

## SEGUIMIENTO Y REDUCCIÓN DEL RIESGO

Begoña Graña\*, Ana Vega\*\* y Juan Cueva\*

\*Departamento de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

\*\*Unidad de Medicina Molecular-Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

### Resumen

De los aproximadamente 16.000 nuevos casos de cáncer de mama que anualmente se diagnostican en España, entre el 5-10% son hereditarios. La existencia de antecedentes de la enfermedad en la familia es el criterio más importante para sospechar que podemos estar ante un caso de cáncer de mama hereditario (CMH). Actualmente, la mayor parte de las alteraciones en línea germinal causantes del CMH son identificadas en BRCA1 y BRCA2. El estudio de estos genes en el contexto de un asesoramiento genético adecuado permite realizar una valoración del riesgo de padecer cáncer de mama y otros tumores asociados, tales como el cáncer de ovario, en aquellos individuos portadores de una alteración genética en la familia. Un diagnóstico correcto del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) es fundamental para poder implementar estrategias adecuadas de seguimiento y prevención tanto en el individuo afecto como en sus familiares potencialmente en riesgo.

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

### Abstract

Of the approximately 16.000 new cases of breast cancer annually diagnosed in Spain, between 5 and 10% are hereditary. A family history of breast cancer is the main criterion to suspect that we could be facing a case of hereditary breast cancer (HBC). Nowadays, mutations in BRCA1 and BRCA2 are the most commonly identified germline alterations associated with HBC. Testing of BRCA1 and BRCA2 in the context of genetic counseling has an important role in risk assessment of breast cancer and associated malignancies, such as ovarian cancer, in carrier individuals. An accurate diagnosis of the hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) is necessary to establish appropriate screening and risk reduction recommendations in the affected individual and at risk relatives.

**Keywords:** Hereditary cancer, genetic counseling, breast cancer, ovarian cancer, BRCA1, BRCA2, risk reduction.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres occidentales, estimándose que en países de la Unión Europea la probabilidad de desarrollar esta enfermedad antes de los 75 años es del 8%. En España se calcula que se diagnostican anualmente 16.000 casos de cáncer de mama, lo que supone el 25% del total de los tumores diagnosticados en mujeres<sup>(1)</sup>. Aunque no se

conoce exactamente cuál es la etiología de esta enfermedad, numerosos factores de riesgo han sido identificados. Además de la edad, la existencia de antecedentes familiares es el factor de riesgo más importante. El riesgo relativo (RR) de padecer cáncer de mama en mujeres con madre, una hermana, o ambos familiares de primer grado afectos, oscila entre el 2.0, 2.3 o 3.6 respectivamente, siendo este riesgo todavía mayor en mujeres con menos de 40 años y/o con múltiples familiares diagnosticados especialmente a edades jóvenes<sup>(2)</sup>. La existencia de dos o más casos de cáncer de mama es suficiente para hablar de cáncer "familiar". Estas agregaciones pueden ser consecuencia de una predisposición genética común

### Correspondencia:

Dra. Graña Suárez  
Departamento de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela  
Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, España  
E-mail: [grialiad@usc.es](mailto:grialiad@usc.es)

entre los individuos afectos, pero también pueden ser debido a exposiciones ambientales o factores de riesgo socioculturales compartidos, o simplemente ocurrir al azar. Sólo un subgrupo de casos de cáncer de mama, alrededor del 5-10% del total, es claramente de origen hereditario y atribuible a la transmisión de un alelo de predisposición al cáncer de alta penetrancia<sup>(3)</sup>. Sin embargo, cabe señalar que la mayoría de los casos son esporádicos y aparecen en mujeres sin historia familiar.

### DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (CMH)

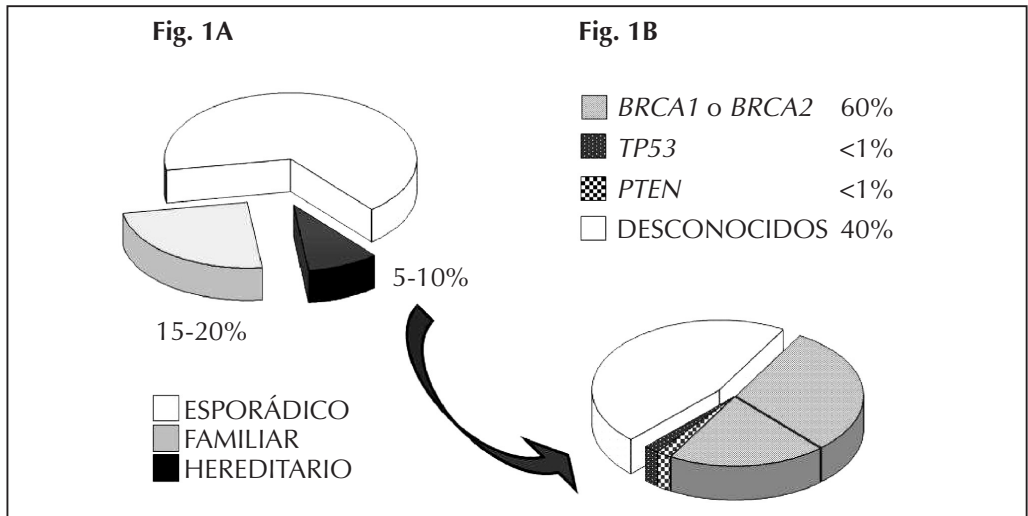
El CMH se reconoce mediante el examen de la historia familiar gráficamente representada en un pedigrí detallado. No existe una definición de esta entidad que haya sido aceptada de forma generalizada, aunque grupos como el *National Comprehensive Cancer Network*<sup>(4)</sup>, *Health Maintenance Organizations*<sup>(5)</sup>, *UK Cancer Family Study Group*<sup>(6)</sup>, o la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM<sup>(7)</sup> entre otros, han publicado diferentes criterios diagnósti-

