción de riesgo. Se necesita entrenamiento especializado para adquirir el nivel de competencia necesario a fin de conducir el proceso de asesoramiento genético de manera apropiada, incluyendo la interpretación de los resultados de los exámenes moleculares, que cada vez se hace más complejo con el advenimiento de nuevas tecnologías.

El asesoramiento genético, entonces es fundamental para identificar individuos a riesgo y tamizar los pacientes que necesitan pruebas genéticas. Como se discutió en el 12 Congreso Internacional de Genética Humana/ 61 Reunión Anual de la Sociedad de Genética Humana, y en

el 5º Simposio Internacional de cáncer de mama y ovario hereditario, se sugieren cuatro pasos fundamentales dentro del proceso:

1. Evaluación inicial del paciente: donde se recolecta la historia personal y familiar del paciente, tratando de evaluar su tolerancia al riesgo.
2. Fase de investigación: se calcula el riesgo del paciente, utilizando los modelos de estimación de riesgo y se valora la necesidad de las pruebas moleculares, indicándose de ser necesarias.
3. Etapa de información: el médico discute el cálculo de riesgo con el paciente de la forma más clara posible (gráfica, verbal, videos), incluyendo el resultado de la prueba genética si es el caso.
4. Discusión de sugerencias de seguimiento y tratamiento.

Sabemos que a medida que vaya aumentando la información con respecto a los riesgos genéticos, los médicos que conducen la consulta mastológica se van a ver cada vez más en la necesidad de discutir los riesgos con los pacientes e identificar las familias de alto riesgo a fin de derivarlos a la consulta genética especializada. Las guías internacionales son claras cuando establecen el tipo de paciente que debe ser referido a asesoría genética, tomando en cuenta las pautas de la NCCN:

En sujetos que **NO** tienen historia personal de cáncer de mama invasivo, o carcinoma ductal *in situ*, pero sí una historia familiar de cáncer:

- Mutación genética conocida en algún miembro de la familia (*BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, u otra en genes conocidos de predisposición).
- Dos o más carcinomas primarios en el mismo integrante de la familia (incluyendo enfermedad bilateral) a cualquier edad.
- Dos o más individuos con cáncer de mama primarios del mismo lado de la familia (materna o paterna) a cualquier edad.
- Familiar con cáncer invasivo de ovario

- Familiares de primero o segundo grado con diagnóstico de cáncer de mama a los 45 años o menos.
- Historia personal o familiar de tres o más de los siguientes cáncer (especialmente si son de aparición temprana): cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de cerebro, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, manifestaciones dermatológicas (hamartomas, pólipos colónicos, etc.), pólipos hamartomatosos en tracto gastrointestinal o cáncer gástrico difuso). Incluye múltiples primarios en un mismo individuo.
- Cáncer de mama en un miembro masculino de la familia. (Familiares de primer grado: grado: nietos, abuelos y tíos).
- El individuo es miembro de una población con predisposición genética elevada (Askenazi, etc.)

Lamentablemente en nuestro país no existe una cantidad suficiente de unidades, ni de personal entrenado para cubrir los requerimientos de un consejo genético adecuado y es necesario comenzar a formar y adiestrar profesionales en el área para aliviar el trabajo de los especialistas encargados de la consulta mastológica, sobre todo cuando se trata de individuos de alto riesgo y de la posibilidad de que los mismos tengan algún síndrome hereditario.

D. INDICACIONES DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Como hemos señalado en el aparte anterior, lo recomendable es conducir a los miembros de una familia en la que existe sospecha de cáncer de mama hereditario a asesoramiento genético, para que en este proceso se decida la pertinencia, o no, del análisis molecular y el tipo de estudio más adecuado. Sin embargo, conscientes como estamos que el acceso a estos servicios es limitado en el país, **el médico involucrado**

en la consulta de Mastología debe conocer las pautas recomendadas para la realización de las pruebas genéticas. Estas guías son actualizadas y publicadas anualmente por la NCCN.

