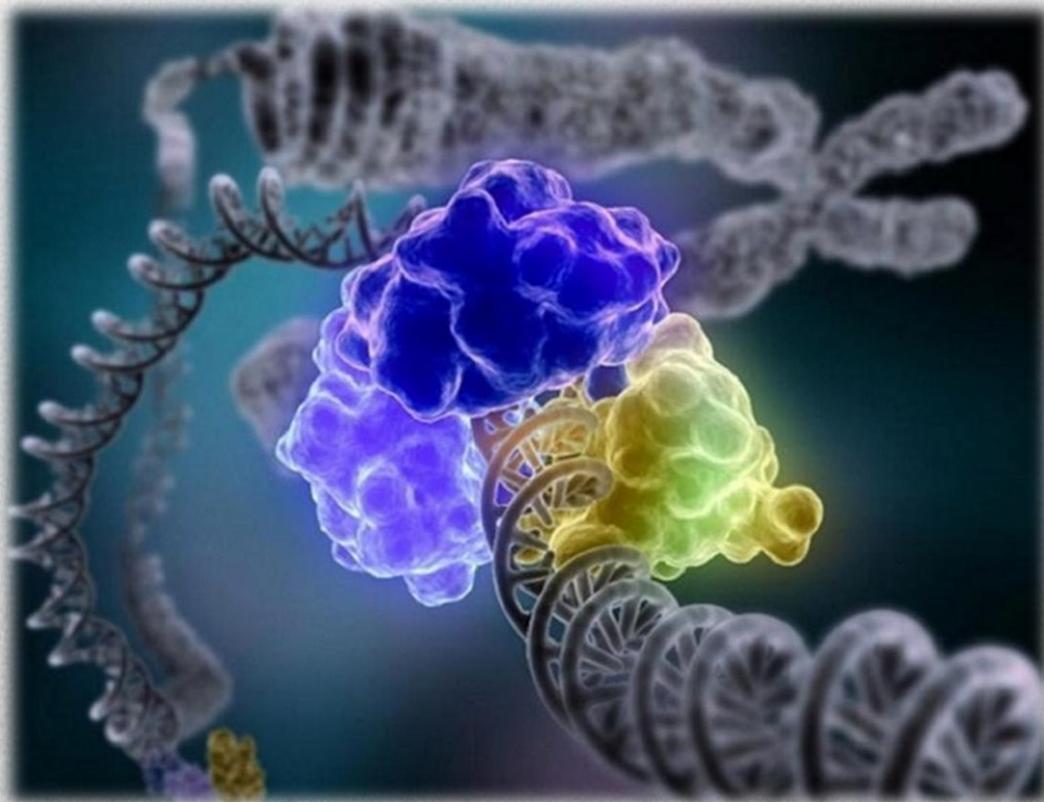


# Predisposición hereditaria al cáncer de mama y medidas profilácticas

---

*Hereditary predisposition to breast cancer  
and prophylactic measures*



Autor: Rodrigo Domínguez León  
Directora: Dra. Isabel Vicente Gómez  
Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina  
Zaragoza, Junio 2016

---

# INDICE

Resumen.....	Página 3
1 Introducción.....	Página 4
2 BRCA1 y BRCA2.....	Página 5
2.1 Prevalencia mutaciones BCRA1 y BRCA2.....	Página 7
2.2 Funciones de los genes BRCA1 y BRCA2.....	Página 8
2.3 Riesgo de padecer cáncer asociado a mutaciones en BRCA1 y BRCA2.....	Página 10
2.3.1 Riesgo de padecer cáncer de mama u ovario en mujeres.....	Página 10
2.3.2 Riesgo de padecer cáncer de mama o próstata en varones.....	Página 12
2.3.3 Riesgo de padecer otros cánceres en portadores de mutaciones BRCA.....	Página 12
2.4 Estructura del gen BRCA1.....	Página 13
2.5 Estructura del gen BRCA2.....	Página 14
2.6 Correlación entre genotipo y fenotipo.....	Página 14
2.7 Características de los tumores debidos a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 .....	Página 15
2.8 Modificadores de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2.....	Página 17
3 Consejo Genético.....	Página 17
3.1 Valoración de la probabilidad de detectar mutaciones BCRA. Diagnóstico genético.....	Página 17
3.2 Técnicas de detección de mutaciones BRCA.....	Página 21
3.3 Interpretación de los resultados de la prueba genética.....	Página 22





## RESUMEN

De los aproximadamente 25.000 nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados en España, en torno al 5-10% están asociados a una predisposición genética. La mayor parte de las alteraciones en la línea germinal son causantes del cáncer de mama y ovario hereditario sobretodo las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Estos genes codifican proteínas que regulan negativamente el ciclo celular, bien inhibiendo el crecimiento o provocando la muerte celular por lo que presentar mutaciones en estos genes, conlleva un aumento del riesgo acumulado de presentar cáncer de mama y/o ovario durante su vida con respecto a la población general. Un diagnóstico correcto de los casos de cáncer hereditario, así como de las mutaciones que lo causan, en especial de BRCA1 y BRCA2 es indispensable para un buen manejo de los pacientes y de sus familiares afectos mediante estrategias de seguimiento y medidas reductoras de riesgo.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer hereditario, BRCA1, BRCA2, consejo genético, seguimiento, reducción de riesgo.

## ABSTRACT

Of the approximately 25,000 new cases of breast cancer diagnosed in Spain, around 5-10% are associated with a genetic predisposition. Most of the changes in the germline cause hereditary breast and ovarian cancer, especially BRCA1 and BRCA2 genes mutations. These genes encode proteins that negatively regulate the cell cycle by inhibiting the growth or causing cell death. People who have that mutations in these genes, have an increased risk of breast cancer and / or ovarian cancer during their lifetime respect the general population. An accurate diagnosis of cases of hereditary cancer and mutations that cause it, especially BRCA1 and BRCA2 is essential for a better management of patients and their families, monitoring strategies and risk-reducing measures.

**Keywords:** Breast cancer, ovarian cancer, hereditary cancer, BRCA1, BRCA2, genetic counseling, tracing, risk reduction.

## 1 INTRODUCCION

El cáncer es una enfermedad multifactorial debida al efecto combinado de factores genéticos y ambientales. Una pequeña proporción, alrededor del 5-10% de todos los tumores, se estima que tiene un carácter hereditario. Los cánceres hereditarios son la consecuencia de mutaciones germinales en genes concretos que incrementan la susceptibilidad para padecer cáncer. Esta susceptibilidad se transmite entre los miembros de la familia de acuerdo a distintos patrones de herencia. En los últimos años se han identificado alrededor de 50 genes implicados en otros tantos síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y se han desarrollado técnicas para su estudio y caracterización de sus mutaciones.

El cáncer de mama es la cuarta neoplasia mas común en España en 2012, con una incidencia en ambos sexos del 11.7% y es la primera causa de cáncer en mujeres, diagnosticándose anualmente unos 25.000 casos de cáncer de mama, lo que supone el 29% de las neoplasias diagnosticadas en mujeres [80].

La etiología del cáncer de mama es desconocida, pero se han implicado factores de riesgo hormonales, reproductivos y hereditarios. Se estima que la gran mayoría de los canceres de mama (80%) son esporádicos, debido a mutaciones adquiridas en genes a lo largo de la vida, presentando una edad de inicio entre los 65 y 80 años. Estas familias se consideran de un riesgo bajo [81]. Aproximadamente un 10-15% del cáncer de mama es familiar, con varios individuos afectados por un cierto tipo de cáncer. La edad de inicio es variable (55-70 años). Estas familias presentan un riesgo más elevado que el de la población general, pero no existe un patrón de herencia definido [2]. Sólo el 5-10% de los cánceres mamarios es hereditario, con inicio precoz de la enfermedad (antes de los 50 años), existiendo un patrón de herencia definido, autosómico dominante. Además, puede haber individuos afectados por otros tipos de cáncer, como el cáncer de ovario.[82,83]. Hasta el momento han sido identificados varios genes asociados al Cáncer de Mama Hereditario. En torno al 25% están relacionados con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. El gen BRCA1, con localización 17q21 predispone a padecer cáncer de mama u ovario. El gen BRCA2, localizado en 13q12-13 se relaciona con la propensión a padecer cáncer de mama en mujeres jóvenes, cáncer de mama en varones y cáncer de ovario en

menor medida [84,85]. Aquellas mujeres con mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2, presentan entre un 50% y un 85% más de riesgo de presentar un cáncer de mama a los 70 años, además de un 40-60% de padecer cáncer de ovario en portadores de BRCA1 y un 10-20% en portadoras de BRCA2 [83]. También pueden estar implicados en la etiología del CMH otros genes responsables de síndromes genéticos, pero con una frecuencia inferior al 1%; como por ejemplo el Síndrome Li-Fraumeni, Síndrome de Lynch II, Síndrome Muir-Torre, Síndrome Peutz-Jeghers, Enfermedad de Cowden, Ataxia-telangiectasia... El porcentaje restante se debe a genes de baja penetrancia aun no identificados [86].

## 2 BRCA1 y BRCA2

Los primeros intentos para determinar la influencia de los antecedentes familiares en el riesgo de cáncer de mama se publicaron en la primera mitad del siglo XX. Aunque muchos de estos estudios presentan defectos metodológicos, demuestran de manera coherente un aumento doble o triple del riesgo de cáncer de mama en madres o hermanas de pacientes con cáncer de mama. El primer gran estudio realizado en Suecia con 2660 mujeres, concluyendo que las mujeres con una pariente afectada presentaban un aumento del riesgo de cáncer de mama de 1,7 en comparación con las mujeres sin parientes afectados [1].

Para 1980 ya se habían acumulado una cantidad importante de indicios que confirmaban la presencia de factores hereditarios responsables del agrupamiento familiar del cáncer de mama y se redirigieron los esfuerzos para determinar el patrón hereditario. En 1984, Williams y Anderson aportaron la primera prueba de la existencia de un gen autosómico dominante de predisposición al cáncer de mama con una penetrancia relacionada con la edad. Esto fue confirmado posteriormente en 1988 por Newman y cols [1].

En 1990, se identificó que en el cromosoma 17q21 se localizaba un gen de predisposición para la aparición temprana de cáncer de mama, ahora conocido como BRCA1, que fue identificado en 1994 y que codifica una proteína importante en la

respuesta celular a una lesión del DNA. En 1995 se identificó un segundo gen en el cromosoma 13q12-13 conocido como BRCA2 [1].

A pesar de explicar un porcentaje relativamente bajo de los casos (5-10%), los genes BRCA1 y BRCA2 son los dos únicos genes de alto riesgo implicados específicamente en el síndrome. Existen otros genes que confieren alto riesgo para cáncer de mama, como son TP53 (S. Li-Fraumeni) o PTEN (S. Cowden).

Tabla 1. Genes relacionados con la predisposición genética al cáncer de mama [1]

GEN	SINDROME	HERENCIA	CANCERES	OTRAS MANIFESTACIONES
BRCA1	CMOH	AD	Mama, Ovario	
BRCA2	CMOH	AD	Mama, Ovario Prostata, Páncreas	Anemia de Fanconi
TP53	S. Li-Fraumeni	AD	Mama, Cerebro, Sarcoma partes blandas, Osteosarcoma, Leucemia, Carcinoma corticosuprarrenal...	
PTEN	E. Cowden	AD	Mama, Ovario	Adenomas de tiroides, polipos en tubo digestivo
STK11/LKB1	S. Peutz-Jegher	AD	Tubo digestivo, Mama	Hamartomas intestinales, pigmentación mucosa oral, dedos de manos y pies
ATM	Ataxia-Telangiectasia	AD	Mama	Leucemia, linfoma, ataxia cerebelosa, inmunodeficiencia, telangiectasias
CHEK2	Lugares específicos	AD	Mama	Penetrancia baja
MSH2/MLH1	S. Lynch	AD	Colorrectal, Mama	

La identificación de los genes BRCA1 y BRCA2 supuso un gran avance en el manejo de las familias con cáncer de mama hereditario, ya que ofreció la posibilidad de realizar un test genético mediante el que identificar los individuos de riesgo en las familias, recibir consejo genético y tomar las medidas preventivas y de seguimiento adecuadas.

## 2.1 Prevalencia mutaciones BCRA1 y BRCA2

Como ya hemos mencionado, se considera que las mutaciones en estos genes no explican más de un 5-10% de los casos de cáncer de mama familiar. Pero los cálculos sobre la prevalencia de la mutación de BRCA1 y BRCA2 son dispares entre distintas poblaciones, esto es debido a que BRCA1 y BRCA2 sufren “mutaciones del fundador”. Se trata de mutaciones antiguas que se han producido en poblaciones raciales específicas que han estado aisladas geográfica o culturalmente. Persisten debido a que el desarrollo de la enfermedad suele producirse después de la edad fértil, transmitiendo estas mutaciones a la siguiente generación. Las mutaciones del fundador han sido identificadas al menos en nueve subpoblaciones raciales diferentes, entre las que se encuentran Islandia, Finlandia, Hungría, Rusia, Francia, Holanda y Bélgica, Israel, Suecia y Dinamarca y Noruega [1]. La prevalencia de mutaciones es más alta y el porcentaje de casos atribuible es también más alto en la población Judía Askenazi, polaca o sueca, en las que los porcentajes son del 59%, 64% y 36% respectivamente [2,3].

Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 entre la población judía askenazi se están investigando en profundidad, ya que la presencia de mutaciones de fundadores facilita estos estudios. Existen tres mutaciones (185delAG y 5382insC en BRCA1 y 6174delT en BRCA2) que presentan una frecuencia del 2% en esta población, mientras que la frecuencia estimada de mutaciones en una población no seleccionada de raza blanca es aproximadamente un 0,1%, lo que indica la presencia de un efecto del fundador en la población askenazi, que ahora se ha confirmado con los estudios sobre haplotipos [1].

En el extremo contrario se situarían poblaciones como la española o la italiana, en las que, en general, no existen mutaciones recurrentes y solamente se observan efectos fundadores en zonas geográficas concretas [4,5].

Tabla 2. Probabilidad estimada de presentar mutaciones en BRCA1 según la historia familiar [27]

Historia familiar	Probabilidad mutaciones BRCA1, %
<b>Solo una persona afectada</b>	
Cáncer de mama menor de 30 años	12
Cáncer de mama menor de 40 años	6
Cáncer de mama entre 40 y 49 años	3
Cáncer de ovario menor de 50 años	7
<b>Hermana</b>	
Ambas con cáncer de mama menores de 40 años	37
Ambas con cáncer de mama entre 40 y 49 años	20
Cáncer de mama menor de 50 años, cáncer de ovario menor de 50 años	46
Ambas con cáncer de ovario menores de 50 años	61
<b>Familia</b>	
Solo cáncer de mama, tres o más casos menores de 50 años	40
Dos o mas casos de cáncer de mama y uno o más de ovario	82
Dos o más casos de cáncer de mama y dos o más de ovario	91

## 2.2 Funciones de los genes BRCA1 y BRCA2

El estudio de los síndromes clínicos que incluyen un aumento de la incidencia del cáncer de mama ha permitido profundizar en los mecanismos mediante los cuales las mutaciones genéticas provocan el desarrollo del cáncer. BRCA1, BRCA2 como la mayoría de los genes implicados en síndromes de cáncer hereditario, pertenecen al grupo de los genes supresores de tumores. Clásicamente se considera que este tipo de genes codifican para proteínas que regulan negativamente el ciclo celular, bien inhibiendo el crecimiento o promoviendo la muerte celular. De esta forma, si algún mecanismo mutacional provoca una pérdida de función de estos genes en una célula determinada, ésta podría sufrir una proliferación descontrolada y adquirir un fenotipo tumoral. En los

últimos años se ha descrito un nuevo grupo de genes supresores cuya función es el mantenimiento de la integridad genómica. Estos genes, si bien no promueven la iniciación del tumor directamente, provocan un incremento de mutaciones en otros genes que sí controlan directamente el ciclo. Parece que los genes BRCA pertenecen a este segundo grupo [1].

El modelo de actuación de los genes supresores de tumores fue descrito por Knudson en 1971 [6], y se ha mantenido hasta la actualidad. Según este modelo, las dos copias del gen supresor deben estar inactivadas para que éste pierda totalmente su función. En los casos de cáncer familiar, una de las mutaciones se encuentra en línea germinal y se transmite de generación en generación, confiriendo a los portadores una susceptibilidad de padecer el cáncer que se hereda de forma autosómica dominante. La segunda copia se altera a nivel somático, y es entonces cuando se produce el tumor. En los casos de cáncer esporádico, las dos mutaciones ocurrirían a nivel somático en una misma célula [1].

Los primeros estudios relacionaron la función de BRCA1 Y BRCA2 con los procesos celulares implicados en la transcripción, apoptosis, ciclo celular, reparación de DNA y desarrollo. Sin embargo, los estudios más recientes han demostrado que la función principal del BRCA1 y BRCA2 es mantener la estabilidad del genoma. Las dos proteínas suprimen la recombinación ilegítima e intervienen en la reparación de las roturas de DNA bicatenario. BRCA1 participa más en este proceso que BRCA2, que interviene en la percepción y señalización de la presencia de DNA dañado y a ayudar a reparar el daño localmente. Cuando se encuentra presente en las células normales, BRCA1 favorece la transcripción de otros genes importantes en el proceso; regula los puntos de control de las fases S, G1 y G2M del ciclo celular, lo que asegura que las células con DNA dañado no se repliquen; altera la estructura de la cromatina y la organización del nucleosoma en el lugar puntual del daño, lo que facilita el acceso de los complejos de reparación y favorece el uso de la ruta de reparación exenta de errores mediante recombinación homóloga en lugar del proceso propenso a errores mediante la unión de los extremos no homólogos. El BRCA2 tiene una función más limitada en el mantenimiento de la estabilidad del genoma ya que funciona solo en el lugar puntual de la reparación regulando la actividad de RAD51, un componente esencial de la reparación de las roturas de las dos cadenas

mediante recombinación homóloga exenta de errores [1].

## **2.3 Riesgo de padecer cáncer asociado a mutaciones en BRCA1 y BRCA2**

### **2.3.1 Riesgo de padecer cáncer de mama u ovario en mujeres**

El riesgo de padecer cáncer asociado a la presencia de mutaciones BRCA1 y BRCA2 ha sido evaluado en diferentes trabajos con resultados dispares. En un estudio realizado por Breast Cancer Linkage Consortium en el que se incluyeron 237 familias con CMOH, de las cuales el 52% presentaban la mutación BRCA1 y el 35% para BCRA2. Según este estudio, el riesgo acumulado de presentar cáncer de mama con mutación BRCA1 es del 87%, y con mutación BRCA2 del 84%. Mientras que el riesgo de presentar cáncer de ovario se estima en un 27% a los 70 años para mutaciones BCRA2, por debajo del estimado para mutaciones BCRA1 que se encuentra en torno al 42% [7].

En un metaanálisis en el que se incluyeron 22 estudios de todo el mundo, incluyendo 6965 casos de cáncer mama en mujer, 176 en varón y 998 casos de cáncer de ovario, identificándose 289 mutaciones de BRCA 1 y 221 de BRCA 2. Este estudio realizado por Antoniou concluía que la incidencia del cáncer de mama con mutaciones BCRA1, aumenta con la edad hasta alcanzar un máximo a los 45-49 años, no así el cáncer de ovario que no sigue un patrón fijo al aumentar de edad. Los pacientes presentan un riesgo acumulado del 65% en cáncer de mama y del 39% en cáncer de ovario a los 70 años. Por otro lado en las mutaciones de BCRA 2, el riesgo de cáncer de mama aumenta progresivamente con la edad situándose en un 45% a los 70 años, mientras que en el riesgo de cáncer de ovario aumenta hasta los 55-59 años y luego desciende, presentando un riesgo acumulado del 11% [8].

Satagopan realizó un estudio 305 pacientes judías Ashkenazi, en el que al igual que en el trabajo de Antoniou, el riesgo de cáncer de mama tanto con BCRA 1 y BCRA2 aumenta con la edad. Obtuvieron las tasas mas bajas encontradas hasta entonces, con un riesgo acumulado a los 70 años del 46% para BCRA1 y del 26% para BCRA2. Aunque concluyeron que esta gran diferencia de penetrancia puede ser atribuible a un sesgo de comprobación, aunque también es posible que otros factores hormonales, genéticos o

ambientales pudiesen modificar la penetrancia en diferentes linajes [9].

En un trabajo realizado por King M.C. se determinaron los riesgos de cáncer de mama y ovario para las mujeres judías Ashkenazi con mutaciones heredadas en los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2. Se seleccionaron 1008 casos índice, independientemente de los antecedentes familiares de cáncer. El riesgo de cáncer de mama entre las mujeres portadoras de la mutación fue del 82%, similar a los riesgos en las familias con muchos casos. En cuanto al riesgo de cáncer de ovario fueron del 54% para el BRCA1 y el 23% para los portadores de la mutación BRCA2 [10].

Grafico 1: Riesgo estimado de padecer cáncer de mama a los 70 años en mujeres portadoras de mutación BCRA 1 o BCRA 2

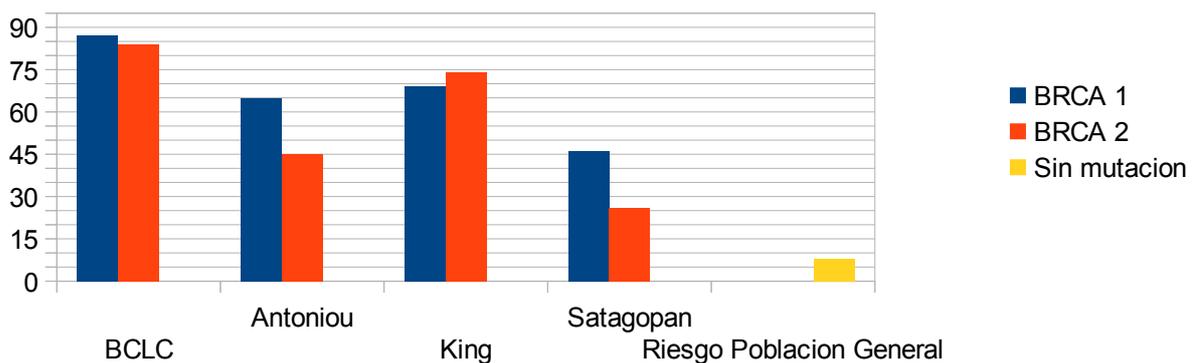
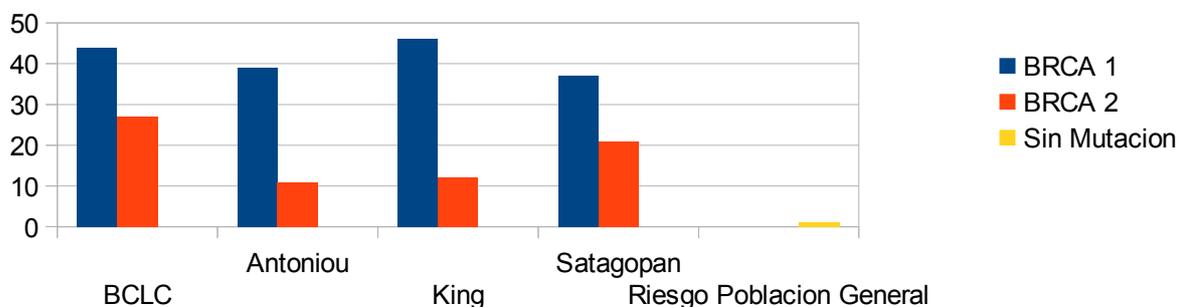


Grafico 2: Riesgo estimado de padecer cáncer de ovario a los 70 años en mujeres portadoras de mutación BCRA 1 o BCRA 2



### 2.3.2 Riesgo de padecer cáncer de mama o próstata en varones

La información disponible sobre cáncer de mama en el hombre es limitada. En contraste con las mujeres, que tienen un mayor riesgo de cáncer con mutaciones del gen BRCA1, BRCA2 es el gen más importante para los hombres. El espectro de cánceres es amplia para el BRCA2 y algunos estudios indican que el riesgo de cáncer en general para los portadores BRCA2 varones supera el riesgo de las mujeres portadoras [7].

En el estudio realizado por Thompson D, que incluía 59 pacientes varones con mutación BCRA2, el riesgo acumulado de padecer cáncer a los 70 años era del 2,8% mientras que a los 80, ascendía hasta el 6,9%. [11] Son poco frecuentes los casos publicados de hombres portadores de mutaciones de BRCA1. El riesgo estimado de cáncer de mama a lo largo de la vida es aproximadamente 5.8% (>80 años)[12]. Sin embargo, estudios clínicos recientes de familias portadoras de mutaciones en BRCA1 demuestran la asociación con cáncer de mama masculino [13].

El riesgo de desarrollar cáncer de próstata es también mayor para portadores de mutaciones en BRCA2 comparado con portadores de BRCA1. Estudios anteriores sugieren un aumento significativo de cáncer de próstata en familias de BRCA1 o BRCA2 (15-25%) [7,14]. Sin embargo, estudios recientes indicaron un riesgo acumulativo de 7.5% a los 70 años en familias judías askenazi [15]. La información sobre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en otras poblaciones es limitada; un estudio realizado en la población holandesa refleja un riesgo acumulativo de 5.2% a los 70 años para hombres portadores de BRCA2 [16].

### 2.3.3 Riesgo de padecer otros cánceres en portadores de mutaciones BRCA

Existen otros tipos de cáncer menos comunes asociados al cáncer hereditario de mama y/u ovario. Algunos de éstos se deben a mutaciones en BRCA mientras otros constituyen síndromes hereditarios. Por ejemplo, individuos afectados con el síndrome de Cowden poseen un alto riesgo de cáncer de mama, tiroides y endometrio. Es importante considerar todos los cánceres, al momento de asesoramiento genético, para determinar el riesgo al cáncer hereditario de mama y/u ovario o el riesgo de otros síndromes y así ofrecer las medidas de prevención y manejo adecuado a estas familias.

En un principio se pensó que portadores de mutaciones en BRCA poseían un

riesgo mayor de desarrollar cáncer de colon [14]. Sin embargo, dos estudios familiares realizados recientemente [17,18] comparan el índice de mutaciones en ambos genes BRCA no demostrándose una asociación de cáncer de colon con mutaciones en estos genes.

Al contrario de lo que ocurre con el cáncer de colon, existe evidencia suficiente que demuestra un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas para portadores de mutaciones en BRCA, aunque el riesgo absoluto es pequeño. Portadores de BRCA1 poseen un riesgo estimado de 1.16% en hombres y de 1,26% en mujeres a los 70 años, reflejando un riesgo relativo dos veces mayor que en la población en general [19]. Portadores de BRCA2 poseen un riesgo más elevado, siendo un 2.1% en hombres y de un 1.26% en mujeres llegados los 70 años, correspondiendo a un riesgo relativo combinado de 3.51 [14].