cos. En general se considera que estamos ante un caso de CMH cuando la enfermedad afecta a múltiples generaciones siguiendo un modelo de herencia autosómica dominante. Tanto hombres como mujeres pueden transmitir la predisposición, y cada uno de los descendientes de un individuo portador tiene un 50% de probabilidades de haber heredado el alelo de susceptibilidad al cáncer. Sin embargo, no todos los individuos que heredan la predisposición a padecer CMH necesariamente manifestarán la enfermedad, debido a que la penetrancia y expresividad genética de ésta es muy variable. En general, el CMH se presenta en mujeres jóvenes, pudiendo además ser bilateral y estar asociado a otros tumores, especialmente cáncer de ovario.

Hasta el momento han sido identificados varios genes asociados al CMH. En 1990 se localizó en el cromosoma 17 *BRCA1*, el primer gen conocido de susceptibilidad a ésta enfermedad<sup>(8)</sup>. Posteriormente, en 1994 fue identificado en el cromosoma 13 un segundo gen, *BRCA*.<sup>(9)</sup>. La proporción de casos de CMH debidos

Figura 1A. **Clasificación y frecuencia del cáncer de mama esporádico, familiar y hereditario**

Figura 1B. **Genes causantes de la susceptibilidad al cáncer de mama en familias seleccionadas con al menos 4 mujeres afectadas**



a mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* no está completamente definida, en parte por las diferencias en los criterios de selección de los diferentes estudios, y en parte también porque la sensibilidad de los métodos de detección de mutaciones es todavía incompleta. Incluso en familias muy seleccionadas con al menos 4 casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 60 años, como las estudiadas por el *Breast Cancer Linkage Consortium* (BCLC), sólo se identifican mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* en aproximadamente el 60% del total, por lo que se cree que existen otros genes todavía no conocidos responsables de un porcentaje no desdeñable de casos de CMH.

Se debe señalar sin embargo, que hasta el 95% de las familias en las que se diagnostican no sólo múltiples casos de cáncer de mama sino también cáncer de ovario y/o cáncer de mama en varones, se puede detectar asociación con mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*<sup>(10)</sup>. Otros genes como *TP53*<sup>(11)</sup>, *PTEN*<sup>(12)</sup>, *STK11/LKB1*<sup>(13)</sup> o *CHEK2*<sup>(14)</sup> también pueden estar implicados en la etiología del CMH pero con una frecuencia inferior al 1% del total de los casos. Así pues, el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) causado por mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* es la forma predominante de CMH.

## CONSEJO GENÉTICO Y ESTUDIO DE *BRCA1* Y *BRCA2*

Si tenemos en cuenta que sólo 1 de cada 400 individuos (0,24%) es portador de una mutación en *BRCA1* en la población general<sup>(14)</sup>, y que incluso en mujeres jóvenes con cáncer de mama diagnosticado antes de los 45 años sólo se encuentran mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* en un 5-7% del total de los casos en ausencia de antecedentes familiares<sup>(15)</sup>, es fácil entender que no se recomiende la realización de estudios genéticos de forma rutinaria. La magnitud de las consecuencias adversas tanto médicas como psicológicas, éticas, legales y

sociales derivadas de la realización del análisis genético de *BRCA1* y *BRCA2* en ausencia de un perfil personal o familiar característico, son mayores que los potenciales beneficios<sup>(16)</sup>.

Varios modelos empíricos, incluido uno para población española<sup>(17)</sup>, han sido desarrollados para intentar predecir la probabilidad de detectar mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* en un individuo concreto teniendo en cuenta su historia familiar. La utilidad de estos modelos en la práctica clínica diaria es limitada porque no existe consenso sobre el umbral de probabilidad a partir del cual se deben ofrecer estos tests genéticos. Además, se debe tener en cuenta que ciertos grupos poblacionales presentan mutaciones fundadoras (las cuales ocurren predominantemente en poblaciones históricamente aisladas, a partir de un único ancestro común), lo cual incrementa la probabilidad de detectar alteraciones genéticas específicas. Por ejemplo, 1 de cada 40 individuos de descendencia judía Ashkenazi es portador de alguna de las 3 mutaciones fundadoras descritas en *BRCA1* (185delAG o 5382insC) y *BRCA2* (6174delT) en este grupo étnico<sup>(18)</sup>. En España el primer estudio que indicó la presencia de mutaciones fundadoras fue el de Vega et al<sup>(19)</sup> en el que se describió una mutación en *BRCA1* (330A/G) que afecta al 50% de las mujeres portadoras de origen gallego<sup>(20)</sup>. Un estudio posterior realizado gracias a un gran esfuerzo colaborativo entre varios centros españoles, permitió conocer el espectro mutacional de *BRCA1* y *BRCA2* en nuestro país, describiendo 5 mutaciones recurrentes en el primero (187\_188delAG, 330A/G, 5236G>A, 5242C>A y 589\_590del) que representan el 46,6% del total de mutaciones detectado en *BRCA1*, y 4 mutaciones recurrentes en *BRCA2* (3036\_3039del, 6857\_6858del, 9254\_9258del, y 9538\_9539del) que suma el 56,6% de las detectadas en este gen en población española. Además de la mutación fundadora gallega 330A/G, se cree que 6857\_6858del y 9254\_9258del son mutaciones originadas en Cataluña<sup>(21)</sup>.