- La indicación por excelencia para realización de una prueba genética en un individuo sano o enfermo, es aquel que tiene algún familiar en el que se haya detectado previamente una mutación en alguno de los genes de susceptibilidad. **En este sujeto se debe buscar la presencia y/o ausencia de la mutación previamente reportada.**
- Hombre con cáncer de mama.
- Mujer con cáncer de ovario invasivo.
- Cáncer de mama en menores de 45 años.
- Cáncer de mama en menores de 50 años y
- Otro cáncer primario adicional
- Familiar de primero, segundo o tercer grado con cáncer de mama a cualquier edad
- Familiar de primero, segundo o tercer grado con cáncer de páncreas
- Familiar con cáncer de próstata (*Score* de Gleason mayor o igual a 7)
- Historia familiar desconocida o limitada
- Cáncer de mama triple negativo en menores de 60 años.
- Pacientes pertenecientes a grupos poblacionales con predisposición genética elevada (Askenazi, etc.).

En este último respecto, cabe mencionar que, aunque se han documentado miles de mutaciones en *BRCA*, el espectro de mutaciones en ciertas poblaciones que son aisladas geográfica o culturalmente puede ser limitado y caracterizado por la presencia de mutaciones específicas fundadoras. El caso más relevante que ha sido ampliamente estudiado es el de la comunidad judía Askenazi, donde existen 3 mutaciones altamente frecuentes, **que son responsables del 95 % del cáncer de mama y ovario en esta comunidad.** Específicamente estas mutaciones son *BRCA1 185delAG (187delAG)*, *BRCA1*

5382insC (5385insC) y *BRCA2 6174delT*. La primera ha sido reportada en población Latinoamericana y se presume que su origen data de la época de la inquisición española ⁽²⁰⁾. Dado a la alta frecuencia de estas mutaciones en la comunidad Askenazi, se puede realizar el estudio de sólo estas tres mutaciones en los pacientes que pertenecen a este grupo étnico.

Es importante subrayar que el uso de pruebas genéticas NO está recomendado para el estudio de la población general, a menos que se trate de individuos provenientes de comunidades étnicas en las que se han descrito mutaciones ancestrales de prevalencia, como la señalada en el párrafo anterior y cuya estructura familiar es limitada o poco conocida ⁽²¹⁻²³⁾.

Los criterios listados son específicos para mutaciones en los genes *BRCA1/2*, las NCCN también establecen pautas para la evaluación genética en otros síndromes que cursan con cáncer de mama hereditario (Li-Fraumeni, Cowden) ⁽²⁴⁾.

¿A QUIÉN REALIZAR LA PRUEBA GENÉTICA?

Una consideración importante es que las pruebas genéticas aportan más información cuando se realizan en la persona enferma más joven de la familia en estudio.

Aunque el médico esté convencido que la familia tiene una propensión importante a cáncer hereditario basado en los criterios clínicos, solo hay 50 % de probabilidad que el hijo o hermano del paciente haya heredado la mutación. Por lo tanto, solo una prueba positiva (detección de una mutación patogénica o de presunción patogénica) es verdaderamente informativa. Hasta que la mutación en la familia se conozca, un resultado negativo puede significar: 1. Que la persona sana en la que se realiza la prueba no heredó la mutación 2. Que la persona si heredó la mutación pero que no es detectable por los

métodos utilizados 3. Que la mutación en la familia está en otro gen, que no ha sido analizado. Por lo tanto existe un límite de cuanta certeza hay al obtenerse un resultado negativo, y la relevancia clínica del mismo, sobre todo cuando el sujeto de evaluación es una persona sana. En ocasiones únicamente familiares no afectados son los que están a la mano para el estudio. En esos casos se puede realizar la prueba, pero sólo cuando esa persona haya pasado por un proceso exhaustivo de consejería en donde se explique con detenimiento riesgos, beneficios y limitaciones del procedimiento.

No se recomienda realizar pruebas diagnósticas moleculares en menores de

edad, a menos que sea la persona más joven identificada con cáncer en la familia.

E. SÍNDROMES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA.

Existe una diversidad de síndromes de cáncer de mama hereditarios caracterizados por un elevado riesgo de desarrollar la patología y asociados al desarrollo de otras neoplasias, conformando un espectro tumoral característico. Cada uno de estos síndromes posee criterios clínicos diagnósticos, estrategias de análisis molecular y pautas de manejo específicos. En el Cuadro 1 presentamos los síndromes mejor

Cuadro 1.