La determinación del aumento del riesgo a desarrollar otros tipos de cánceres en portadores de BRCA está en constante investigación y aún no es concluyente.

## 2.4 Estructura del gen BRCA1

El BRCA1 se compone de 24 exones y se traduce en una proteína compuesta por 1863 aminoácidos. Esto resulta importante desde el punto de vista clínico en el contexto de las pruebas genéticas debido a que su gran tamaño hace que el rastreo del gen completo resulte costoso. El gen contiene un gran número de repeticiones de las secuencias repetidas Alu, lo que facilita la generación de grandes deleciones y duplicaciones. Las grandes reorganizaciones de BCRA1 son: la deleción del exon 13 y la deleción del exon 22 identificadas en la población holandesa, la duplicidad del exon 13 y la deleción desde el exon 8 hasta el exon 9 identificadas en las mujeres con ascendencia del norte de Europa, y una deleción de los exones 14 al 20. La prevalencia de estas mutaciones depende probablemente de la importancia de los antecedentes familiares.

Se han detectado más de 500 variaciones de la secuencia de la región codificante de BRCA1, encontrándose casi todas en la línea germinal [1].

## 2.5 Estructura del gen BRCA2

El BRCA2 se compone de 26 exones y el tamaño de su región codificante es aproximadamente el doble de la de BRCA1, que ya es uno de los mayores genes aislados. Tal y como ocurre en BRCA1 el tamaño dificulta el rastreo de mutaciones. Sin embargo, al contrario que BRCA1, la región genómica no es rica en elementos repetidos y solo se han descrito dos familias en las que las deleciones genómicas son las bases subyacentes de las mutaciones en BRCA2 en la línea germinal asociadas a enfermedades. Al igual que BRCA1, BRCA2 se expresa muy poco en la mayoría de los tejidos, con una expresión mayor en testículos y timo.

Se han identificado 259 mutaciones en BRCA2. Podemos encontrar algunas similitudes con las mutaciones de BRCA1: Las mutaciones abarcan toda la región codificante del gen, lo que añade poca información sobre las regiones funcionales importantes y hace difícil la detección sistemática de la mutación en este gen tan grande. No se han detectado puntos calientes de mutaciones. Todas las mutaciones confirmadas son truncantes y por último, tanto en BRCA2 como en BRCA1, se han identificado pocas mutaciones en cánceres esporádicos de mama y ovario, lo que indica que las mutaciones en las regiones codificantes de BRCA2 no intervienen en la patogénesis del cáncer de mama y ovario esporádico [1].

## 2.6 Correlación entre genotipo y fenotipo

Varios estudios han intentado establecer correlaciones entre las mutaciones específicas en BRCA1 y los tipos de cáncer que se desarrollan posteriormente. En un principio se pensó que las mutaciones en la mitad 5' de BRCA1 predisponían al cáncer de mama y ovario, mientras que las mutaciones más cercanas al extremo 3' del gen se asociaban principalmente con el cáncer de mama. Pero más tarde fue aclarado por Thompson y Easton quienes observaron un riesgo menor de cáncer de mama con mutaciones en una región central de BRCA1 relativo a cualquier extremo. En el extremo amino, encontraron una proporción de 64% cáncer de mama y un 36% cáncer de ovario; en la zona central observaron una frecuencia de 52% mama y 48% ovario, mientras que

en el extremo carboxilo volvía a aumentar la frecuencia de cáncer de mama estableciendo una proporción de 72% cáncer de mama 28% cáncer de ovario [20]. Para BCRA2, su parte central se asocia con un riesgo mayor de cáncer de ovario y menor de padecer cáncer de mama: extremo amino, 89% cáncer de mama 11% cáncer de ovario, en la región central, 77% mama y 23% ovario, mientras que en el extremo carboxilo la proporción es 90% mama y 10% ovario [21].

## **2.7 Características de los tumores debidos a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2**

El cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 se diferencia del cáncer de mama esporádico y del cáncer de mama familiar negativo para mutaciones en BRCA1 o BRCA2 en la morfología, en el fenotipo inmuno-histoquímico y en las características moleculares. Determinar estas diferencias nos ayuda a mejorar nuestros conocimientos sobre el cáncer hereditario de mama y a predecir la presencia o no de una mutación BRCA en un determinado paciente. Además, estas características pueden ser utilizadas para seleccionar el tratamiento más adecuado para una mujer afectada.

El 90% de tumores debidos a mutaciones en BRCA1 se asocian con la negatividad de los receptores de estrógenos, de progesterona y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER 2 neu), por lo que se denomina cáncer de mama triple-negativo. La proporción de cánceres asociados a mutaciones BRCA1, que son negativos para los receptores de estrógenos, es inversamente proporcional a la edad de la paciente; esto quiere decir que a medida que el cáncer se diagnostica de forma más temprana, es más probable que los receptores estrogénicos resulten negativos. El 81% de los cánceres BRCA1 diagnosticados en pacientes menores de 45 años son negativos para los receptores de estrógenos, mientras que el porcentaje disminuye a 65% en aquellos cánceres diagnosticados después de los 65 años [22,23]. En contraste con la alta proporción de cánceres asociados con mutaciones BRCA1 que son negativos para los receptores de estrógenos, sólo 15% de los que son triple negativos están asociados con mutaciones BRCA1 [24].

En general, los cánceres asociados con mutaciones BRCA1 son ductales infiltrantes, de tipo basal, con un alto grado histológico, con características medulares, infiltración linfocitaria, patrón de crecimiento sincicial y resultan ser triple-negativos. Además se asocian con un comportamiento más agresivo y tienen un peor pronóstico. Los relacionados al BRCA2 parecen no diferir de los cánceres de origen no hereditario [25,26], presentando una localización más prevalentemente lobular que BRCA1, un grado histológico intermedio, receptor estrogénico positivo pero no expresa Her2/neu. [22,23,25]

Tabla 3. Principales características de los tumores en pacientes portadores de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 [22,23,25]

Características	Tumores BRCA1	Tumores BRCA2
Tipo de carcinoma	Morfológicamente relacionado con cáncer ductal de tipo no específico (75%) y medular atípico (10%).	Morfológicamente asociado con el cáncer ductal de tipo no específico (75%), medular atípico (<5%), lobular o ductal con características de lobular más prevalente que en las mujeres con mutaciones BRCA1 (~10%)
Grado histológico	Generalmente de alto grado histológico (grado III; 75%)	Grado histológico intermedio (grado II; 45%) a alto (grado III; 45%)
Receptores de estrógenos/progesterona	Negativos (75%)	Positivo (75%)
Expresión Her2/neu	Negativa (95%)	Negativa (95%)
Expresión p53	Positiva (50%)	Positiva (40%)
Expresión ciclina D1	Negativa (90%)	Positiva (60%)
Presencia de carcinoma in situ	Rara	Común.
Márgenes poco definidos	Si	Si
Mayor infiltración linfática	Si	Si
Duplicación del gen MYC	Si	Si

## 2.8 Modificadores de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Aunque las mutaciones de la línea germinal en BRCA1 y BRCA2 confieren un riesgo elevado de cáncer de mama, se ha observado una gran variabilidad del riesgo de padecer cáncer entre los individuos tanto dentro de una familia como entre ellas. Hay factores ambientales y genéticos que modifican la penetrancia de estas mutaciones, así como los factores que afectan al riesgo de cáncer de mama en la población general, que podrían presumiblemente afectar al riesgo de cáncer de mama en los portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2. Hasta el momento los modificadores más importantes identificados son la ooforectomía profiláctica y el uso de tamoxifeno para la quimioprevención. La ooforectomía reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 95%, pero también reduce el riesgo de cáncer de mama en un 50%. Igualmente, se ha demostrado que el tamoxifeno reduce el riesgo de tumores de mama contralaterales en un 50% en las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2. También se han examinado muchos factores reproductivos como modificadores en las portadoras de las mutaciones, entre los que se incluyen el número de hijos, edad a la que se tuvo el primer embarazo, uso de anticonceptivos orales y ligadura de trompas. De todos estos, los más relevantes desde el punto de vista clínico son el uso de anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer de ovario, con un ligero aumento del cáncer de mama para portadores de BRCA1. También hay algún estudio que indica que el tabaquismo reducía el riesgo de cáncer de mama en las portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, probablemente por su efecto antiestrogénico [1].

## 3 CONSEJO GENETICO

### 3.1 Valoración de la probabilidad de detectar mutaciones BCRA.

#### Diagnóstico genético.

La proporción de cáncer de mama debido a alteraciones en los genes BRCA1 y BRCA2 es muy baja, y el cribado de mutaciones muy costoso, por lo que es necesario

disponer de un buen criterio para una correcta selección de las pacientes a las que se realizará el estudio. Son estudios fundamentales que ayudan a establecer mejor los grupos de riesgo para conseguir una óptima relación entre las ventajas que supone el diagnóstico genético y las actuales limitaciones técnicas para su elaboración.

Hoy en día, en las familias con un número importante de casos de cáncer de mama, familias en las que aparece el cáncer de mama combinado con casos de cáncer de ovario, familias con algún varón afecto de cáncer de mama, o familias de origen judío, es en las que se está realizando un cribado de mutaciones con un fin diagnóstico. Es en este grupo en el que, se ha encontrado una prevalencia mayor de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. En las familias con un riesgo moderado, no parece haber una asociación tan clara con BRCA1 y BRCA2 sino más bien, parece que la enfermedad en estos casos es debida a la combinación de varios factores genéticos de baja penetrancia actuando simultáneamente y/o factores ambientales [28]. Un seguimiento de estas pacientes con mutación en BRCA nos va a permitir la detección temprana del cáncer, lo cual es fundamental para aumentar la supervivencia. Por tanto, es importante el estudio de familiares cuando se produce la detección de una alteración presuntamente patogénica en una paciente de una familia, con el fin de localizar los familiares portadores y descartar los no portadores.

Las mujeres suelen sobreestimar su riesgo de padecer cáncer de mama o cáncer de ovario, por lo que se debe realizar una valoración correcta del riesgo en las familias con varios miembros afectados. Hoy en día, cada mujer presenta un riesgo del 12.5% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, y un 1.5% de riesgo de padecer cáncer de ovario [29]. Los dos factores de riesgo más importantes para desarrollar un cáncer de mama/ovario son la edad y la historia familiar. Tener un familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama, puede significar un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama [30].

Existen dos modelos muy conocidos para estimar el riesgo de padecer cáncer de mama. Son los modelos de Gail y de Claus. Ambos se utilizan para calcular el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El modelo de Gail utiliza cinco variables para calcular el riesgo: la edad al diagnóstico, edad del primer embarazo, edad de la menarquía, número de familiares de primer grado con cáncer de mama, y número de biopsias de mama

realizadas. Con estas variables se calcula el riesgo específico por edad. El modelo de Gail no valora bien el riesgo en todos los casos ya que no considera la presencia de cáncer de mama en los familiares de segundo grado, y tampoco tiene en cuenta la presencia de cáncer de ovario en la familia [31].

El modelo de Claus se podría aplicar mejor a las mujeres con cáncer de mama hereditario porque se basa en la historia familiar de cáncer de mama, teniendo en cuenta la edad al diagnóstico. También considera la edad en que los familiares son diagnosticados de cáncer. Tampoco tiene en cuenta la historia familiar de cáncer de ovario [32]. Ambos modelos infraestiman el riesgo individual de cáncer de mama en familias portadoras de mutación BRCA, mientras sobreestiman el riesgo en no portadoras.

Sin embargo, otros modelos han sido estudiados para estimar la probabilidad de que una mujer concreta sea portadora de mutación en BRCA1 o en BRCA2, los más utilizados son los modelos de Couch, Frank y el BRCAPRO. En España se ha desarrollado un modelo probabilístico en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

El modelo de Couch se basa en la edad media del cáncer de mama en la familia de la paciente. Otros factores que se introducen son la historia familiar de cáncer de mama sólo o de cáncer de mama y ovario. Sólo predice las mutaciones en BRCA1. Detecta mutación en BRCA1 sólo en el 16% de las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, y en el 7% de las familias con historia de cáncer de ovario. Este modelo estima la probabilidad de encontrar una mutación en una familia con al menos dos casos de cáncer de mama [33].

El modelo de Frank, coordinado por Myriad Genetics, estima la probabilidad de que una mujer con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años, sea portadora de mutación en BRCA1 o en BRCA2 basándose exclusivamente en la historia familiar. Es útil para predecir la probabilidad de encontrar una mutación en una familia, determinando el grado de relación con la paciente. Así, los familiares de primer grado no afectados tienen la mitad de probabilidad de padecer cáncer de mama, respecto al familiar afecto; los familiares de segundo grado tienen un 25% de probabilidad, etc. Este modelo es más aplicable a familias con varias mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 50 años o con cáncer de ovario a cualquier edad, excluyendo a las mujeres con cáncer de mama diagnosticadas después de los 50 años [34].