A los individuos cuya historia personal y familiar es sugestiva del síndrome de predisposición al cáncer de mama y ovario hereditario, se les debe ofrecer realizar el estudio genético de *BRCA1* y *BRCA2* en línea germinal pero siempre en el contexto de un asesoramiento o consejo genético adecuado que debe ser facilitado por personal con experiencia en esta disciplina<sup>(16, 22)</sup>.

Aunque detallar las técnicas de consejo y estudio genético excede el objetivo de esta revisión y son tratadas en otros artículos del presente número monográfico, es importante recordar que los *tests* genéticos tienen una sensibilidad incompleta. Las recomendaciones para el seguimiento y prevención del cáncer en los individuos en riesgo de la familia pueden no modificarse con un resultado del *test* negativo a menos que se haya identificado una mutación deletérea en algún otro familiar. Por tanto, con un resultado “negativo no informativo” se deben realizar recomendaciones clínicas que tengan en cuenta los antecedentes familiares y personales, pero no el resultado del *test*. El estudio genético también puede revelar cambios en la estructura del ADN de los que no se conoce si son patogénicos o simples variantes de la normalidad. Estos resultados “de significado incierto” generan confusión y dificultan la realización de recomendaciones clínicas adecuadas<sup>(23)</sup>. Además, la realización de *tests* genéticos puede tener un profundo impacto emocional provocando síntomas ansiosos

y/o depresivos en relación con el temor a padecer cáncer, y/o sentimientos de culpabilidad por la posibilidad de transmitir la mutación a la descendencia o por no a ver heredado la predisposición presente en la familia, lo que se conoce como “culpa del superviviente”<sup>(24)</sup>. Sin embargo, un reciente metanálisis de ensayos controlados, ha demostrado la eficacia del consejo genético a la hora de disminuir la ansiedad y mejorar la percepción del riesgo en mujeres con historia de CMOH<sup>(25)</sup>. Fuera de ensayo, en la clínica habitual tampoco parece existir una morbilidad psicológica significativa atribuible a la realización de estudios genéticos, pero se carece de información a largo plazo<sup>(26, 27)</sup>. A pesar de estas limitaciones, la realización de *tests* genéticos con un asesoramiento apropiado de los individuos seleccionados es necesario para poder precisar el riesgo de padecer CMOH no sólo personal, sino también el de otros familiares y consecuentemente establecer medidas de seguimiento y/o reductoras de riesgo adecuadas.

### RIESGO DE PADECER CÁNCER ASOCIADO A MUTACIONES EN *BRCA1* Y *BRCA2*

El riesgo de padecer cáncer asociado a la presencia de mutaciones deletéreas en *BRCA1* y *BRCA2* ha sido evaluado en diferentes trabajos con resultados dispares. Un análisis combinado de 22 estudios realiza-

Tabla 1. **Antecedentes personales y familiares altamente sugestivos del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH).**

- Un caso de cáncer de mama antes de los 40 años, aún sin antecedentes familiares.
- Dos o más casos de cáncer de mama, uno de ellos antes de los 50 años o bilateral.
- Un caso de cáncer de mama antes de los 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario.
- Dos casos de cáncer de ovario a cualquier edad.
- Tres o más casos de cáncer de mama y ovario.
- Un caso de cáncer de mama en varón y al menos otro familiar con cáncer de mama u ovario.

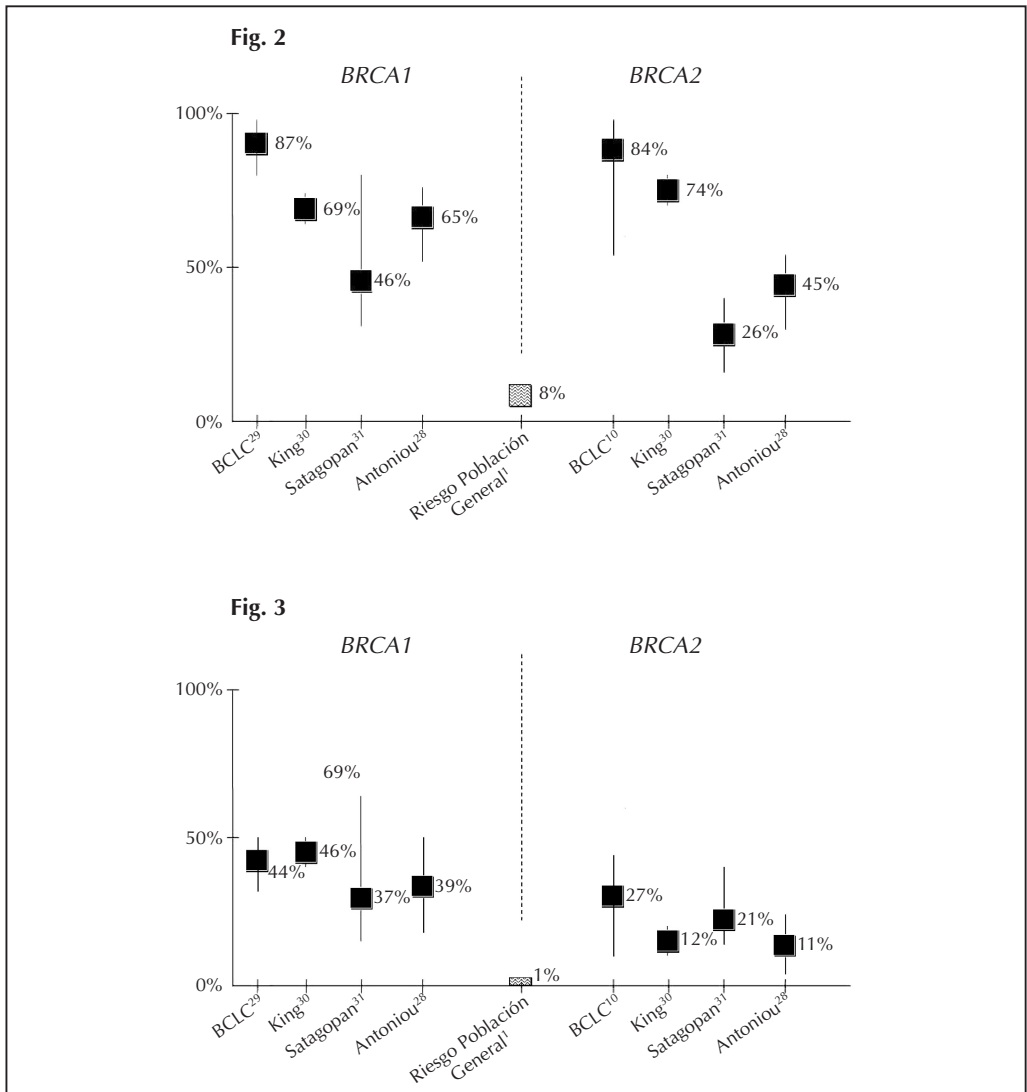
dos en individuos portadores de mutaciones en estos genes y seleccionados independientemente de la historia familiar, ha revelado que el riesgo acumulado de padecer cáncer de mama a los 70 años es del 65% para portadoras de mutación en *BRCA1* y del 45% para *BRCA2*<sup>(28)</sup>. En los