GENES	SÍNDROME	RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA %	TUMORES ASOCIADOS
<i>BRCA1/2</i>	SCMOH	45-87	Ovario, páncreas, próstata
TP53	Li-Fraumeni	68-93	Sarcomas, colon, leucemias, tumor cerebral
PTEN	Cowden	30-85	Tiroides, endometrio, genitourinarios
CDH1	Cáncer gástrico difuso	39-52	Cáncer gástrico difuso
PALPB1	Anemia de Fanconi tipo N	33-58	Páncreas
CHEK2	Li-Fraumeni	29	Colon, próstata, pulmón, riñón
ATM	Ataxia Telangiectasia	25	Páncreas

estudiados

El conocimiento, diagnóstico genético y manejo de estas entidades no está enmarcado dentro de la consulta mastológica habitual, por lo que no se considera necesaria la descripción detallada de cada síndrome. Sin embargo, estimamos prudente mencionar la existencia de los mismos.

Finalmente, en vista del advenimiento de las pruebas moleculares modernas, capaces de caracterizar múltiples genes a la vez, recomendamos el uso de plataformas que incluyan por lo menos estos genes de alto y moderado riesgo para cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: A review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:680-691.
2. Blazer KR, Nehoray B, Solomon I, Niell-Swiler M, Culver JO, Uman GC, et al. Next-generation testing for cancer risk: Perceptions, experiences and needs among early adopters in community healthcare settings. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015;19(12):657-665
3. Domchek SM, Bradbury A, Garber JE, Offit K, Robson ME. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: Out on the high wire without a net? *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1267-1270.
4. Easton D, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2243-2257.
5. Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, et al. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: A study based on 7 352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet.* 2013;50:360-367.
6. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet.* 1994;343:692-695.
7. Huo CW, Chew GL, Britt KL, Ingman WV, Henderson MA, Hopper JL, et al. Mammographic density—a review on the current understanding of its association with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:479-502.
8. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, Burbidge LA, Geary W, Barrus T, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer.* 2012;118(21):5210-5216.
9. Kast K, Schmutzler RK, Rhiem K, Kiechle M, Fischer C, Niederacher D, et al. Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9 390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(10):2352-2361.
10. Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132:365-377.
11. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2328-2335.
12. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet.* 2013;45:353-361.
13. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, et al. A strong candidate for the breast and ovarian susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66-71.
14. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-23. *Lancet.* 1991;338:82-83.
15. Nelson H, Pappas M, Zakher B, Priest J, Okinaka-Hu L, Fu R, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer. Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation 2013. Disponible en : URL: <http://goo.gl/BT3tEx>
16. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, et al. A new definition of genetic counseling: National society of genetic counselors' task force report. *J Genet Couns.* 2006;15:77-83.
17. Robson ME1, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K, American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and genomic testing for cancer

- susceptibility. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):893-901.
18. Rodríguez AO, Llacuachaqui M, Pardo GG, Royer R, Larson G, Weitzel JN, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):236-243.
 19. [No author's List]. Statement of The American Society of Human Genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Hum Genet*. 1994;55:i-iv
 20. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology V.1.2015: Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines. Fort Washington (PA): The National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2015. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
 21. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachaqui M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, Gallardo L, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):389-394.
 22. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, Gambol PJ, Culver JO, Blazer KR, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*. 2007;297(23):2587-2595.
 23. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789-792.
 24. Pruebas genéticas para síndromes hereditarios de cáncer. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-pruebas-geneticas>

MESA 3. IMÁGENES. CONTROL DE CALIDAD.

Formación de médicos radiólogos, técnicos radiólogos. Lectura radiológica. *BIRADS*. Como mostrar una imagen en placas, CD/DVD, monitores (*display*).

A. CONTROL DE CALIDAD

En Venezuela no contamos con organismos regulatorios que certifiquen, acrediten y evalúen periódicamente a los centros en los que se realiza e interpreta las mamografías y los diferentes estudios de imágenes de la mama.

No obstante, es bien conocida la importancia de las normas de control de calidad para la realización y la interpretación de la mamografía a fin de reducir falsos negativos y positivos.