El modelo BRCAPRO se desarrolló por Berry y Parmigiani. Utiliza un método matemático probabilístico basado en la herencia mendeliana y aplica las bases del teorema de Bayes. Estima la probabilidad individual de ser portador de una mutación en BRCA1 o BRCA2, según la historia familiar. Este modelo se basa en la edad y la incidencia acumulada de cáncer de mama y ovario en pacientes portadoras de mutación BRCA, comparado con la incidencia en las pacientes no portadoras. El cálculo de la probabilidad final incorpora la edad y la información de la historia familiar de cáncer de los familiares de 1° y 2° orden, según la herencia Mendeliana de los genes autosómicos dominantes. Este modelo predice de forma correcta cuando la familia estudiada tiene un alto riesgo de presentar mutación en BRCA1 o BRCA2 [35,36].

El modelo de la Hoya (Hospital Clínico San Carlos de Madrid), estima la probabilidad de presentar mutación en BRCA1 o BRCA2 mediante el desarrollo de una regresión logística. Este modelo tiene en cuenta el número de casos de cáncer de ovario, la existencia de cáncer de mama y ovario en una misma persona, la presencia de cáncer de mama bilateral, el cáncer de mama en varones y la edad media del diagnóstico de cáncer de mama. Los autores estiman que su valor predictivo positivo es de 77.4% y el valor predictivo negativo de 79% [37].

Ningún modelo matemático, ha sido convenientemente validado. Por tanto, muchos especialistas en cáncer familiar optan por definir criterios de riesgo para la recomendación del análisis genético. A este respecto la literatura de estos últimos años demuestra que no existe consenso para definir criterios de riesgo de cáncer de mama hereditario.

Por ello, la Sociedad Española de Oncología Médica elaboró una guía clínica sobre el cáncer de mama y ovario hereditario, actualizada en 2015 en el que establece los criterios de selección para realizar el test genético de mutaciones BRCA1 y BRCA2 [38].

Tabla 4: Criterios de selección para realizar el test genético de mutaciones BRCA1 y BRCA2[38]

Independientemente de la historia familiar

Mujeres con CM y CO sincrónico o metacrónico

CM  $\leq 35$  años (o CM  $\leq 40$  años en el caso de familia poco informativa(1))

CM bilateral ( el primero diagnosticado  $\leq 40$  años )

Triple negativo CM  $\leq 50$  años

CO epiteliales de alto grado no mucinoso (o trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario)

2 o más familiares(2) de primer grado con cualquier características de alto riesgo de las siguientes

CM bilateral + otra CM  $< 50$  años

Cáncer de mama masculino

CM + CO

Dos casos de CM diagnosticados antes de los 50 años

3 o más familiares directos(2) con CM y/o CO

$\geq 3$  CM  $\pm$  CO

CM: cáncer de mama CO: cáncer de ovario

1- A menos 2 mujeres que han vivido hasta los 45 años o más en cada lado de la familia

2- En el mismo lado de la familia

### 3.2 Técnicas de detección de mutaciones BRCA

Hay disponibles diferentes métodos para el screening de mutaciones en los genes BRCA. El análisis de secuenciación automática es el más sensible y específico. Sin embargo es una técnica muy costosa y laboriosa, ya que el análisis de secuencia limitado a los exones y a las regiones intrónicas adyacentes, lo que implica la determinación de unos 5.000 pares de bases para el BRCA 1 y de 10.000 para el BRCA 2. Por esta razón, normalmente se utilizan otras técnicas:

#### A. Basadas en el análisis del DNA:

Polimorfismos de conformación de cadenas sencillas (SSCP), solo o combinado con el análisis heterodúplex (SSCP/HA), electroforesis en gel sensible a la conformación (CSGE), electroforesis en geles de gradiente desnaturalizante (DGGE), cromatografía líquida desnaturalizante de alta resolución (dHPLC) y análisis de mutaciones missense mediante fluorescencia (FAMA).

#### B. Basadas en el análisis del RNA:

Test de truncamiento de proteínas (PTT) e hibridación de oligonucleótidos alelo-específico (ASO) [48,49,50,51].

Las distintas técnicas presentan notables diferencias en cuanto a inversión inicial, equipamiento, coste por muestra analizada y capacidad de procesamiento (muestras/día). El SSCP y el DGGE son los métodos más utilizados. Requieren menor inversión inicial, pero pierden cerca de un tercio de las mutaciones que son detectadas por secuenciación directa del DNA [48,49]. Los ensayos con PTT y ASO tienen la limitación de detectar sólo tipos específicos de mutaciones [49,51].

Recientemente se ha desarrollado una técnica para detectar grandes deleciones, ligando dependiente de sonda de amplificación (MLPA) que simplifica notablemente el proceso, sin embargo, no se dispone en la actualidad de datos que comparen la sensibilidad de ambos métodos [50,51].

### 3.3 Interpretación de los resultados de la prueba genética.

En este tipo de pruebas moleculares se pueden tener tres posibles resultados:

#### **Resultado negativo**

En la paciente afectada de cáncer: la falta de detección de la mutación en una paciente provee una información limitada y debe ser interpretada con mucho cuidado, pues la causa de cáncer no ha sido aún establecida. Las posibilidades pueden ser que el cáncer esté asociado a una mutación que no ha sido detectable por el método utilizado, que sea causado por una susceptibilidad genética diferente o porque es el resultado de factores no hereditarios [39].

En los parientes no afectados: confirma que esta persona no ha heredado la mutación específica para esa familia. Tanto en el caso de la paciente afectada de cáncer como de la no afectada, la familia debe saber que un resultado negativo no elimina la posibilidad de que exista un factor hereditario en la familia [39,40,41].

### **Resultado positivo**

En la paciente afectada de cáncer: esto confirma la asociación del cáncer con un origen genético y preestablece una mutación específica para esa familia.

En los parientes no afectadas: confiere un riesgo aumentado para los cánceres asociados al BRCA1 o al BRCA2. En este caso se recomienda ofrecer tratamiento profiláctico y seguimiento adecuado [39,40,41].

### **Resultado no concluyente**

El resultado puede revelar una variación incierta de significado clínico indeterminado. Generalmente esto se debe a un cambio en un nucleótido simple de ADN que puede o no provocar disfunción en la proteína. Para evaluar este resultado, el laboratorio puede requerir muestras de sangre adicionales de otros miembros de la familia (usualmente aquellos individuos afectados o familiares directos, que son los padres). Estos estudios pueden revelar que la variante es una mutación patogénica o que es un polimorfismo sin significado clínico familiar [39,40,41]

Se recomienda que toda mujer que presente antecedentes médicos y familiares de alto riesgo tenga un asesoramiento genético antes de realizarse el análisis de predisposición (asesoramiento genético pre-test) y después, una vez obtenidos los resultados (asesoramiento genético pos-test). El asesoramiento pre-test es el proceso del consentimiento informado donde se explican los motivos y las expectativas de querer realizarse el análisis. Se discuten las implicaciones de obtener un resultado positivo, negativo o de significado desconocido. Se recomienda discutir toda la información con los familiares directos, antes de tomar la decisión de realizar el análisis. Lo ideal es otorgar información sobre los riesgos, beneficios y limitaciones en dos sesiones de asesoramiento para que la paciente tenga suficiente tiempo para discutirlo con sus familiares y reflexionar si desea o no realizarse el análisis. El asesoramiento post-test consiste en la entrega de los resultados. Se recomienda que la entrega de resultados se realice junto con el médico tratante, donde se discutirán las opciones de medidas de prevención y manejo médico de

acuerdo al resultado y se entregará material educativo y de apoyo.

## **4 MANEJO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA OVARIO HEREDITARIO**

Un número muy importante de mujeres portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2 desarrollarán cáncer de mama y/u ovario a lo largo de su vida, por lo que es imprescindible un manejo clínico meticuloso para prevenir la aparición de estas enfermedades, o al menos diagnosticarlas en estadios precoces y potencialmente curables. En el momento actual disponemos de dos estrategias para conseguir estos objetivos: el seguimiento intensivo que incluye autoexploración, mamografías, resonancia magnética y ecografía trasvaginal y las medidas reductoras de riesgo en las que encontramos, la quimioprevención y las cirugías profilácticas; mastectomía, salpingo-ooforectomía e hysterectomía.

### **4.1 Medidas de seguimiento intensivo**

La detección temprana del cáncer de mama tiene como objetivo reducir la morbilidad y la mortalidad ya que las mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2 que no se someten a cirugía profiláctica tienen un 85% de riesgo de padecer cáncer de mama durante toda su vida. En general, se recomienda la autoexploración mensual mamaria desde los 18 años y exploración clínica semestral por un especialista desde los 25 años de edad. Las pruebas de imagen deberían iniciarse también a partir de los 25 años siendo la mamografía anual la prueba estándar actualmente recomendada. Desafortunadamente, la mamografía es poco sensible en estas mujeres por lo que se han investigado la utilidad de otras pruebas de imagen en mujeres de alto riesgo, como la ecografía, aunque es de uso extendido, parece menos eficaz que otras modalidades como la resonancia magnética (RM). En el momento actual ya se dispone del resultado de estudios multicéntricos de cribado del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo que incluyen la

realización de RM mamaria. La sensibilidad la RM en estos estudios oscila entre el 71-100% frente al 23-40% de la mamografía. En conjunto, alrededor del 80% de los cánceres son detectados mediante RM y solo un 40% mediante mamografía [42-46].

El estudio realizado por Warner et al en 2004 sobre 236 portadoras de BRCA1 y BRCA2 demuestra que la realización de MR anual, ecografía, mamografía y exploración clínica mejoran significativamente la sensibilidad de detección de los cánceres de mama tempranos. La combinación de resonancia magnética, ultrasonido y mamografía tuvo una sensibilidad del 95% en comparación con el 36% para la mamografía, siendo inversamente proporcional a la densidad de la mama. La resonancia magnética solo tuvo una sensibilidad del 77%, mientras que la realización de RM y mamografía conjunta, ascienden la sensibilidad al 86% [43].

Kriege et al, en un estudio prospectivo comparó la eficacia del cribado mamográfico y la RM para el cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares o una predisposición genética al cáncer de mama. Entre las mujeres examinadas se detectaron un 71,1% de los casos mediante RM, mientras que con la mamografía un 40% [44].

El estudio británico MARIBS estableció que la sensibilidad de la RM no se distribuye de forma uniforme entre todas las mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama, pues presenta un mayor sensibilidad en mujeres portadoras de la mutación BRCA1 que en las BRCA2 (92% vs 58% respectivamente) [45].

Lehman et al, en un total de 390 mujeres, mediante RM detectó cuatro tipos de cáncer con un 100% de sensibilidad, mientras que la mamografía detectó solo un tipo de cáncer, obteniendo una sensibilidad del 25% [46].

Un meta-análisis demuestra que el uso de la resonancia magnética de mama como un complemento a la mamografía aumenta significativamente la sensibilidad de detección en mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2 en comparación con la mamografía sola (93,4 vs 39,6%), mientras que la especificidad se reduce significativamente (80,3 vs 93,6%) [47].

Tabla 5: Comparación entre Resonancia Magnética y Mamografía en el seguimiento de pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2

Estudio	Sensibilidad %	Especificidad %
<b>Warner [43]</b>		
RM	77	95
Mamografía	36	99
RM+Mamografía	86	-
Ecografía	33	96
<b>Kriege [44]</b>		
RM	71	90
Mamografía	40	95
RM+Mamografía	89	-
<b>MARIBS [45]</b>		
<b>BRCA1</b>		
RM	92	79
Mamografía	23	92
RM+Mamografía	92	74
<b>BRCA2</b>		
RM	58	82
Mamografía	50	94
RM+Mamografía	92	78
<b>Lehman [46]</b>		
RM	100	-
Mamografía	25	-
<b>Phi [47]</b>		
RM+Mamografía	93,4	80,3
Mamografía	39,6	93,6

Por lo tanto, se recomienda la mamografía y RM anual para los portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2. La mamografía cuenta con varios problemas, el cáncer de mama inducido por la radiación en mujeres menores de 30 años, en las que también el tejido mamario más denso dificulta una buena visualización del estroma, pero también ventajas, ya que la mamografía puede diagnosticar tumores no identificados por la RM, especialmente aquellos con microcalcificaciones. Por lo tanto, se realizara una resonancia magnética de mama anual a partir de los 25 años, con una mamografía anual desde los 30 años hasta los 70.

En cuanto a las medidas de seguimiento en varones portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2, existen datos limitados para apoyar las pruebas de imagen, pero se recomienda considerar la mamografía a los 40 años de edad, especialmente si presentan ginecomastia o son portadores de BRCA2.

A las mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 que no han elegido salpingo-ooforectomía profiláctica, se les realizara un seguimiento mediante la determinación de CA125 y la realización de ecografía transvaginal desde los 35 años de edad. Desgraciadamente la eficacia de esta estrategia de cribado, aún siendo la única disponible en este momento, es de dudosa utilidad, presentando también falsos positivos.

Se recomienda el cribado de cáncer de próstata a partir de los 40 años para los varones con una mutación BRCA2, mientras que esta prueba debe ser individualizada para los portadores de mutaciones BRCA1.

Mientras que el cribado para la detección de cáncer colorrectal se llevará a cabo mediante la realización de una colonoscopia cada 5 años a partir de los 40, especialmente en aquellos portadores de BRCA1 [38].