estudios del *Breast Cancer Linkage Consortium*<sup>(10, 29)</sup> realizados con familias seleccionadas con múltiples casos de individuos afectados, el riesgo acumulado calculado es superior, alrededor del 87% y 84% respectivamente, con un riesgo medio anual de presentar cáncer de mama contralateral del

Figura 2. **Riesgo estimado de padecer cáncer de mama a los 70 años en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2***

Figura 3. **Riesgo estimado de padecer cáncer de ovario a los 70 años en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2***

(Modificado de Robson M.E., Boyd J., Borgen P.I., Cody H.S. 3rd. *Hereditary breast Cancer. Curr Probl Surg* 2005; 38:386-480)



2,6% para *BRCA1* y 1,6% para *BRCA2*. Los riesgos acumulados estimados en portadoras de mutaciones fundadoras son inferiores pero también substanciales oscilando, en función de los estudios, entre el 69-46% para *BRCA1* y 74-26% para *BRCA2*<sup>(29-31)</sup>.

Estas variaciones pueden ser debidas a diferencias en los criterios de selección, métodos de cálculo del riesgo y posiblemente también a la existencia de riesgos específicos asociados a cada mutación concreta. Además, estas estimaciones pueden estar moduladas por factores de riesgo independientes, tales como los reproductivos.

Aunque no está claro si los factores reproductivos tienen el mismo impacto en el riesgo de padecer cáncer de mama en portadoras de mutación que en la población general, existen varios trabajos al respecto dados a conocer recientemente. Cullinane et al<sup>(32)</sup> han publicado un estudio caso-control en el que se demuestra un modesto incremento del riesgo de padecer cáncer en portadoras de mutación en *BRCA2* multíparas frente a mujeres *BRCA2* positivas nulíparas (OR = 1.53; 95% CI = 1.01-2.32; p = 0.05). Existen también diferencias con respecto al efecto de la lactancia materna prolongada, demostrándose un efecto protector en portadoras de mutación en *BRCA1* pero no en las mujeres *BRCA2* positivas<sup>(33)</sup>. Así mismo, un estudio ha evidenciado que la menarquia tardía sólo disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres con mutaciones deletéreas en *BRCA1*<sup>(34)</sup>. En conjunto y aún desconociendo la causa de estas observaciones, estos estudios sugieren que los factores reproductivos tienen efectos en portadoras de mutación en *BRCA1* similares a los observados en la población general pero no en aquellas con cambios deletéreos en *BRCA2*.

Además del cáncer de mama, el tumor que causa mayor preocupación en portadoras de mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* es el cáncer de ovario. El riesgo de padecer este tumor también varía en función de la fuente consultada. Para Antoniou et al el riesgo acumulado a los 70 años es del 39% para *BRCA1* y del 11% para *BRCA2*<sup>(10, 28, 35)</sup>.

Los varones que heredan mutaciones en estos genes también pueden padecer cáncer de próstata y de mama. Concretamente se ha calculado un riesgo acumulado de padecer estos tumores antes de los 80 años del 20% y 6% respectivamente en portadores de mutación en *BRCA2*, siendo este riesgo sensiblemente inferior en los *BRCA1* positivos<sup>(36)</sup>. Según se ha recogido en un estudio multicéntrico las mutaciones en *BRCA2* están asociadas a un mayor espectro de tumores malignos que *BRCA1* tanto en mujeres como en hombres, incluyendo no solamente los ya citados sino también el cáncer de páncreas, vía biliar, gástrico y melanoma<sup>(37)</sup>.

## CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DE INDIVIDUOS EN RIESGO DE PADECER CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Tal y como se ha explicado, 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 y las medidas reductoras de riesgo.

### 1. Medidas de seguimiento intensivo para el cáncer de mama

Actualmente no existen ensayos clínicos que hayan demostrado la eficacia de las medidas de seguimiento intensivo a la hora de reducir la mortalidad en estas mujeres. Sin embargo, programas de cribado especializado han sido desarrollados por consenso tanto en Estados Unidos<sup>(4)</sup> como en Europa<sup>(7, 38)</sup>. En general, se recomienda la autoexploración mensual mamaria desde los 18 años y exploración clínica semestral por un facultativo especialista desde los 25 años de edad. Las pruebas de imagen debe-



rían 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 y una proporción significativa de casos son diagnosticados como cánceres de intervalo es decir, en el periodo de tiempo entre una prueba de imagen y la siguiente prueba planificada, resultando por tanto ineficaces. Diversos estudios publicados han sugerido que los cánceres de intervalo presentan características de los tumores asociados a *BRCA1*: se diagnostican con más frecuencia en mujeres jóvenes, son de alto grado, no expresan receptores hormonales y pueden presentar un fenotipo epitelial basal<sup>(39)</sup>. Dadas las limi-

taciones de la mamografía se han investigado la utilidad de otras pruebas de imagen en mujeres de alto riesgo. La ecografía, aunque es de uso extendido, parece menos eficaz que otras modalidades como la resonancia magnética nuclear (RMN). 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 RMN mamaria. La sensibilidad de la RMN 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 RMN y solo un 40% mediante mamografía. Además, sólo una minoría son diagnosticados como cánceres de intervalo,

**Tabla 2. Comparación entre la resonancia magnética nuclear (RMN) y otras modalidades radiológicas de cribado en mujeres de alto riesgo de padecer para cáncer de mama hereditario**

Fuente	Nº de pacientes (BRCA+)*	Sensitividad (%)	Especificidad (%)	Tumores N+ con RMN (%)†
<b>Warner et al,<sup>(40)</sup> 2004</b>	236(236)			9
RMN		77	95	
Mamografía		36	99	
RMN+ mamografía		86	-	
Ecografía		33	96	
<b>Kriege et al,<sup>(41)</sup> 2004</b>	1909(354)			21
RMN		71	90	
Mamografía		40	95	
RMN + mamografía		89	-	
<b>MARIBS,<sup>(42)</sup> 2005</b>	649			17
<i>BRCA1+</i>	(139)			
RMN		92	79	
Mamografía		23	92	
RMN+ mamografía		92	74	
<i>BRCA2+</i>	(86)			
RMN		58	82	
Mamografía		50	94	
RMN+ mamografía		92	78	
<b>Lehman et al,<sup>(43)</sup> 2005</b>	367			
RMN		100	-	0
Mamografía		25	-	

\* Número de pacientes incluidos portadores de mutación en *BRCA1* o *BRCA2*  
† Porcentaje (%) de tumores detectados mediante RMN con diseminación axilar al diagnóstico.

al contrario de lo que ocurre cuando se utiliza la mamografía como única prueba de imagen<sup>(39, 40-43)</sup>.

Aunque la RMN es más sensible que la mamografía como prueba de cribado, un examen más detallado de estos resultados revela interesantes peculiaridades. En primer lugar la mamografía puede diagnosticar tumores no identificados por la RMN, especialmente aquellos con microcalcificaciones, por lo que la RMN se debe considerar una prueba complementaria pero no excluyente de la mamografía. El estudio de Warner et al<sup>(40)</sup> demuestra que con el "cuádruple screening" (RMN, mamografía, ecografía y exploración clínica) se consigue una sensibilidad global del 95%. Por otra parte, los beneficios de la RMN parece que no se distribuyen de forma uniforme entre todas la mujeres dado que el estudio británico MARIBS demuestra una mayor sensibilidad en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* que en las *BRCA2* positivas (92% vs. 58%). Además, se debe tener en cuenta que aunque la RMN es más sensible, formalmente no se ha demostrado una mejora en la supervivencia de las mujeres seguidas con esta técnica radiográfica, identificándose cánceres de mama con invasión axilar (aproximadamente entre el 9-21% del total de casos diagnosticados)<sup>(40,41)</sup> por lo que las mujeres que realicen RMN deben estar informadas de que aún con la mejor técnica radiográfica disponible actualmente, pueden diagnosticarse tumores de mal pronóstico que requieren tratamiento sistémico adyuvante. Es importante señalar que aunque la RMN tiene inicialmente una especificidad inferior (mayor frecuencia de falsos positivos) a la de la mamografía, ésta se incrementa con la realización de RMN sucesivas, disminuyendo el porcentaje de sujetos que son llamados a realizar estudios complementarios y/o exploraciones con mayor frecuencia de la inicialmente programada. Estudios preliminares realizados en los individuos sometidos a estas modalidades de seguimiento radiológico intensivo no han demostrado un impacto psicológico negativo<sup>(44)</sup>.