Existen en Venezuela varias Normas Covenin que regulan los centros en los que se utilizan radiaciones ionizantes:

218-1:2000. Protección contra las radiaciones ionizantes provenientes de fuentes externas usadas en medicina. Parte 1: Radiodiagnóstico médico y odontológico. **2258:1995.** Vigilancia radiológica. Requisitos.

2256:2001. Protección radiológica. Definiciones.

2257:1995. Radiaciones ionizantes. Clasificación, señalización y demarcación de zonas de trabajo.

2259: Radiaciones ionizantes. Límites anuales de dosis.

3299: 1997. Programa de protección radiológica. Requisitos.

3496:1999. Medida de seguridad para la protección contra las radiaciones ionizantes y las fuentes de radiación.

RESOLUCIÓN 401. 2004. Norma sanitaria para la autorización y el control de las radiaciones ionizantes en medicina, odontología y veterinaria.

B. EL CONTROL DE CALIDAD DE LAS UNIDADES DE MASTOLOGÍA

Debemos preparar a Venezuela para que sea posible la realización de pesquisa de cáncer de mama. Si tomamos en cuenta que se debe aplicar una prueba radiológica, la mamografía, en la pesquisa del cáncer de mama debemos adecuar y garantizar la calidad de los mamógrafos, impresoras y condiciones de visualización, el entrenamiento de los médicos radiólogos que van a interpretar las pruebas y a los técnicos radiólogos que van a realizarlas. De la misma manera, debemos preparar y sensibilizar a físicos médicos para la evaluación de los equipos y a los ingenieros de mantenimiento en las diferentes pruebas y evaluaciones periódicas de los mamógrafos.

Las pruebas de control de calidad están ya aprobadas y establecidas en otros países, al igual que los programas de entrenamiento a médicos y técnicos pueden adaptarse de los establecidos en Estados Unidos o en Europa. Podríamos realizar las pruebas que se toman en cuenta en el *American College of Radiology* (www.acr.org) o por el

Protocolo europeo de control de calidad de los aspectos físicos y técnicos del cribado mamográfico.

En el caso de que existiera un documento de control de calidad emitido por un organismo nacional este sería tomado en cuenta.

C-USO DEL *BI-RADS*[®]

Es importante que como Sociedad de Mastología hagamos la recomendación del uso del *BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System*[®]), con las adaptaciones que se deben hacer para el uso en nuestro medio. Si bien lo hemos manejado durante años y está bien difundido, se debe hacer entender su uso por todos los profesionales que se relacionan con la Mastología tomando en cuenta las consideraciones particulares en la detección

temprana del cáncer de mama en Venezuela.

D. ¿CÓMO MOSTRAR LAS IMÁGENES?

Es muy importante la obtención de una excelente imagen junto con la realización del informe en los términos que nos recomienda el *BI-RADS*[®]. Hay que tomar en cuenta que con cada método de imagen es igualmente importante entregar a la paciente un físico con el que se muestra los hallazgos descritos. Este físico, placa o CD/DVD, debe garantizar la posibilidad de hacer evaluación diagnóstica con las imágenes contenidas en él.

En caso de mamografía: debe considerarse que esta puede ser analógica, CR (radiografía computarizada) o digital.

En el caso de la mamografía analógica, tenemos que considerar que la misma debe presentarse en películas especiales para mamografía, revelada en equipos dedicados y con la posibilidad de que sean visualizadas en ambientes adecuados en un consultorio o sala de lectura con el uso de negatoscopios dedicados. Se deben respetar los formatos de 8 " x 10" y de 18 cm x 24 cm.

En el caso de mamografías CR se debe tomar en cuenta dos formatos: uno en películas, para los que se usara igualmente impresoras y películas dedicadas y en formato digital en CD/DVD en formato DICOM en el que debemos garantizar que se preserve la posibilidad de ser visualizados en estaciones de alta resolución con monitores de 5 megapíxeles y que a su vez se pueda visualizar en computadoras de escritorio o portátiles haciendo la salvedad que este último es un formato de uso no diagnóstico. La evaluación diagnóstica por parte del especialista debe ser en estaciones de trabajo con monitores de 5 megapíxeles por 5 megapíxeles o en su defecto en negatoscopios dedicados con los cuidados de una sala de lectura garantizando el uso de máscaras.