Tabla 6: Recomendaciones de Screening y su evidencia científica [38]

Técnica	Edad	Evidencia científica	Grado de recomendación
<b>Mujeres</b>			
Autoexploración	Inicio a los 18 años	II	A
Examen clínico anual	Inicio a los 25 años	II	A
RM anual	Inicio a los 25 hasta 70 años	II	A
Mamografía anual	Inicio a los 30-35 hasta los 75 años	II	A
Ecografía trasviginal y derterminación Ca 125	Inicio a los 30 años	II	C
<b>Hombres</b>			
Autoexploración	Inicio a los 35 años	III	C
Examen clínico anual	Inicio a los 35 años	III	C
Mamografía basasl	40 años	III	C
Screening anual para Ca Próstata	Inicio a los 40 años	III	B
<b>Ambos sexos</b>			
Screening Ca colorectal	Inicio a los 40 años	II	B

A- Existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención.

B- Existe moderada evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención.

C- La evidencia disponible es conflictiva y no permite hacer recomendaciones a favor o en contra de la intervención clínica preventiva.

II- La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar o de un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes

III- La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

## 4.2 Medidas reductoras de riesgo

Dentro de este grupo de medidas encontramos la quimioprevención, usada para reducir el riesgo de Cáncer de mama contralateral en las pacientes portadoras de BRCA1 y BRCA2. Y las medidas quirúrgicas, como la salpingo-ooforectomía, realizada tras cumplir los deseos genésicos que presenta una reducción del 80-90% de riesgo de padecer Ca de ovario y un 50% del riesgo de Ca mama; la mastectomía reductora de riesgo, bien sea bilateral o contralateral en pacientes portadoras de mutación y con Ca de mama, reduciendo el riesgo entre un 90-95%; la histerectomía, aunque no se ha demostrado mas incidencia de Ca de endometrio en portadoras de BRCA1 y BRCA2, si se ha demostrado en pacientes en tratamiento con tamoxifeno.

### 4.2.1 Quimioprevención

Consiste en la utilización de determinados fármacos con el fin de impedir o revertir la carcinogénesis, evitando el desarrollo de una neoplasia maligna. Para la prevención del cáncer de mama se han utilizado diferentes fármacos:

#### 4.2.1.1 Tamoxifeno

Forma parte del grupo denominado modulares selectivos de los receptores estrogénicos, que tienen efectos estrogénicos y antiestrogénicos simultáneamente sobre varios tipos de tejidos. En general, se utiliza como antineoplásico para el cáncer de mama estrógeno-dependiente. Su uso con fines preventivos, a pesar de los datos contradictorios de la literatura, ha sido aprobado por la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos) tras presentarse los resultados del ensayo clínico NSABP-P1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) [52]. Este estudio llevado a cabo en 13.338 mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama, seleccionadas mediante un modelo de predicción de riesgo, mostró una reducción del 50% de la incidencia de cáncer de mama en el grupo intervención (tamoxifeno) frente al grupo control (placebo) tras 5 años de tratamiento ( $p < 0,001$ ) [52]. El consumo generalizado de tamoxifeno como agente preventivo se ha visto limitado principalmente por sus efectos secundarios potencialmente graves. Entre ellos destacan el cáncer de endometrio invasivo (0,9 casos por 1.000 mujeres-año con

placebo vs 2,3 con tamoxifeno) y los fenómenos tromboembólicos [52,53,54].

#### 4.2.1.2 Raloxifeno

El raloxifeno también es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, perteneciente a la familia de los benzotiofenos. Produce unos efectos sobre los huesos y sobre el metabolismo de los lípidos análogos a los estrógenos, mientras que antagoniza la acción de los mismos sobre el tejido mamario. A diferencia del tamoxifeno, el raloxifeno no estimula el endometrio y se comporta en el útero como antagonista estrogénico. El hecho de que la incidencia de cánceres de mama invasivos se redujera en un ensayo cuyo objetivo principal era demostrar la eficacia del tratamiento con raloxifeno en la osteoporosis [55], dió lugar al diseño y puesta en marcha de un estudio que compara el tamoxifeno frente al raloxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Este trabajo muestra que el raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en cuanto a reducción del riesgo del cáncer de mama invasivo. Sobre los efectos secundarios más importantes, con el raloxifeno existe un menor riesgo de procesos tromboembólicos y cataratas que con el tamoxifeno pero se incrementa el riesgo del cáncer de mama no invasivo [56].

#### 4.2.1.3 Otros fármacos

Existen otros fármacos que han comenzado a investigarse como agentes preventivos. Entre ellos destacan el Anastrozol, Letrozol y Exemestano. Actualmente distintos proyectos internacionales de investigación están en marcha: NSABP B35 e IBIS-II DCIS (Anastrozol), WISE (Letrozol) y MAP-3/ExCel (Exemestano). Desafortunadamente, ninguno de estos fármacos está exento de efectos indeseables. Así, el Anastrozol se ha asociado con un aumento de fracturas óseas [54] y el Examestano con artralgias, episodios de diarrea y aunque en menor medida que el tamoxifeno, se ha asociado a algunos episodios tromboembólicos, de sangrado vaginal y de segundos tumores distintos del cáncer de mama [54]. El Fenretide, derivado sintético del ácido retinoico, ha mostrado una reducción del riesgo de cáncer de mama ipsilateral y contralateral en mujeres premenopáusicas con dicha enfermedad [57].

Sin embargo, estos datos todavía tienen que ser confirmados y, de momento, no

parece aceptable su uso como agente preventivo. Tiene efectos secundarios oculares, dermatológicos, gastrointestinales y potencialmente teratogénicos.

Por otra parte, los anticonceptivos orales (ACO), es decir hormonas exógenas, generalmente combinaciones de estrógenos más progestágenos, requieren cierto interés en este apartado. Generalmente se consumen con la finalidad de prevenir un embarazo, regular el ciclo menstrual y/o tratar dismenorreas severas y algunos casos de endometriosis. Se ha demostrado que su uso prolongado disminuye alrededor de un 5% anual el riesgo de padecer cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutación [58]. Frente a este hecho, el efecto que los anticonceptivos orales tienen en el riesgo de padecer cáncer de mama en portadoras es controvertido. Mientras que un estudio caso-control ha demostrado un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama sólo en mujeres BRCA1 positivas [59], un estudio poblacional muestra un efecto protector en BRCA1 pero no en mujeres BRCA2 positivas o en aquellas no portadoras de mutación [60].

Actualmente no existen estrategias de quimioprevención que claramente reduzcan el riesgo de padecer cáncer en mujeres portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2. De todos los fármacos comentados anteriormente, sólo el tamoxifeno ha sido autorizado por la FDA para su uso con fines preventivos, sin embargo, no es posible extrapolar a mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 las hipótesis procedentes de ensayos de quimioprevención dadas las características específicas de los cánceres de mama en dicha población (cánceres con receptores de estrógenos negativos).

#### **4.2.2 Mastectomía profiláctica**

Se trata de la extirpación quirúrgica de la mama. Hay cuatro tipos de mastectomías (subcutánea, total, radical modificada y radical), de las cuales, sólo las dos primeras, que no incluyen extirpación ganglionar, se recomiendan con fines preventivos. Mediante la mastectomía subcutánea se extrae toda la mama excepto el complejo pezón-areola. La mastectomía total (o simple) extrae toda la mama, incluido el complejo pezón-areola. Es la técnica más utilizada en la actualidad. Hoy en día, la mastectomía es una de las medidas preventivas que generan más polémica. Se practica con el objetivo de eliminar la máxima cantidad de tejido mamario susceptible de desarrollar lesiones malignas. Entre los

potenciales beneficios se incluyen la reducción de riesgo del cáncer de mama y la tranquilidad psicológica que genera en las mujeres que se someten a dicha intervención. Sin embargo, es una técnica con efectos adversos inmediatos y no exenta de riesgos. Entre los aspectos negativos destacan el hecho de que se trate de un procedimiento quirúrgico agresivo y mutilante, lo que implica un aumento de riesgo en cuanto a morbilidad física y psicológica que puede afectar a la calidad de vida de las mujeres.

Entre la bibliografía podemos encontrar una revisión de la colaboración Cochrane sobre mastectomía profiláctica en la que se pueden ver los siguientes resultados de incidencia de cáncer de mama post mastectomía profiláctica contralateral y bilateral [61].

#### 4.2.2.1 Mastectomía profiláctica bilateral (MPB)

Dos estudios incluyen datos en relación con los efectos de la mastectomía profiláctica bilateral sobre la incidencia del cáncer de mama en mujeres que padecían mutaciones BRCA 1 o 2.

Los participantes en estos dos estudios (Hartmann 2001; Meijers 2001) fueron mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2. Hartmann 2001 no informó la incidencia del cáncer de mama (0 de 26) después de la MPB versus la incidencia esperada de 6 a 9 cánceres en 26 mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2. Se utilizaron varios modelos estadísticos para estimar el número de cánceres de mama esperado y la reducción del riesgo relativo, que varió del 85% (IC del 95%: 15,6% al 99,6%) al 100% (IC del 95%: 54,1% al 100,0%). El período de seguimiento varió desde 5,8 a 28,5 años, con un seguimiento promedio de 13,4 años [62]. Meijers 2001 realizó un estudio de cohortes prospectivo que comparaba mujeres con BRCA1 o BRCA2 positivos que elegían la MPB con aquellas que elegían la supervisión. Hubo una diferencia significativa (0 de 76 versus 8 de 63; valor de  $p=0,003$ ) en la incidencia del cáncer de mama en el grupo de MPB. Por lo tanto, el estudio informó una reducción del 100% en el riesgo estimado de incidencia de cáncer de mama a los tres años de seguimiento [63].

#### 4.2.2.2 Mastectomía profiláctica contralateral (MPC)

Dos estudios (Peralta 2000; McDonnell 2001) proporcionaron datos sobre la incidencia de cáncer de mama contralateral después de la MPC, ambos demostraron una

incidencia significativamente menor del cáncer de mama en aquellas personas que fueron sometidas a la MPC. Peralta 2000 informó que 0 de 64 participantes que fueron sometidos a una cirugía profiláctica desarrollaron posteriormente cáncer de mama contralateral en comparación con 36 de 182 pacientes controles (19,8%). Esta diferencia en la incidencia fue significativa ( $p=0,005$ ) [64]. McDonnell 2001 informó sobre una serie de casos de 745 mujeres (388 en la premenopausia, 357 postmenopáusicas) que fueron sometidas a la cirugía profiláctica contralateral y a un seguimiento retrospectivo durante un promedio de 10 años. Ocho de estas mujeres desarrollaron posteriormente el cáncer de mama en la mama contralateral; seis de las ocho fueron premenopáusicas. La incidencia contralateral esperada en las mujeres premenopáusicas, ajustadas para el tratamiento con tamoxifeno y terapia adyuvante, fue de 106,2/388. Por lo tanto, la reducción ajustada en la incidencia del cáncer de mama entre las mujeres premenopáusicas se informó como del 94,4%. Dos de las 357 mujeres postmenopáusicas desarrollaron cáncer de mama contralateral después de la MPC. La incidencia esperada, ajustada para el tratamiento con tamoxifeno y terapia adyuvante, fue de 50,3 de 357; una reducción ajustada en la incidencia del cáncer de mama del 96% [65].

#### 4.2.2.3 Mastectomía profiláctica contralateral y bilateral combinada

Los tres estudios proporcionaron datos sobre la incidencia del cáncer de mama, y los tres informaron pocos casos después de la cirugía profiláctica. Horton y cols. (1982) realizaron un seguimiento de 104 mujeres: 93 fueron sometidas a la mastectomía bilateral y 11 a la mastectomía contralateral. No se desarrollaron cánceres de mama en los participantes después de la cirugía profiláctica. Pennisi 1987 realizó un seguimiento de 1500 participantes: De éstos, 1361 fueron sometidos a la cirugía bilateral y 139 a la cirugía contralateral. Seis de los 1500 participantes (0,4%) desarrollaron enfermedad mamaria después de la cirugía. Sin embargo, el 30% de los participantes fueron pérdidas durante el seguimiento [66]. Evans proporcionó datos sobre 178 participantes: 141 fueron sometidos a la cirugía bilateral y 37 a la cirugía contralateral. No se desarrollaron cánceres de mama después de la cirugía en los participantes que fueron sometidos a la mastectomía profiláctica, aunque los autores estimaron que cuatro casos se podrían haber esperado.

Se ha demostrado una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama del 90-95% asociado a estas intervenciones, aunque todavía no se dispone de información a largo plazo sobre la mejoría en la supervivencia o impacto psicológico. Aún si existieran pruebas de ensayos aleatorios para apoyar un gran beneficio, la mastectomía profiláctica es una intervención extrema. Dadas las pruebas disponibles, si se considera la mastectomía profiláctica, sólo debe hacerse en mujeres con muy alto riesgo, portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2.

#### **4.2.3 Ooforectomía y salpingo-ooforectomía profiláctica**

La ooforectomía es la extirpación quirúrgica de los ovarios. En la salpingo-ooforectomía, además de los ovarios se extirpan las trompas de Falopio. Ambas intervenciones se pueden realizar mediante cirugía abierta o laparoscópica. Cualquiera de las dos técnicas se practican con el objetivo de extraer tejido ginecológico susceptible de desarrollar lesiones malignas. Con dicha práctica se pretenden obtener beneficios a dos niveles. En primer lugar, disminuir el riesgo de cáncer de ovario y trompas, y en segundo lugar, disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas tras eliminar el estímulo de las hormonas ováricas sobre el tejido mamario. Sin embargo, estas técnicas tampoco están exentas de efectos adversos y a la morbilidad física asociada a todo procedimiento invasivo se suman las consecuencias negativas e inmediatas derivadas de la deprivación estrogénica. La menopausia prematura está asociada a un incremento de riesgo de osteoporosis así como otros síntomas que pueden afectar a la calidad de vida. Además, entre las opciones que existen para reducir estas consecuencias negativas se encuentran los tratamientos hormonales, tampoco exentos de riesgos[67]. Algunos autores han recomendado el uso de terapia hormonal sustitutiva durante periodos breves de tiempo. En la población general la Terapia hormonal sustitutiva ha demostrado un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, un estudio prospectivo publicado recientemente demuestra que el uso de esta terapia en el grupo de mujeres que se somete a una salpingo-ooforectomía profiláctica, no disminuye el beneficio que la cirugía aporta en la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama[68].