## 2. Medidas de seguimiento intensivo para el cáncer de ovario

En portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, se recomienda la realización de ecografía transvaginal y determinación del CA125 sérico con periodicidad semestral a partir de los 30-35 años. El riesgo de padecer la enfermedad aumenta drásticamente a partir de esta edad especialmente en relación con *BRCA1*, siendo más tardío el incremento del riesgo en mujeres *BRCA2* positivas. Desgraciadamente la eficacia de esta estrategia de cribado, aún siendo la única disponible en este momento, es de dudosa utilidad<sup>(45,46)</sup>. En un estudio holandés reciente, 138 mujeres portadoras de mutación seguidas durante una media de 3 años se sometieron a un programa de *screening* siendo diagnosticados 6 cánceres de ovario, todos ellos en un estadio avanzado<sup>(46)</sup>. Además de la aparente falta de eficacia, el *screening* presenta con frecuencia falsos positivos que pueden obligar a realizar cirugías innecesarias con un impacto en la calidad de vida negativo<sup>(47)</sup>. Por todo ello el análisis riesgo-beneficio del *screening* del cáncer de ovario es desfavorable y se recomienda en su lugar valorar la realización de cirugías reductoras de riesgo tal y como se comenta a continuación.

## 3. Medidas reductoras de riesgo: salpingo-ooforectomía y mastectomía bilateral

Se han publicado varios estudios demostrando la eficacia de la salpingo-ooforectomía profiláctica bilateral a la hora de disminuir en un 85-95% el riesgo de padecer cáncer de ovario, y al menos en un 50% el riesgo de padecer cáncer de mama<sup>(48, 49)</sup>.

En relación con este último, el beneficio es más evidente en mujeres premenopáusicas que en postmenopáusicas. Esta estrategia de prevención se recomienda a partir de los 35-40 años cuando la mujer en riesgo ha satisfecho sus deseos reproductivos. Se realiza generalmente por vía laparoscópica presentando un número escaso



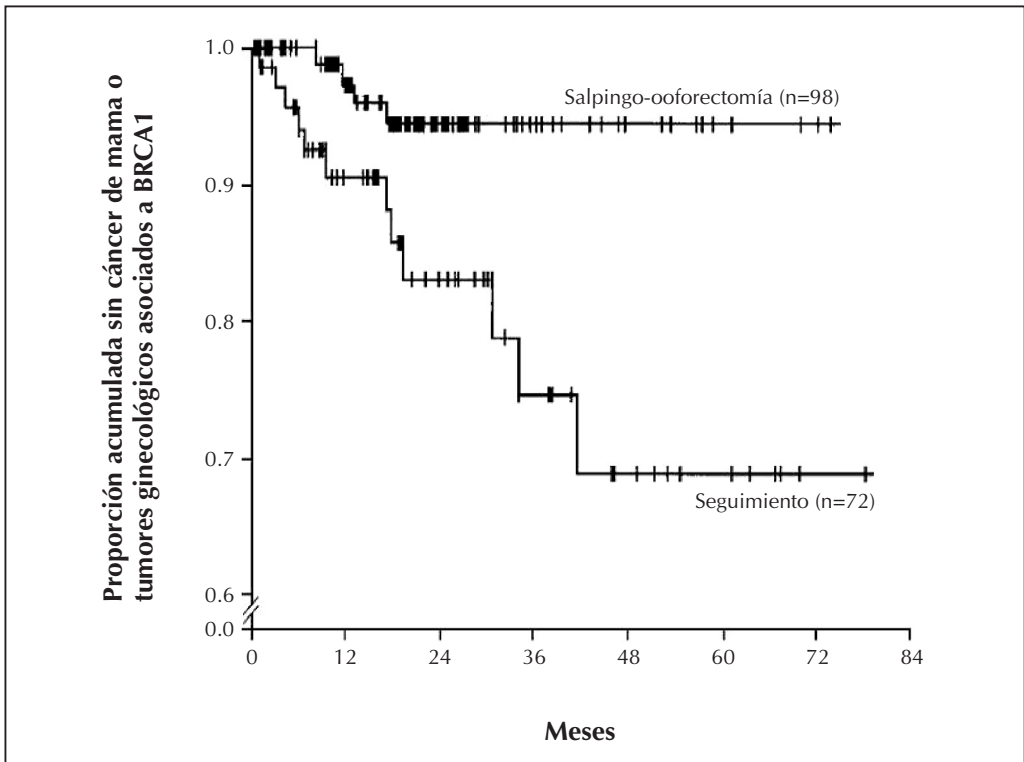
de complicaciones quirúrgicas y sin que exista consenso sobre si se debe acompañar o no de una histerectomía, que tendría como objeto poder extirpar el remanente de las trompas de Falopio que queda en el cuerpo uterino. Debido a que la salpingo-ooforectomía no previene la aparición de cáncer peritoneal primario, el *screening* de estos raros tumores tras la cirugía profiláctica es también objeto de controversia. El principal efecto adverso de esta cirugía es la instauración brusca de una menopausia precoz cuya sintomatología puede producir un impacto negativo en la calidad de vida de la mujer<sup>(50)</sup>. Por ello, algunos autores han

recomendado el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) durante periodos breves de tiempo. En la población general la THS ha demostrado un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, un estudio prospectivo publicado recientemente demuestra que el uso de THS 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<sup>(51)</sup>.