Si se trata de un sistema totalmente digital, tanto para mamografías 2D como para las 3D o tomosíntesis el dictado o evaluación diagnóstica de los estudios debemos hacerlos en una estación de trabajo dedicada con monitores de 5 megapíxeles y se debe entregar a la paciente un CD/DVD en formato DICOM con la información de su estudio que pueda ser evaluada preservándola de alta resolución, diagnóstica, y la posibilidad que adicionalmente sea evaluada en un equipo de menor resolución haciendo énfasis en la pérdida de la capacidad diagnóstica.

En el caso de la tomosíntesis o mamografía 3D la información debe conservarse en formato DICOM que permita preservar toda la información de los cortes.

Si vamos a mostrar las imágenes en placas debemos tomar en cuenta que la mamografía tiene por paciente, 4 láminas, las proyecciones cráneo caudal (CC) y proyecciones medio-lateral oblicua (MLO) de cada mama, y en pacientes con prótesis adicionalmente las de la técnica de Eklund. Todas deben estar en una escala de tamaño real (1:1) tanto para impresión como para revelado.

El ultrasonido puede ser presentado en CD/DVD o en papel de fotografía especial o en películas de acetato. Siempre se debe preservar un tamaño que permita visualizar lo diagnosticado de manera adecuada, con un formato de por lo menos 9 cm x 6,5 cm.

Es posible el almacenamiento en la nube manteniendo el formato DICOM. La resonancia magnética se puede presentar en un formato de CD/DVD o en películas se debe presentar en formatos de cuadros que permitan la evaluación satisfactoria.

E. FORMACIÓN DEL MÉDICO RADIÓLOGO Y DEL TÉCNICO RADIÓLOGO.

La formación del médico y del técnico radiólogo va a repercutir en la calidad de

realización y la interpretación de los estudios de imágenes de la mama: mamografía 2D y 3D, mamografía digital, ultrasonido y resonancia magnética.

La Sociedad Venezolana de Mastología debe promover la realización de cursos de formación/nivelación para los técnicos y médicos radiólogos para su mejoramiento profesional. Se podrían tomar en cuenta cursos recomendados por EUSOMA y por la *SOCIETY of BREAST IMAGING*. Con estos cursos se lograría preparar a los médicos y a los técnicos para una futura certificación.

Por otro lado debemos ofrecer la asesoría para la actualización de los programas universitarios de formación de médicos y técnicos radiólogos en los posgrados de imaginología y el TSU de radiología respectivamente.

Para lograr estos objetivos se debe hacer una alianza estratégica con la Sociedad Venezolana de Radiología y Diagnóstico por Imágenes (SOVERADI). Los cursos deben tener módulos teóricos y prácticos. Estos últimos podrían realizarse mediante alianzas con servicios de imágenes reconocidos por las sociedades científicas antes mencionadas.

Para recomendar a los servicios de imágenes, para el apoyo en los objetivos de los módulos prácticos, las sociedades deben sugerir que estos cumplan con un mínimo de requisitos como son la presentación de un manual de control de calidad y la evaluación los mamógrafos por parte de un organismo acreditado y en una etapa posterior que los profesionales que en ellas laboran hayan cumplido con el curso de formación/nivelación anteriormente propuesto.

Debemos proponer la obligatoriedad de acumulación de créditos con cursos de educación médica continua relacionados con la especialidad por períodos anuales. Esto puede lograrse mediante la asistencia a congresos nacionales e internacionales, talleres, charlas, diplomados o maestrías.

