

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

**Efectividad de la cirugía profiláctica, la
quimioprevención y la vigilancia intensiva
en mujeres portadoras de mutaciones en
los genes BRCA 1 y 2**

María José Bermejo Pérez

2006

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE ANTROPOLOGÍA FÍSICA



TESIS DOCTORAL

Efectividad de la cirugía profiláctica, la quimioprevención y la vigilancia intensiva en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2

María José Bermejo Pérez

Directoras de Tesis

Soledad Márquez Calderón

Sylvia Jiménez Brobeil

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María José Bermejo Pérez
D.L.: Gr. 2306- 2006
ISBN: 84-338-4162-9

AGRADECIMIENTOS

A *Soledad Márquez*, por sus enseñanzas, su especial dedicación y, sobre todo, por su cariño.

A *Sergio*, por hacerme sentir especial.

A mi *familia*, por estar ahí en todo momento.

A mis *compañeros* de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, por su interés, sus ánimos y su apoyo.

A mis *amigos*, por quererme tanto.

A *Antonio Romero, M^a Jesús Pérez y Víctor Sarmiento*, por su ayuda con la búsqueda de documentación.

A *Aurora Llanos*, por revisar los artículos.

A *Eloisa Bayo, Eduardo Briones, José Expósito, Antonio Romero, José Schneider, Rafael Torrejón y Román Villegas*, que revisaron un documento previo, relacionado con una parte importante de este estudio, e hicieron aportaciones que han ayudado a mejorar el trabajo.

A *Sylvia Jiménez Brobeil* y al *Departamento de Antropología Física de la Universidad de Granada*, por su ayuda, su empatía y adaptabilidad desde el principio.

A *Purificación Gálvez, Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía*, por ofrecerme la oportunidad de realizar este trabajo y facilitarme los medios para ello.

Estudio encargado a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía por el Ministerio de Sanidad y Consumo y financiado por dicho Ministerio.

SUMARIO E ÍNDICES

INTRODUCCIÓN	9
1 CÁNCER DE MAMA Y OVARIO	10
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	10
1.2 FACTORES DE RIESGO	11
1.3 TIPOS HISTOLÓGICOS	14
1.3.1 Cáncer de mama	14
1.3.2 Cáncer de ovario	15
1.4 SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA	16
2 CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIOS	17
2.1 GENES BRCA 1 Y BRCA 2	17
2.1.1 Estructura y función	18
2.1.2 Mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2	18
2.1.2.1 Prevalencia de mutaciones	19
2.1.2.2 Penetrancia de mutaciones	21
2.1.3 Detección de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2	23
2.1.3.1 Técnicas de detección de mutaciones BRCA	23
2.1.3.2 Interpretación de resultados	24
2.2 RIESGO DE MUTACIONES EN LOS GENES BRCA	25
2.2.1 Características de la población susceptible	26
2.2.2 Modelos de predicción de riesgo de tener una mutación en los genes BRCA	27
2.3 EXPRESIÓN DE MUTACIONES EN LOS GENES BRCA	27
2.3.1 Correlación genotipo-fenotipo	27
2.3.2 Características clínico-patológicas del cáncer de mama/ovario vinculado a mutaciones BRCA	29
2.3.3 Pronóstico del cáncer vinculado a mutaciones BRCA	29
2.4 RIESGO INCREMENTADO DE CÁNCER	30
2.4.1 Prueba genética BRCA	30
2.4.2 Modelos de predicción del riesgo de cáncer de mama	31

3	ESTRATEGIAS PREVENTIVAS DE INTERVENCIÓN	32
3.1	CIRUGÍA PROFILÁCTICA	32
3.1.1	Mastectomía profiláctica	32
3.1.2	Ooforectomía y salpingo-ooforectomía profiláctica	33
3.1.3	Otras técnicas quirúrgicas	34
3.2	QUIMIOPREVENCIÓN	34
3.2.1	Tamoxifeno	35
3.2.2	Raloxifeno	35
3.2.3	Otros fármacos	36
3.3	VIGILANCIA INTENSIVA	37
3.3.1	Vigilancia del cáncer de mama	38
3.3.2	Vigilancia del cáncer ginecológico	40
	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	41
	MATERIAL Y MÉTODO	45
1	TIPO DE ESTUDIO	46
2	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	46
2.1	BASES DE DATOS REFERENCIALES: MEDLINE Y EMBASE	46
2.2	OTRAS FUENTES CONSULTADAS	49
3	RESULTADO DE LAS BÚSQUEDAS	49
4	SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	50
4.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	50
4.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	51
5	EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS	52
5.1	ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON GRUPO CONTROL	53
5.2	ESTUDIOS SIN GRUPO CONTROL SOBRE VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA Y GINECOLÓGICO	54
6	EXTRACCIÓN DE RESULTADOS	55
7	SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	56