Además de la salpingo-ooforectomía, otra opción quirúrgica reductora de riesgo para estas mujeres es la mastectomía profi-

**Figura 4. Estimación del tiempo libre de enfermedad (cáncer de mama y tumores ginecológicos relacionados con BRCA1) comparando mediante un análisis de supervivencia Kaplan-Meier un grupo de mujeres portadoras de mutación en seguimiento y otro grupo de portadoras en las que se ha realizado una salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica.**

(Reproducido y traducido con permiso de Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E., Scheuer L. Hensley, M. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 o BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1609-1615. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.



láctica bilateral, o en aquellas con mastectomía terapéutica previa, unilateral. Estudios prospectivos han demostrado una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama del 90-95% asociado a esta intervención<sup>(52, 53)</sup>, aunque todavía no se dispone de información a largo plazo sobre la mejoría en la supervivencia o impacto psicológico. La técnica de elección es la mastectomía total con reconstrucción mediante implantes o colgajos. Algunos autores han sugerido que la mastectomía subcutánea puede ser una alternativa que evite la pérdida de sensibilidad asociada a la extirpación del complejo pezón-areola, tal y como ocurre con la mastectomía total. Sin embargo, la extirpación incompleta de tejido mamario deja *in situ* tejido genéticamente predisuesto a desarrollar cáncer por lo que puede comprometer la eficacia de esta intervención. En el momento actual la mastectomía subcutánea no se puede considerar una alternativa estándar a la mastectomía total hasta que no dispongamos de resultados a largo plazo<sup>(54)</sup>. A pesar de tratarse de una estrategia agresiva, la mastectomía profiláctica no parece tener un impacto psicosocial negativo<sup>(55)</sup>.

#### 4. Medidas reductoras de riesgo: quimioprofilaxis

Aunque parece que el tamoxifeno reduce el riesgo de padecer cáncer de mama contralateral en mujeres portadoras afectas<sup>(56)</sup>, no hay estudios que demuestren claramente beneficio en mujeres sanas portadoras de mutación. Un subanálisis del ensayo NSABP-1 comunicó una reducción de riesgo no significativa en portadoras de mutación en *BRCA2* pero no en las *BRCA1* positivas, aunque hay que interpretar esta información con precaución dado que solo se analizaron datos de 8 portadoras de mutación en *BRCA1* y 11 en *BRCA2*<sup>(57)</sup>.

Con respecto al uso de anticonceptivos orales, 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<sup>(58)</sup>. 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<sup>(59)</sup>, un estudio poblacional reciente muestra un efecto protector en *BRCA1* pero no en mujeres *BRCA2* positivas o en aquellas no portadoras de mutación<sup>(60)</sup>.

Para finalizar, decir que en el momento actual no existen estrategias de quimioprevención que claramente reduzcan el riesgo de padecer cáncer en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, por lo que no se deberían de ofrecer fuera del contexto de un ensayo clínico.

## CONCLUSIÓN

Los individuos que presentan antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario pueden estar en riesgo de padecer cáncer hereditario asociado a la trasmisión de mutaciones germinales en genes tales como *BRCA1* o *BRCA2*.

Reconocer estos patrones familiares es de primordial importancia dado que permite establecer medidas especializadas de seguimiento y/o reductoras del riesgo que mejoren el pronóstico de los miembros de la familia. La realización de estudios genéticos puede ser apropiado para definir mejor el riesgo de padecer la enfermedad. Estos estudios deben realizarse en casos seleccionados y siempre en el contexto de consejo genético para evitar consecuencias adversas. Los estudios realizados hasta el momento no han demostrado un impacto psicológico negativo significativo en personas que se someten a la realización de análisis genéticos en CMH, aunque se carece de información a largo plazo<sup>(61)</sup>.

El manejo de individuos y familias en riesgo de padecer cáncer de mama y ovario hereditario implica el seguimiento de guías clínicas complejas que requieren una óptima colaboración multidisciplinar entre diferentes especialistas con conocimientos

en este área, tales como oncólogos, ginecólogos, cirujanos, patólogos, radiólogos, psicólogos, biólogos moleculares y demás personal sanitario, con el objetivo final de mejorar el pronóstico vital de los individuos afectos y sus familias.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen sinceramente a Mark E. Robson, MD sus sugerencias y desinteresada ayuda en la preparación de este manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López-Abente G., Pollan M., Aragonés N., Pérez-Gómez B., Hernández Barrera V. et al. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
2. Pharoah P.D., Day N.E., Duffy S., Easton D.F., Ponder B.A. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71(5):800-9.
3. Newman B., Austin M.A., Lee M., King M.C. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(9):3044-8.
4. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetics/familial high risk assessment: Breast and Ovarian. [en línea] [Fecha de acceso 20 de septiembre de 2005]. PDF disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/geneticsscreening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/geneticsscreening.pdf)
5. Mouchawar J., Valentine Goins K., Somkin C., Puleo E., Hensley Alford S. et al. Guidelines for breast and ovarian cancer genetic counseling referral: adoption and implementation in HMOs. *Genet Med* 2003; 5(6):444-50.
6. Eccles D.M., Evans D.G., Mackay J. Guidelines for a genetic risk based approach to advising women with a family history of breast cancer. UK Cancer Family Study Group (UKCFSG). *J Med Genet* 2000; 37(3):203-9.
7. Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario. En: Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM. Documentos de consenso en cáncer hereditario. SEOM: Dispublic; 2004. p 11-21.
8. Hall J.M., Lee M.K., Newman B., Morrow J.E., Anderson L.A., et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250(4988): 1684-9.
9. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J., Quirk Y., Ford D. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265(5181):2088-90.
10. 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; 62(3):676-89.
11. Sidransky D., Tokino T., Helzlsouer K., Zehnbauser B., Rausch G. et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52(10):2984-6.
12. FitzGerald M.G., Marsh D.J., Wahrer D., Bell D., Caron S. et al. Germline mutations in PTEN are an infrequent cause of genetic predisposition to breast cancer. *Oncogene*. 1998; 17(6):727-31.
13. Lim W., Hearle N., Shah B., Murday V., Hodgson S.V. et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003; 89(2): 308-13.
14. Whittemore A.S., Gong G, John E.M., McGuire V., Li F.P. et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(12):2078-83.
15. Peto J., Collins N, Barfoot R., Seal S., Warren W., et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(11):943-9.
16. U.S.Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2005; 143(5):355-61.