Por otra parte, las recomendaciones sobre estas cirugías de reducción de riesgo presentan discordancias. Así, mientras el NIH Consensus Statement on Ovarian Cancer

recomendaba la ooforectomía como medida preventiva a mujeres con riesgo alto de cáncer de ovario tras cumplir su deseo maternal o a los 35 años[69], el Cancer Genetic Studies Consortium concluía que había insuficiente evidencia para recomendar la ooforectomía como medida de reducción del riesgo del cáncer de ovario[70].

En un artículo de revisión bibliográfica publicado por Gonzalez y cols[71], en el que se seleccionaron 6 artículos que cumplían sus criterios de selección, de los cuales Kauff y cols [72] reportan los resultados de un estudio prospectivo del efecto de la ooforectomía en la reducción del riesgo de cáncer de mama y ovario en 170 portadoras de mutaciones BRCA, con un seguimiento promedio de 2 años. El cáncer ovárico o un carcinoma papilar seroso del peritoneo se desarrolló en 5 de 72 mujeres quienes escogieron vigilancia intensiva (6,9%). De las 98 que eligieron ooforectomía bilateral profiláctica, tres tenían tumores en etapas tempranas que fueron diagnosticados al momento de la cirugía (3,1%); una paciente desarrolló cáncer peritoneal primario durante el seguimiento (1%). Para evaluar el riesgo de cáncer de mama, las pacientes mastectomizadas fueron excluidas. Entre las mujeres no mastectomizadas, se observó un desarrollo de cáncer de mama en 8 de 62 mujeres sometidas a vigilancia estricta (12,9%) y en 3 de 69 mujeres en el grupo de ooforectomizadas (4,3%). Los análisis revelaron que el cociente de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama o cáncer ginecológico relacionado al BRCA después de la ooforectomía profiláctica se reducía a 0,25 (95% intervalo de confianza 0,08 a 0,74). No hubo diferencias significativas según el tipo de mutación (BRCA1 vs BRCA2). En un artículo complementario, Rebbeck y cols [73] reportaron resultados de un análisis de casos y controles retrospectivo multicéntrico de 551 mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2. Entre las 292 mujeres que escogieron vigilancia estricta (examen ginecológico, ecografía transvaginal y medición de CA125 cada 6 meses) (controles), 58 (19,9%) desarrollaron cáncer ovárico durante un promedio de seguimiento de 8,8 años. En contraste, entre las 259 mujeres quienes eligieron la ooforectomía profiláctica bilateral (casos), 6 de ellas presentaron tumores ováricos en etapa I al momento de la cirugía (2,3%), y el cáncer peritoneal primario subsecuente se desarrolló en otros 2 casos (0,8%). La cirugía profiláctica redujo significativamente el riesgo para cáncer ovárico derivado del epitelio celómico (cociente de riesgo 0,04; 95% intervalo confianza 0,01 a 0,16). Durante 11 años de seguimiento, el cáncer de mamá fue diagnosticado en 60 de 142 mujeres sin

historia de cáncer de mama bajo vigilancia estricta (42,3%), comparados con 21 de 99 casos similares entre quienes eligieron ooforectomía profiláctica (21,2%). De esta forma, el riesgo de desarrollar cáncer de mama fue significativamente menor a favor de la cirugía profiláctica (cociente de riesgo 0,47; 95% intervalo de confianza 0,29 a 0,77). Por lo que Gonzalez y cols, concluyen que la ooforectomía profiláctica es útil en la prevención del cáncer ovárico y de mama en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, disminuyendo el riesgo para el desarrollo de estos tumores en un 95 % y 50% respectivamente. Estos dos estudios analizados coinciden además, en el riesgo persistente del desarrollo de tumores peritoneales primarios, debido a que ovarios, trompas de Falopio y peritoneo comparten una misma línea celular, por lo que el riesgo aumentado, no estaría solo confinado al ovario, sino que se extendería también a estructuras embriológicamente relacionadas con él como el tejido peritoneal y las trompas de Falopio. Con esto queda de manifiesto que si bien la ooforectomía disminuye el riesgo de cáncer de tumores epiteliales, no lo elimina totalmente. En pacientes con mutaciones en los genes BRCA las trompas presentan frecuentemente cambios displásicos, por lo que para disminuir aún más el riesgo de cáncer, la salpingooforectomía bilateral, probablemente con histerectomía, sería el procedimiento de elección y no sólo la ooforectomía [71].

### 4.3 Estrategias de tratamiento [38]

Los portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2 tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama contralateral que los pacientes con cáncer de mama esporádico, por lo tanto, los resultados de las pruebas genéticas BRCA en pacientes con estadio temprano pueden influir en su tratamiento locorregional.

Las sales de platino han mostrado una alta respuesta en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2 [74,75]. En el tratamiento del cáncer metastásico, el uso de carboplatino ha demostrado un beneficio clínico estadísticamente superior en comparación con docetaxel entre los portadores de mutaciones BRCA [76]. Las sales de platino también podrían ser consideradas en el tratamiento neoadyuvante, y en el tratamiento del cáncer metastásico

en pacientes con cáncer de mama y una mutación BRCA.

Estudios retrospectivos con pacientes tratados con regímenes que contienen platino han demostrado un mejor pronóstico, tasas de respuesta más altas e intervalos libres de tratamiento más largos entre las recaídas en pacientes con cáncer de ovario y mutaciones BRCA en comparación con los pacientes con cáncer de ovario esporádicos [77]. Estos tumores también muestran una alta sensibilidad a las antraciclinas [78]. Los inhibidores de polimerasa (PARP) actúan sobre las células con receptores hormonales negativos, siendo fármacos activos en pacientes con cáncer de ovario BRCA1 o BRCA2 positivos. Olaparib es la primera PARP aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer seroso de ovario de alto grado recidivante sensible al platino [79]. Los agentes alquilantes también se recomiendan para pacientes con cáncer de ovario.

## **5 CIRUGÍA REDUCTORA DEL RIESGO EN PACIENTES PORTADORAS DE BRCA1 Y BRCA2 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET**

### **5.1 Objetivos**

El objetivo de este estudio es conocer mejor la patología oncológica que afecta a las pacientes portadoras de la mutación BRCA 1 y BRCA2 y la aceptación real que tiene la cirugía reductora del riesgo que se ofrece a estas pacientes.

### **5.2 Material y métodos**

Se han recogido datos referentes a las pacientes portadoras de la mutación BRCA1 y BRCA2 a las que se les realizó al menos una cirugía reductora del riesgo durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero de 2011 y el 21 de Marzo de 2016. Asimismo se han obtenido los datos referentes a antecedentes familiares, procesos oncológicos, momento de aparición y características del tumor.

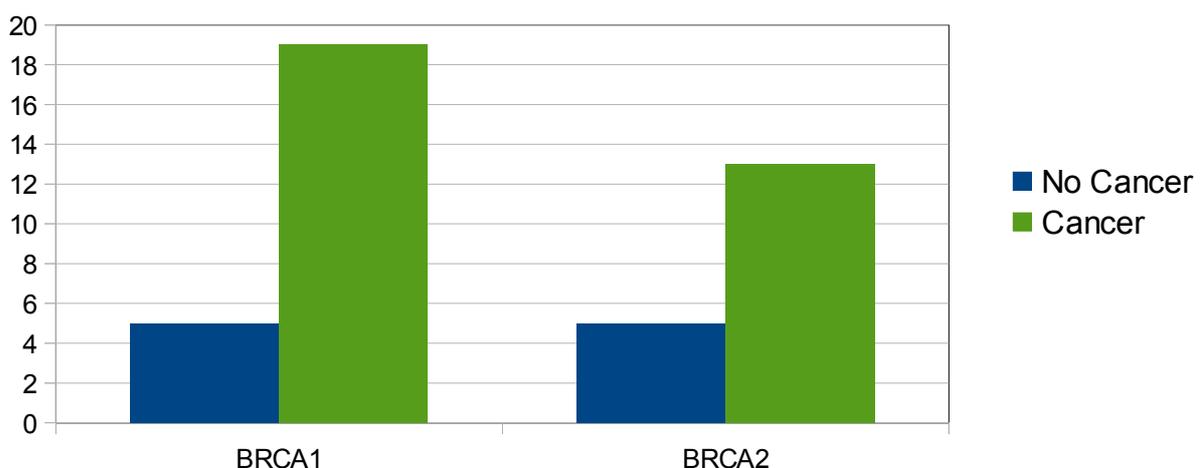
Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo de la muestra obtenida durante el periodo de estudio. Se ha realizado un estudio comparativo entre las características de las

pacientes portadoras de BRCA1 y BRCA2 y los tumores que padecieron ambos grupos, aplicando el test de t de Student para variables cuantitativas y el test de X2 para variables cualitativas. Se ha obtenido la razón de ventajas (OR) para valorar el tipo histológico e inmunohistoquímico en las pacientes portadoras de BRCA1 y BRCA2.

### 5.3 Resultados

Durante el periodo de estudio fueron diagnosticados 1300 cánceres de mama y se realizó cirugía reductora de riesgo en pacientes portadoras de la mutación BRCA1 y BRCA2 en 42 pacientes pertenecientes al Sector II de Zaragoza o derivadas a nuestro hospital para tratamiento oncológico o por parte de Cirugía Plástica. De este grupo, 32 pacientes sufrieron en algún momento de su vida un proceso oncológico: 28 pacientes sufrieron cáncer de mama uni o bilateral, 1 paciente padeció un cáncer de trompa y 3 de ellas sufrieron un cáncer de mama y un cáncer de ovario/trompa metacrónico. 31 pacientes fueron diagnosticadas de un cáncer de mama; una de ellas acudió a nuestro hospital tras ser intervenida en otro centro, por lo que no contamos con los datos referentes a las características del tumor y ha sido excluida del análisis estadístico (Gráfico 3).

Gráfico 3. Diagnóstico de cáncer en pacientes portadoras de la mutación BRCA1/2



En cuanto al tipo de mutación, un 57,1% de las pacientes (n=24) eran portadoras de la mutación BRCA1 y 42,9% (n=18) de la mutación BRCA2.

La edad media al diagnóstico de primer proceso oncológico fue de 40,82  $\pm$  8,22 años (22-60), al considerar únicamente los cánceres de ovario/ trompa, la edad media fue de 52  $\pm$  6,53 (44-60) y en los cánceres de mama de 39  $\pm$  7,33 (22-57) años.

De las pacientes intervenidas de cirugía de reducción de riesgo, 31 pacientes relataban antecedentes familiares de cáncer de ovario y/o mama; 2 pacientes no refirieron historia familiar relacionada con estos tipos de cáncer y en 9 pacientes no fue posible obtener los datos acerca de la historia familiar.

La media del número de familiares de primer y segundo grado en aquellas pacientes con historia familiar de cáncer de ovario y/o mama fue de 2,23  $\pm$  0,88 (1-4). Un 16,1% (n=5) de ellos contaban con un único familiar afecto; un 58,1% (n=18) contaban con 2 familiares, un 12,9% (n=4) referían 3 familiares y un 12,9% (n=4) tenían 4 familiares afectados. Estos familiares contaban con antecedentes de cáncer de mama (58,1%, n=18) y un 25,8% (n=8) tanto de mama como de ovario.

Hasta un 85,7% (n=23) de las pacientes eran multíparas y únicamente el 14,3% (n=6) eran nuligestas. La media del número de partos fue de 1,72  $\pm$  0,65 (1-4). En su mayoría contaban con 2 partos previos al proceso oncológico (58,3%, n=21) y un 36,1% (n=13) tenían un único hijo. 4 pacientes (9,5%) contaban algún antecedente de patología benigna mamaria.

Durante este periodo se realizaron 25 mastectomías profilácticas y 38 salpingooferectomías bilaterales profilácticas (SOB) en nuestro grupo de estudio.

La mastectomía se practicó de forma bilateral en todos los casos salvo en aquellos en los que el cáncer de mama fue tratado mediante cirugía mutilante. En todos los casos en los que se contaba con un antecedente oncológico, la cirugía de reducción del riesgo se realizó a una edad igual o superior a la del diagnóstico del cáncer. La edad media a la que se realizó la mastectomía fue de 42,80  $\pm$  9,06 (23-61 años). La anatomía patológica de la mastectomía confirmó la presencia de un cáncer de mama oculto en un caso (4%).

Se realizó una SOB, en su mayor parte laparoscópica, en 38 pacientes. De las cuatro pacientes a las que no se les realizó esta cirugía, una de ellas ya había sido intervenida por un cáncer de ovario previo y las tres restantes, todas ellas con

antecedente personal de cáncer, tenían menos de 35 años en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Se descubrieron 2 cánceres de ovario o trompa en la anatomía patológica de la SOB (4,8%).

En 21 pacientes se realizó tanto una SOB como una mastectomía profiláctica. En dos casos se realizó la SOB tras la mastectomía y en 13 pacientes se practicaron las dos cirugías en el mismo acto quirúrgico.