RESULTADOS	58
1 SELECCIÓN DE LOS DOCUMENTOS	59
1.1 ESTUDIOS SOBRE EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y FÁRMACOS	64
1.2 ESTUDIOS SOBRE VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA Y GINECOLÓGICO	64
2 ESTUDIOS DE COHORTES QUE EVALÚAN INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS PREVENTIVAS EN MUJERES CON MUTACIÓN BRCA	66
2.1 ASPECTOS GENERALES	66
2.1.1 Número de estudios e intervenciones que se comparan	66
2.1.2 Población de estudio	67
2.2 VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS	73
2.3 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	84
2.3.1 Incidencia de cáncer de mama y ginecológico	84
2.3.1.1 Incidencia de cáncer de mama	84
2.3.1.2 Incidencia de cánceres ginecológicos	88
2.3.1.3 Incidencia de cánceres de mama y ginecológicos	90
2.3.1.4 Incidencia de cánceres según antecedentes personales oncológicos y de cirugías preventivas	90
2.3.2 Mortalidad por cualquier causa	91
2.3.3 Otros resultados en salud	92
2.4 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	93
2.4.1 Mastectomía profiláctica	94
2.4.1.1 Incidencia de cáncer de mama	94
2.4.1.2 Mortalidad por cualquier causa	95
2.4.2 Cirugía ginecológica preventiva	96
2.4.2.1 Incidencia de cáncer de mama y ginecológico	96
2.4.2.2 Mortalidad por cualquier causa	97
2.4.2.3 Seguridad de la cirugía ginecológica	98
3 ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES QUE COMPARAN DISTINTAS INTERVENCIONES EN MUJERES CON MUTACIÓN BRCA	99

3.1	ASPECTOS GENERALES	99
3.1.1	Número de estudios e intervenciones que se comparan	99
3.1.2	Población de estudio	99
3.2	VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS	103
3.3	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	105
3.3.1	Ligadura de trompas	105
3.3.2	Tamoxifeno	106
3.3.3	Anticonceptivos orales	106
3.4	SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	109
3.4.1	Ligadura de trompas	109
3.4.2	Tamoxifeno	109
3.4.3	Anticonceptivos orales	109
4	ESTUDIOS SOBRE VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA Y GINECOLÓGICO EN MUJERES CON MUTACIÓN BRCA	111
4.1	ASPECTOS GENERALES	111
4.1.1	Número de estudios	111
4.1.2	Población de estudio	112
4.2	VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS	114
4.3	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	120
4.3.1	Evaluación de programas de vigilancia	120
4.3.1.1	Vigilancia del cáncer de mama	120
4.3.1.2	Vigilancia del cáncer ginecológico	121
4.3.2	Evaluación de técnicas de cribado	123
4.3.2.1	Técnicas de cribado del cáncer de mama	123
4.3.2.2	Técnicas de cribado del cáncer ginecológico	123
4.4	SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	125
4.4.1	Vigilancia del cáncer de mama	125
4.4.2	Vigilancia del cáncer de ovario	126

DISCUSIÓN	128
1 DISCUSIÓN DE LAS LIMITACIONES Y ASPECTOS METODOLÓGICOS	129
2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	131
2.1 APORTACIÓN DE ESTA REVISIÓN COMPARADA CON OTRAS REVISIONES	131
2.2 VALIDEZ INTERNA DE LOS ESTUDIOS	132
2.3 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	134
2.3.1 Efectividad de la cirugía preventiva	134
2.3.2 Rendimiento de los programas y técnicas de vigilancia	135
2.3.3 Morbilidad física de las intervenciones preventivas	137
2.3.4 Morbilidad psicológica de las intervenciones preventivas	139
2.4 VALIDEZ EXTERNA DE LOS RESULTADOS	140
3 SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA E IMPLICACIONES DE ESTE ESTUDIO	141
3.1 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN	143
3.2 IMPLICACIONES PARA LA GESTIÓN SANITARIA Y LA PRÁCTICA CLÍNICA	144
CONCLUSIONES	147
1 CONCLUSIONES SOBRE LA COMPARACIÓN DE DISTINTAS ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN CON FINES PREVENTIVOS	148
1.1 MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA FRENTE A VIGILANCIA	148
1.2 CIRUGÍA GINECOLÓGICA FRENTE A VIGILANCIA	149
1.3 CONSUMO DE FÁRMACOS FRENTE A NO CONSUMO	150
2 CONCLUSIONES SOBRE EL RENDIMIENTO DE LA VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA Y GINECOLÓGICO	151
2.1 VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA	151
2.2 VIGILANCIA DEL CÁNCER GINECOLÓGICO	151
BIBLIOGRAFÍA	152
ANEXOS	168