18. de la Hoya M., Osorio A., Godino J., Sulleiro S., Tosar A. et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002; 97(4):466-71.
19. Tonin P., Weber B., Offit K., Couch F., Rebbeck T.R. et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996; 2(11):1179-83.
20. Vega A., Campos B., Bressac-De-Paillerets B., Bond P.M., Janin N. et al. The R71G BRCA1 is a founder Spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript. *Hum Mutat* 2001; 17(6):520-1.
21. Vega A., Torres M., Martínez J.L., Ruiz-Ponte C., Barros F., et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 in breast and breast/ovarian cancer families shows population substructure in the Iberian peninsula. *Ann Hum Genet* 2002; 66(Pt 1):29-36.
22. Díez O., Osorio A., Duran M., Martínez-Ferrandis J.L., de la Hoya 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* 2003; 22(4):301-12.
23. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio Europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina). *Boletín Oficial del Estado* 1999; 251: 36825-30.
24. Petrucelli N., Lazebnik N., Huelsman K.M., Lazebnik R.S. Clinical interpretation and recommendations for patients with a variant of uncertain significance in BRCA1 or BRCA2: a survey of genetic counseling practice. *Genet Test* 2002; 6(2):107-13.
25. Farkas A. Genetic Testing for cancer: psychological approaches for helping patients and families. Washington, DC: American Psychological Association; 2005.
26. Meiser B., Halliday J.L.. What is the impact of genetic counselling in women at increased risk of developing hereditary breast cancer? A meta-analytic review. *Soc Sci Med* 2002; 54(10):1463-70.
27. Schwartz M.D., Peshkin B.N., Hughes C., Main D., Isaacs C. et al. Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychologic distress in a clinic-based sample. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):514-20.
28. 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; 72(5):1117-30.
29. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T., Narod S.A., Goldgar D. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994; 343(8899):692-5.
30. 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; 302(5645):643-6.
31. 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(5):467-73.
32. Cullinane C.A., Lubinski J., Neuhausen S.L., Ghadirian P., Lynch H.T. et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer [en línea]* 2005 June 28 [fecha de acceso 28 de septiembre de 2005]. HTML disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/110550397/HTMLSTART>.
33. Jernstrom H., Lubinski J., Lynch H.T., Ghadirian P., Neuhausen S. et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(14):1094-8.
34. Kotsopoulos J., Lubinski J., Lynch H.T., Neuhausen S.L., Ghadirian P, et al. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Causes Control* 2005; 16(6):667-74.
35. Satagopan J.M., Boyd J., Kauff N.D., Robson M., Scheuer L. et al. Ovarian cancer

- risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 2002; 8(12):3776-81.
36. Liede A., Karlan B.Y., Narod S.A. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22(4):735-42.
  37. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(15):1310-6.
  38. Eisinger F., Alby N., Bremond A., Dauplat J., Espie M. et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998; 9(9): 939-50.
  39. 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 tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5):1108-12.
  40. 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.
  41. Kriege M., Brekelmans C.T., Boetes C., Bernard 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.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Warner E. Intensive radiologic surveillance: a focus on the psychological issues. *Ann Oncol* 2004; 15 Suppl 1:143-7.
  45. Hogg R., Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *Clin Oncol* 2004; 22(7):1315-27.
  46. Vasen H.F., Tesfay E., Boonstra H., Mourits M.J., Rutgers E. et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer.* 2005; 41(4):549-5.
  47. Kauff N.D., Hurley K.E., Hensley M.L., Robson M.E., Lev G. et al. Ovarian carcinoma screening in women at intermediate risk: impact on quality of life and need for invasive follow-up. *Cancer* 2005; 104(2): 314-20.
  48. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E., Scheuer L., Hensley M. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1609-15.
  49. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L., Narod S.A., Van't Veer L. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1616-22.
  50. Robson M., Hensley M., Barakat R., Brown C., Chi D. et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003; 89(2):281-7.
  51. 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.* [en línea] 2005 October 11 [fecha de acceso 12 de octubre de 2005]; PDF disponible en <http://www.jco.org/cgi/reprint/JCO.2004.00.8151v1>.
  52. Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T., Neuhausen S.L., van 't Veer L. et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(6):1055-62.
  53. Klijn A.N., Van Geel H., Meijers-Heijboer M., Tilanus-Linthorst C.C.M. Bartels C. et al. Long-term follow-up of the Rotterdam study on prophylactic mastectomy versus

- surveillance in BRCA1/2 mutation carriers. [abstract] *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 9502.
54. Metcalfe K.A., Semple J.L., Narod S.A. Time to reconsider subcutaneous mastectomy for breast-cancer prevention? *Lancet* 2005; 6(6):431-4.
  55. Metcalfe K.A., Espen M.J., Goel V., Narod S.A. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2004; 13(1): 14-25.
  56. Metcalfe K., Lynch H.T., Ghadirian P., Tung N., Olivotto I. et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2328-35.
  57. King M.C., Wieand S., Hale K., Lee M., Walsh T. et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286(18):2251-6.
  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 risk 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. Vadaparampil ST, Ropka M, Stefanek ME. Measurement of psychological factors associated with genetic testing for hereditary breast, ovarian and colon cancers. *Fam Cancer* 2005; 4(2):195-206.