En las 30 pacientes que sufrieron un cáncer de mama, se realizó un estudio descriptivo del método diagnóstico, las características anatomopatológicas del tumor, la afectación axilar y el tratamiento. De todas ellas, el 60% (n=18) fueron pacientes portadoras de BRCA1 y el 40% (n=12) portadoras de BRCA2. No se encontraron diferencias en cuanto al riesgo de aparición de cáncer de mama, ovario y mama y ovario al comparar a las pacientes BRCA1 y BRCA2 ( $p=0,209$ )

Al estudiar los métodos diagnósticos, la mamografía previa al diagnóstico del cáncer hablaba de un BIRADS 5 hasta en el 86,7% (n=26) de los casos, en un 6,6% (n=2) fue diagnóstica de BIRADS 4A y BIRADS4C y en un único caso mostró BIRADS 3 (n=1) y el cáncer fue confirmado posteriormente mediante ecografía.

La ecografía fue diagnóstica en un 93,3% de los casos (n=28) y la Resonancia Magnética (RM), realizada en 22 pacientes, fue diagnóstica en un 95% de los casos (n=21).

El tamaño medio del tumor, obtenido de los informes de AP en 28 pacientes, fue de  $37 \pm 23,7$  mm (10-100 mm).

En cuanto al tipo de cáncer, hasta un 90% (n=28) fueron CDI (carcinoma ductal infiltrante), y únicamente dos casos fueron cáncer in situ y una paciente sufrió un carcinoma lobulillar. En una única paciente apareció un cáncer contralateral metacrónico. De las 4 pacientes afectas por cáncer de ovario/trompa, dos de ellas fueron diagnosticadas de cáncer seroso de ovario, una de cáncer seroso de trompa y una de adenocarcinoma de trompa.

Al analizar la inmunohistoquímica de los tumores se observó que los más frecuentes fueron los Triples Negativos (53,3%, n=16), seguidos por el Luminal A (23,3%, n=7), el Luminal B (13,3%, n=4) y el Her2 Positivo (10%, n=3). En cuanto al resto de parámetros inmunohistoquímicos, no recogidos en todas las pacientes por el tiempo

transcurrido desde la intervención y la aparición de la técnica, la mayoría fueron Herceptest negativos (n=26, 20 de ellos Herceptest negativo), la media del ki67 fue del 56% (n=20, 20-100%), la CK 5/6 fue positiva en 5/8 pacientes estudiadas y el p53 en 6 de las 15 pacientes estudiadas.

Se comprobó afectación axilar previa a la cirugía en 40% de las pacientes (n=12) y recibieron quimioterapia neoadyuvante un 53,3% del total de pacientes con cáncer de mama (N=16).

Se realizó BSGC en 13 pacientes (43,3%) y se observaron células tumorales en el ganglio centinela en 6 de ellas.

Se realizó reconstrucción mamaria en 24 pacientes mastectomizadas, de las cuales el 58,3% se realizaron de forma inmediata (n=14) y el resto se realizaron de forma diferida.

Del grupo de pacientes afectas por cáncer de mama, el 60% (n=18) precisó tratamiento con quimioterapia adyuvante y un 36,7% (n=11) siguieron tratamiento con hormonoterapia posterior. Se realizó linfadenectomía en 21 pacientes (n=70%).

Tras la cirugía reductora del riesgo 4 pacientes desarrollaron un proceso oncológico (9,5%): 2 de mama, 1 cáncer de ovario y 1 cáncer de pulmón.

Al comparar la edad de aparición del cáncer en estas pacientes en el momento del diagnóstico, aplicando el test de t de student, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las portadoras de la mutación BRCA1 y BRCA2 (39,95 vs 42,07 respectivamente, p=0,897)

Tampoco se observaron diferencias en cuanto al número de antecedentes familiares de primer y segundo grado en ambos grupos (2,00 en BRCA1 y 2,58 en BRCA2, p=0,484).

En cuanto al tamaño máximo del tumor sí se observó que las pacientes de la mutación BRCA1 que sufrieron un cáncer de mama tuvieron un menor tamaño tumoral estadísticamente significativo al compararlo con el grupo de pacientes portadoras de BRCA2 (32,31 mm vs 44,33 mm respectivamente, p=0,008).

Al realizar el estudio comparativo entre los subtipos inmunohistoquímicos de cáncer de mama en ambos grupos de pacientes se observó que las portadoras de la mutación BRCA1 tuvieron más frecuentemente un cáncer triple negativo que las pacientes

portadoras de la mutación BRCA2 (Tabla 7, Gráfico 4). Al calcular la razón de ventajas (OR) para desarrollar un cáncer triple negativo en las pacientes portadoras de la mutación BRCA 1/2 se observó una OR de 17,50 (2,66-114,84) para las pacientes BRCA1 (Tabla 8).

Tabla 7. Subtipos inmunohistoquímicos de cáncer de mama en las pacientes portadoras de BRCA sometidas a cirugía reductora del riesgo.

Mutación BRCA	Luminal A	Luminal B	Triple negativo/basal	Her 2 +	
BRCA1	0	3	14	1	18 P=0,001
BRCA2	7	1	2	2	12

Gráfico 4. Subtipos inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama portadoras de BRCA1/2

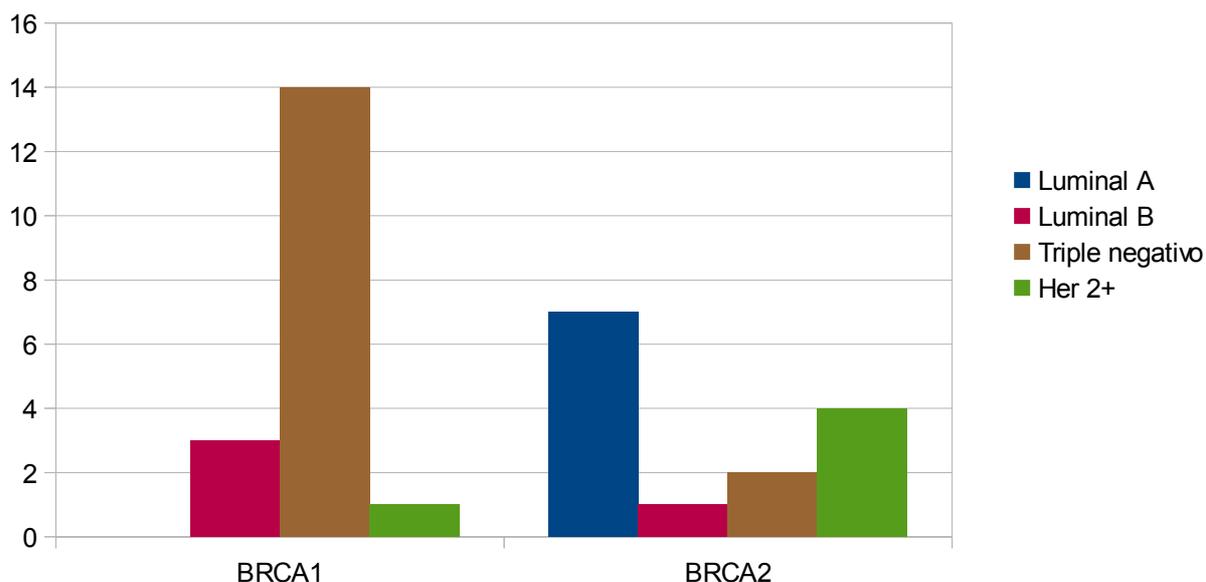


Tabla 8. Razón de ventajas para desarrollar un cáncer triple negativo en las pacientes portadoras de BRCA sometidas a cirugía de reducción de riesgo

	Triple negativo		OR
	SÍ	NO	
BRCA1	14	4	17,50 (2,66-114,84)
BRCA2	2	10	

Al estudiar el origen de los cánceres padecidos en ambos grupos de pacientes con cáncer hereditario, no se observaron diferencias para desarrollar un CDI, un lobulillar o un CDIS. (Tabla 9).

Tabla 9. Tipos histológicos de cáncer de mama en pacientes con cáncer hereditario sometidas a cirugía de reducción de riesgo

BRCA	In situ	CDI	Lobulillar	Total	
BRCA1	0	18	0	18	p=0,082
BRCA2	2	9	1	12	

## 5.4 Discusión

El riesgo de desarrollar un cáncer de mama en la población general sin antecedentes familiares de esta enfermedad es del 7,8%, pero este riesgo se eleva hasta el 42-65% en las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 y al 45%-47% en las BRCA2 [8,87].

Hasta el 70-75% de los cánceres de mama corresponden a cánceres esporádicos [10], un 15-20 % se deben a agregaciones familiares genéticamente inespecíficas y un 5-10% a cánceres hereditarios. En este último grupo las mutaciones que más se asocian

tanto al cáncer de mama como al de ovario son la mutación BRCA1 y la BRCA2. Su prevalencia en la población general se estima entre el 1/300-800 y Ford et al. [7] observó en pacientes con cáncer de mama u ovario no seleccionadas una prevalencia del 1-7% para BRCA1 y 1-3% para BRCA2.

Hasta un 76,19% de las pacientes de nuestro estudio sufrieron un cáncer de mama o de ovario. De ellas, un 87,5% fueron diagnosticadas de cáncer de mama, un 9,3% de mama y de ovario/trompa y una única paciente (3,1%) de un cáncer de trompa.

El riesgo de cáncer de ovario en la población general es de 12/100.000 mujeres, en las pacientes portadoras de la mutación BRCA 1 este riesgo se eleva a un 22-39% y al 10-28% en las BRCA2 [88].

El pico máximo de incidencia de cáncer de mama en la población general se sitúa en los 50 años mientras que en las pacientes con cáncer hereditario la aparición suele ser más precoz. En nuestro estudio la edad media de aparición del proceso oncológico es de 40,82 años  $\pm$  8,22 años (22-60), y no encontramos diferencias al comparar las pacientes BRCA1 y BRCA2. La edad media al diagnóstico de cáncer de mama es de 39,36 $\pm$  7,33 (22-57), más precoz que en la bibliografía consultada.

La presencia de varios familiares de primer y segundo grado afectados de cáncer de mama y/o ovario se asocia a un mayor riesgo de ser portador de la mutación, así como el diagnóstico a edades más precoces o varios tumores en una misma paciente. En nuestro estudio hasta un 73% de las pacientes contaban con al menos un familiar afecto.

La aparición de un segundo tumor primario o cáncer de mama contralateral también se ha visto incrementada en estas pacientes cuyo riesgo se estima en el 30% a los 10 años [89] así como el riesgo de aparición de un cáncer de ovario tras un cáncer de mama (hasta un 12,7% en BRCA1 y 6,8% en BRCA2) [90]. Por ello resulta tan importante ofrecer una SOB y una mastectomía bilateral ante el diagnóstico de esta mutación, incluso después de haber finalizado el tratamiento de un tumor primario.

En cuanto a la histología tumoral, se ha observado una mayor frecuencia de tumores triple negativo en las pacientes portadoras BRCA1 con respecto a las BRCA2 (68% vs 16%) [90]. Estos datos coinciden con los datos obtenidos en nuestro estudio: hasta el 77,7% de las pacientes BRCA1 afectas por cáncer de mama fueron diagnosticadas de un triple negativo, con una OR 17,5 (2,66-114,84) con respecto a las

## BRCA2.

Con respecto a las pacientes con cáncer de ovario, Mavaddat et al. describe una prevalencia de las mutaciones BRCA1-2 del 16-21% en pacientes sin seleccionar afectas por un cáncer de ovario seroso de alto grado o peritoneal primario o de trompa. Hasta el 67% de los cánceres de ovario en estas pacientes son de tipo seroso [91]. De las 4 pacientes afectas por cáncer de ovario/trompa en nuestra muestra, dos de ellas fueron diagnosticadas de cáncer seroso de ovario, una de cáncer seroso de trompa y una de adenocarcinoma de trompa.

La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico en portadoras de la mutación se ha estimado en un 15-20%. En nuestro estudio hemos encontrado cifras más elevadas: el 40% de las pacientes tuvieron ganglios positivos previos a la cirugía.

La salpingooferectomía bilateral (SOB) es la cirugía de elección en mujeres portadoras de BRCA1-2 que hayan finalizado su deseo genésico ya que reduce el riesgo de cáncer epitelial celómico hasta en un 79-96 % y el cáncer de mama hasta en un 50%. Pese a esta cirugía, persiste el riesgo de desarrollar un carcinoma peritoneal primario con una incidencia del 0,21% al año [88]. En nuestro estudio hasta el 90% de las pacientes se realizaron una SOB una vez cumplidos sus deseos genésicos.

Se detecta un cáncer oculto de ovario o de trompa en el 2-17% de las pacientes a las que se les realiza una SOB y metastático en el 1%. En nuestro estudio hemos encontrado 2 casos (5,2%) en los que la anatomía patológica de la SOB fue positiva para células malignas, sin encontrar afectación metastática.

La mastectomía bilateral profiláctica (MBP) reduce el riesgo de cáncer de mama en un 90-95%, incluso en aquellas pacientes con un antecedente de cáncer de mama la mastectomía contralateral se ha demostrado que reduce el riesgo debido al aumento de riesgo de mama contralateral en las pacientes portadoras de la mutación. A pesar de ello supone una importante carga psicológica para la paciente y una morbilidad quirúrgica. En nuestro estudio el 59,52% de las pacientes se realizó una MBP. En un único caso el estudio AP de la pieza de mastectomía reveló la presencia de un cáncer oculto (4%).