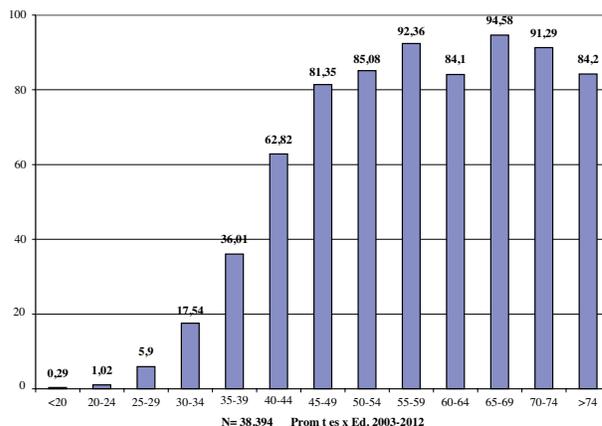
MESA 4A. EPIDEMIOLOGÍA NORMATIVA VENEZOLANA Y APOYO LEGAL

Del análisis de los anuarios de epidemiología del extinto Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y del actual Ministerio del Poder Popular para la Salud se observa, que el cáncer de mama como causa de mortalidad ha venido aumentando en forma progresiva en el país. Cabe destacar que el cáncer de mama parece aumentar su incidencia en los países subdesarrollados y la tasa de mortalidad a elevarse debido a la falta de un mecanismo de prevención y control. En nuestro país, el enfoque del cáncer de mama es predominantemente asistencial, priorizándose el aspecto individual sin que hayan sido dictado normas para la detección y atención de grandes grupos de poblaciones, es decir, para darle el tratamiento propio de un problema de salud pública.

Ahora bien, de conformidad con el Decreto N° 3 263 de fecha 20 de noviembre de 2004, publicado en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 38 070 de fecha 22 de noviembre de 2005, el Registro Nacional de Cáncer será de estricto cumplimiento en todos los hospitales públicos y privados establecidos o que se establezcan en el país y/o en todas aquellas instituciones hospitalarias que registren más de 100 casos de cáncer al año, pero actualmente solo los tres hospitales oncológicos del país: el Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, el Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti”, y el Hospital Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño” y cuatro instituciones privadas cumplen con este deber legal.

B. REGISTRO ESTADÍSTICOS

Las últimas estadísticas publicadas por el Registro Nacional de Cáncer del Ministerio del Poder Popular para la Salud del año 2013, siendo la incidencia: 5 668 casos y la mortalidad: 2 067



casos, la cual representa el 3,62 % de toda la mortalidad registrada en el país.

C. PESQUISA EN VENEZUELA

En Venezuela no existe una política sanitaria explícita para el control o atención del cáncer de mama, sabiendo que la pesquisa debe formar parte de las políticas públicas del Estado en esta materia, las cuales hasta la presente fecha resultan inexistentes, y en tal sentido se sabe, que hace menos de un año la Dirección de Oncología del MPPS se reunió con las sociedades de Oncología, Mastología y la Organización Panamericana de la Salud, con la idea de reactivar el Plan Nacional de Pesquisa para cáncer de mama iniciado en la décadas de los setenta; sin embargo, al parecer se trató de una reunión infructuosa, pues hasta la presente fecha no tenemos pesquisa en esta materia. Por esa razón el Consenso insistimos tuvo como objetivo principal a la pesquisa oportunista.

En Venezuela no existe en la práctica un programa de pesquisa operativo y funcional; sin embargo, consideramos conveniente detallar los tipos de pesquisa que se realizan de forma global, a saber:

La pesquisa poblacional es organizada por el gobierno y todas las mujeres de una edad establecida son invitadas a participar con el objetivo de reducir las muertes por cáncer de mama. Se establecen protocolos y programas de control de calidad, con procesos de acreditación para los centros de salud y su personal.

La pesquisa oportunista se fundamenta en centros individuales con el objetivo de detectar el cáncer de mama, se refiere a la elección individual de una mujer asintomática de realizarse una mamografía sin responder a la invitación de un programa de pesquisa. Las mujeres que asisten son auto-referidas y pagan por sus estudios. Cada centro tiene sus protocolos y procedimientos de control de calidad. La pesquisa oportunista podría evaluar la aceptación de la población y generalmente precede a la pesquisa poblacional.

D. EL DIPLOMADO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGÍA (SVM)

Siendo evidente la necesidad de que el cirujano mastólogo esté formado integral y científicamente, y en vista de la precaria situación que se vivía en Venezuela con relación a estos especialistas, hace casi cinco años la SVM diseñó el Primer Diplomado, con un programa concebido a partir de objetivos generales y específicos, con un contenido integrado por conocimientos tanto de la mama normal como de la patológica, contando con un plantel de profesores, médicos especialistas en las diferentes ramas de la Mastología. La idea de este curso es darle una formación preliminar de carácter teórico, a los aspirantes, que le sirva de base para entrar a cursar la especialidad en Mastología.