A pesar de estas cirugías profilácticas persiste un riesgo incrementado a la población general de desarrollar un proceso oncológico. En nuestro estudio un 9,5% de

las pacientes desarrollaron un proceso oncológico tras la cirugía reductora del riesgo.

## 6 CONCLUSION

Los individuos que presentan antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario pueden tener un riesgo elevado de padecer cáncer hereditario asociado a la transmisión de mutaciones germinales en genes tales como BRCA1 o BRCA2. El descubrimiento de los genes BRCA1 y BRCA2 en 1994 y 1995 respectivamente ha permitido llevar a cabo una prevención oncológica y la realización de pruebas genéticas cada vez más sofisticadas para encontrar pacientes de alto riesgo con cáncer de mama de origen hereditario. El objetivo de la prueba genética es reducir el número de nuevos cánceres, realizando una prevención primaria, detectando los cánceres en un estadio temprano y ofreciendo óptimos tratamientos, constituyendo una prevención secundaria y terciaria. Es necesario unificar los criterios para saber a quién indicar las pruebas genéticas mediante la elaboración de unos criterios de selección, ya que estos estudios siempre deben realizarse en casos seleccionados y en el contexto de consejo genético para evitar consecuencias adversas.

El seguimiento y vigilancia de estos pacientes portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2 debe incluir autoexploración mamaria desde los 18 años, control clínico anual a partir de los 25 años y la realización de mamografía y resonancia magnética anual, ya que la realización conjunta de estas dos pruebas de imagen aumenta la sensibilidad hasta un 93% y especificidad de las mismas hasta el 78%. También debe realizarse una ecografía trasvaginal para el screening de cáncer de ovario. Entre las medidas reductoras de riesgo, podemos encontrar la quimioprolaxis, en la que el uso del tamoxifeno, único fármaco permitido para la prevención, reduce un 50% el riesgo de padecer cáncer de mama, aunque su uso está muy limitado por los efectos secundarios que produce. La mastectomía profiláctica, presenta hasta un 100% de reducción del riesgo de padecer cáncer. Y por último contamos con la salpingo-ooforectomía, que nos permite reducir el riesgo de cáncer de ovario en un 95% y un 50% el de cáncer de mama.

El manejo de individuos y familias en riesgo de padecer cáncer de mama y ovario hereditario es multidisciplinar incluyendo oncólogos, ginecólogos, cirujanos, patólogos, radiólogos, psicólogos y genetistas.

## 7 BIBLIOGRAFIA

1-Domchek SM, Weber BL. Factores geneticos hereditarios y cancer de mama. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Enfermedades de la mama.3th ed. Madrid: Marbán;2009. p. 220-238

2- Bergman, A., Flodin, A., Engwall, Y. et al.: "A high frequency of germlineBRCA1/2 mutations in western Sweden detected with complementary screening techniques". *Fam Cancer*, 4, 89-96, 2005.

3- Levy-Lahad, E., Catane, R., Eisenberg, S. et al.: "Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast ovarian cancer families". *Am J Hum Genet*, 60, 1059-1067, 1997.

4- Cipollini, G., Tommasi, S., Paradiso, A. et al.: "Genetic alterations in hereditary breast cancer". *Ann Oncol*, 15, Suppl 1, I7-I13, 2004.

5- Díez, O., Osorio, A., Duran, M. et al.: "Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects". *Hum Mutat*, 22, 301-312, 2003

6- Knudson, A. G. Jr.: "Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma". *Proc Natl Acad Sci USA*, 68, 820-823, 1971.

7- Ford D., Easton D.F., Stratton M, Narod S., Goldgar D. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998

8- Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*

2003;

9- Satagopan J.M., Offit K., Foulkes W., Robson M.E., Wacholder S. et al. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001

10- King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;

11- Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001

12- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002.

13- Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004

14- Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). Autores no citados. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999

15- Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, et al. BRCA Mutations and Risk of Prostate Cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004

16- Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005

17- Kirchhoff T, Satagopan J. Frequency of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Unselected Ashkenazi Jewish Patients With Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004.

- 18- Niell B, Rennert G. BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations and the Risk of Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;
- 19- Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002
- 20- Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 Cancer Risks by mutation Position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Apr;11(4):329-36.
- 21- Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet.* 2001 Feb;68(2):410-9. Epub 2001 Jan 19.
- 22- Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1 and BRCA2 related breastcancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res* 2004;10:2029-2034.
- 23- Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype inbreast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1482-1485.
- 24- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Re* 2007,113:4429-4434.
- 25- Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Breast Cancer Linkage Consortium. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogens receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5175-5180.

- 26- Petrucelli N, Daly M, Culver J, Levy E. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast/Ovarian Cancer. GeneReviews at Gene Tests: Medical Genetics Information Resource [database online], Seattle: University of Washington, 2005.
- 27- Weber B. Breast cancer susceptibility genes: current challenges and future promises. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1088-90.
- 28- Nathanson, K.L. & Weber, B.L. (2002) "Other" breast cancer susceptibility genes: searching for more holy grail. *Hum Mol Genet*, 10: 715-20.
- 29- Jemal A, Ram C., Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer E.J., Thun M.J (2004). Cancer Statistics, 2004 . *Cancer J Clin*, 54:8-24.
- 30- Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, Weber BL (1995). Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA*, 273: 577-85.
- 31- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*, 81: 1879-86.
- 32- Claus, E.B., Risch, N. & Thompson, W.D. (1991) Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*, 48: 232-42
- 33- Couch, F.J., DeShano, M.L., Blackwood, M.A., Calzone, K., Stopfer, J., Campeau, L., Ganguly, A., Rebbeck, T. & Weber, B.L. (1997) BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 336: 1409-15.
- 34- Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, Antman K, Russo D, Wood ME, Mullineau L, Isaacs C, Peshkin B, Buys S, Venne V, Rowley PT, Loader S, Offit K, Robson M, Hampel H, Brenner D, Winer EP, Clark S, Weber B, Strong

LC, Thomas A, et al. (1998). Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol*, 16:2417-25.

35- Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E (1997). Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *Natl Cancer Inst*, 89(3):227-38.

36- Euhus DM, Smith K, Robinson L, Stucky A, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Chittenden A, Mills GB, Rieger P, Esserman L, Crawford B, Hughes KS, Roche CA, Ganz PA, Seldon J, Fabian CJ, Klemp J, Tomlinson G (2002). Pretest Prediction of BRCA1 or BRCA2 Mutation by Risk Counselors and the Computer Model BRCAPRO. *J Natl Cancer Inst*, 94: 844-851.

37- De la Hoya, M., Perez-Segura, P., Van Orsouw, N., Diaz-Rubio, E. & Caldes, T. (2002) Spanish family study on hereditary breast and/or ovarian cancer: analysis of the BRCA1 gene. *Int J Cancer*, 91: 137-40.

38- G. Llort, corresponding author I. Chirivella, R. Morales, R. Serrano, A. Beatriz Sanchez, A. Teulé, E. Lastra, J. Brunet, J. Balmaña, B. Graña, and On behalf of the SEOM Hereditary Cancer Working Group (2015). SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17: 956–961.

39- Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, et al. Breast Cancer Risks in Women with a Family History of Breast or Ovarian Cancer who have Tested Negative for a BRCA1 or BRCA2. *Mutation Br J Cancer* 2008.

40- Petrucelli N, Daly M, Culver J, Levy E. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast/Ovarian Cancer. *GeneReviews at Gene Tests: Medical Genetics Information Resource [database online]*, Seattle: University of Washington, 2005.

41. Morgan D, Sylvester H, Lucas FL, Miesfeldt S. Cancer prevention and screening

practices among women at risk for hereditary breast and ovarian cancer after genetic counselling in the community setting. *Familial Cancer* 2009; 8:277-287.

42. Collett K, Stefansson I.M., Eide J., Braaten A., Wang H. et al. A Basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5):1108-12.

43. Warner E., Plewes D.B., Hill KA, Causer P.A., Zubovits J.T. et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004; 292(11):1317-25.

44. Kriege M., Brekelmans C.T., Boetes C., Besnard P.E., Zonderland H.M. 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(5):427-37.

45. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365(9473):1769-78.

46. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005; 103(9):1898-1905.

47. Phi XA1, Houssami N1, Obdeijn IM1, Warner E1, Sardanelli F1, Leach MO1, Riedl CC1, Trop I1, Tilanus-Linthorst MM1, Mandel R1, Santoro F1, Kwan-Lim G1, Helbich TH1, de Koning HJ1, Van den Heuvel ER1, de Bock GH2. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age  $\geq$  50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 1;33(4):349-56. doi: 10.1200/JCO.2014.56.6232. Epub 2014 Dec 22.



48. Chang-Claude J. BRCA1/2 and the prevention of breast cancer. En: Khoury MJ, Little J, Burke W, editores. Human Genome Epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 451-74.
49. National Cancer Institute. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®) Health Professional Version [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [consulta 21 abril 2005]. Disponible en: [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-andovarian/healthprofessional/allpages/#Section\\_575](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-andovarian/healthprofessional/allpages/#Section_575).
50. Sociedad Española de Oncología Médica. Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario [Internet]. Madrid: SEOM, 2005 [consulta 4 mayo 2005]. Disponible en: <http://www.seom.org/seom/html/publicaciones/otras/canHer/cancerHereditario15-33.pdf>
51. Ruano Raviña A. Susceptibilidad al cáncer de mama y ovario asociada a los genes BRCA 1 y BRCA 2. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2002. Informes de evaluación: INF 2002/03.
52. Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998; 90:1371-88.
53. O'Regan RM. Chemoprevention of breast cancer. Lancet. 2006;367:1382-3.
54. Alés Martínez JE. Quimioprevención del cáncer de mama. Oncología. 2006; 29:16-21.
55. Cauley JA, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat. 2001;65:125-34.
56. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN. Effects

of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA. 2006; 295: 2727-39.

57. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, Costa A, Formelli F, Mariani L, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1847-56.

58. Whittemore A.S., Balise R.R, Pharoah P.D, Dicioccio R.A., Oakley-Girvan I. et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer 2004; 91(11):1911-5.

59. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, et al. Oral contraceptives and the of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002; 94(23):1773-99.

60. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, et al. Oral contraceptive use and risk of yearly-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(2): 350-6.

61. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Mastectomía profiláctica para la prevención del cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

62. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta D et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute 2001;93(21):1633-7.

63. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C,

Menke-Pluymers MB et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England Journal of Medicine* 2001;345(3):159-64.

64. Peralta E, Ellenhorn J, Wagman L, Dagis A, Anderson J, Chu D. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *American Journal of Surgery* 2000;180(6):439-45.

65. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(19):3938-43.

66. Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plastic Surgery* 1987;13(1):15-21.

67. Bermejo MJ, Márquez S. Efectividad de la cirugía profiláctica, la quimioprevención y la vigilancia intensiva en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2. Informes, estudios e investigación, Ministerio de sanidad y consumo. 2006.

68. Rebbeck T.R., Friebel T., Wagner T., Lynch H.T., Garber J.E. et al. Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005 October 11-

69. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA.* 1995;273:491-7.

70. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA.* 1997;277:997-1003.

71. González M, Larraín D, Figueroa M. ¿Se justifica la ooforectomía, como medida profiláctica en la disminución del riesgo de cáncer de ovario y de mama, en las pacientes portadoras de mutaciones en los genes brca1 o brca2?. *rev chil obstet ginecol* 2004; 69(2): 100-106
- 72.. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA y cols. Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346(21): 1609-15.
73. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE y cols. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *New Engl J Med* 2002; 346(21): 1616-22.
74. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S, Kurian AW, Lipson JA, Flaherty PJ, et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1895–1901. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0085.
75. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA, Hauke J, Schneeweiss A, Salat C, et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto. *J Clin Oncol.* 2014;32(5s):1005.
76. Tutt A, Ellis P, Kilburn LS, Gilett C, Pinder S, Abraham J, et al. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer CRUK/07/012) *Cancer Res Suppl.* 2014;75:S3-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS14-S3-01.
77. Tan DS, Kaye SB. Chemotherapy for patients with BRCA1 and BRCA2-mutated

ovarian cancer: same or different? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015;35:114–121. doi: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.114.

78. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2012;30(4):372–379. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9215.

79. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.

80. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. - See more at: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014?start=1#sthash.VtGpiUAH.dpuf>

81. Berlinger J, Musial Fay. A Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Counsel (2007) 16: 241-60.

82. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. Cancer (1996); 77: 2318-24.

83. Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). Autores no citados. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst. 1999; 91; 15: 1310-16.

84. Miki Y, Sweden J, Shattuck ED, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gen BRCA 1. Science 1994; 266:

66 - 71.

85. Osorio A, Barroso A, Martínez B, Cebrian A, San Román JM, Lobo F. Molecular analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in 32 breast and/or ovarian cancer Spanish families. *Br J Ca* 2000; 82(7):1266 – 70.

86. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada Hedman M, the Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-689.

87. Milne RL, Osorio A, Ramon y Cajal T. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: p. 2861-9.

88. Sociedad Española de Ginecólogos y Obstetras. Oncoguía SEGO. SEOM. Guía de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Cáncer epitelial de ovario; 2014.

89. Seynaeve C, Verhoog LC, Van de Bosch LMC, Van Geel AN, Menke-Pluymers M, Meijers-Heijboer EJ. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2004; 40: p. 1150-8.

90. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2005; 96: p. 222-6.

91. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer*



Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2012; 21(1): p. 134-147