Los lineamientos fundamentales de dicho curso se resumen a continuación:

- Los aspirantes deben ser cirujanos generales, ginecólogos, médicos radiólogos, médicos anatomo - patólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas oncólogos

- Se propone un programa de contenidos en conocimientos básicos de biología celular, genética, anatomía, histología normal y patológica. Desarrollar competencias en principios de estadística médica e investigación, así como programas de prevención y protocolos de diagnóstico, tratamiento (en sus diferentes modalidades) y manejo de la evolución y recuperación de la paciente con patología de la mama.
- El lapso mínimo de duración es de ciento sesenta (160) h académicas, sujetas a evaluación permanente y periódica.

E. PROPOSICIONES PARA LA FORMACIÓN DEL CIRUJANO MASTÓLOGO.

Los egresados del Diplomado tendrán prioridad para ingresar a cursar la especialidad de Mastología.

- Durante un tiempo que se define en cada caso (seis meses a un año) el aspirante debe cumplir una pasantía o internado en una institución de salud, que le brinden la posibilidad de adquirir las competencias planificadas en las diferentes áreas.
- Para obtener la certificación en Mastología es indispensable que el cursante cumpla actividades prácticas según la especialidad, así:

El cirujano mastólogo debe ser: médico especialista en cirugía general, cirugía oncológica, cirugía plástica, gineco-obstetricia quienes deben participar como asistentes y cirujano principal en procedimientos quirúrgicos de patología benigna y maligna de la mama. Debe realizar un número de mastectomías totales con exploración axilar, incluyendo disección y biopsia de ganglio centinela, así como de cirugía preservadora de la mama, mínimo diez procedimientos. También debe participar en técnicas de reconstrucción (oncoplastia), que

forman parte del entrenamiento que se desarrolla durante un período de un año. Debe tener un conocimiento integrado de la mama normal y patológica, pues el manejo de esta especialidad debe ser multidisciplinario.

Debido a que por falta de tiempo este punto no pudo ser examinado exhaustivamente en la mesa, como se indicó anteriormente, estas proposiciones sobre la formación del cirujano mastólogo deben ser analizadas en un próximo Consenso que convocará oportunamente la Junta Directiva de la SVM.

F. ¿QUÉ DEBEMOS HACER PARA PREPARAR EL PAÍS PARA LA PESQUISA?

1. Capacitar al personal médico y técnico, entrenado en el área de la Mastología y fundamentalmente en mamografía como herramienta fundamental de la pesquisa (mejorando los *pensum* de formación de los diferentes especialistas).
2. Dotar de mamógrafos digitales de campo completo a los establecimientos hospitalarios nivel nacional, para poder realizar dichas pesquisas. De igual manera debe crearse una norma de control de calidad para acreditar a los centros de Mastología en todo el país.
3. Iniciar campañas a todos los niveles con la finalidad de “sacar de circulación” la gran cantidad de equipos obsoletos que se encuentran haciendo estudios de pésima calidad (tanto en establecimientos públicos como privados).
4. Levantar un censo estadístico nacional de incidencia y mortalidad para poder definir las estrategias donde debe ser intensificada la pesquisa, de acuerdo a las necesidades de cada ciudad o región en general; esto igualmente permitiría decidir la edad a la que sería ideal iniciar la misma en nuestra población.
5. Creación de una red informática con la cual se pueda realizar telemedicina para incorporar unidades móviles con técnicos, donde el imaginólogo realice interpretación a distancia. Igualmente dicha red servirá para evaluaciones de mamografía por otros especialistas a distancia.
6. Dotar a los centros de salud de los recursos necesarios (humanos y técnicos) para realizar los estudios complementarios necesarios en caso de hallazgos en la mamografía (ecografía mamaria, toma de biopsias percutáneas, etc.).
7. Incluir en los programas universitarios de pregrado (medicina) y en los posgrados de cirugía general, cirugía oncológica, incluso los de ginecología que tengan como objetivo la formación de médicos uno o varios temas que permitan obtener un conocimiento preciso de la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad maligna de la glándula mamaria.

REFERENCIAS

1. Lui CY, Lam HS, Chan LK, Tam KF, Chan CM, Leung TY, et al. Opportunistic breast cancer screening in Hong Kong; a revisit of the Kwong Wah Hospital experience. *Hong Kong Med J.* 2007;13:106-113.