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1.	Factores de riesgo para el cáncer de mama en población general	12
Cuadro 2.	Factores de riesgo para el cáncer de ovario en población general	13
Cuadro 3.	Síndromes hereditarios que se relacionan con un aumento en la incidencia de cáncer de mama y ovario	17
Cuadro 4.	Estrategia de búsqueda en MEDLINE	47
Cuadro 5.	Estrategia de búsqueda en EMBASE	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Prevalencia de mutaciones BRCA 1 y 2 en diferentes poblaciones	19
Tabla 2.	Estimaciones sobre la penetrancia de las mutaciones BRCA 1 y 2 para el cáncer de mama en diferentes poblaciones	22
Tabla 3.	Estimaciones sobre la penetrancia de las mutaciones BRCA 1 y 2 para el cáncer de ovario en diferentes poblaciones	22
Tabla 4.	Resultado de la búsqueda en MEDLINE y EMBASE	49
Tabla 5.	Selección de estudios localizados a través de MEDLINE y EMBASE	51
Tabla 6.	Selección de estudios localizados a través de otras fuentes consultadas	52
Tabla 7.	Estudios originales excluidos que versan sobre efectividad de intervenciones quirúrgicas y fármacos	60
Tabla 8.	Estudios originales excluidos que versan sobre vigilancia del cáncer de mama y ginecológico	61
Tabla 9.	Estudios no originales excluidos que versan sobre diversas estrategias preventivas de intervención	62
Tabla 10.	Estudios originales seleccionados para esta revisión	63
Tabla 11.	Tamaño muestral de los estudios de cohortes que evalúan intervenciones quirúrgicas preventivas en mujeres con mutaciones BRCA	68
Tabla 12.	Criterios de selección de los grupos de comparación en los estudios seleccionados sobre mastectomía profiláctica	71
Tabla 13.	Criterios de selección de los grupos de comparación en los estudios sobre cirugía ginecológica profiláctica	72

Tabla 14.	Potencial efecto sobre los resultados finales de las diferencias detectadas entre los grupos de comparación en los estudios sobre mastectomía profiláctica	79
Tabla 15.	Potencial efecto sobre los resultados finales de las diferencias detectadas entre los grupos de comparación en los estudios sobre cirugía ginecológica	81
Tabla 16.	Resultados sobre incidencia de cáncer de mama en los artículos evaluados	87
Tabla 17.	Resultados sobre incidencia de cáncer ginecológico vinculado a mutaciones BRCA (ovario, trompa, peritoneo)	89
Tabla 18.	Tamaño muestral de los estudios casos y controles e intervenciones que evalúan	100
Tabla 19.	Criterios de selección de los casos y controles en los estudios evaluados	102
Tabla 20.	Resultados sobre el potencial riesgo o protección de distintas intervenciones frente al cáncer de mama u ovario	108
Tabla 21.	Estudios con información sobre programas de vigilancia en mujeres con mutación BRCA 1 ó 2	112
Tabla 22.	Estudios con información sobre las pruebas diagnósticas de cribado del cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA 1 ó 2	113
Tabla 23.	Pruebas de referencia utilizada según el resultado obtenido en el programa de vigilancia	116
Tabla 24.	Extensión de la tabla 2x2 para evaluar programas de cribado y pruebas de vigilancia	119
Tabla 25.	Rendimiento de programas de vigilancia para el cáncer de mama y ginecológico en mujeres con mutaciones BRCA	122
Tabla 26.	Parámetros de exactitud de técnicas de vigilancia para el cáncer de mama en mujeres con mutaciones en los genes BRCA	124

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I.	Relación de páginas web consultadas para esta revisión	169
Anexo II.	Lista de criterios para la evaluación crítica de estudios observacionales	170
Anexo III.	Herramienta QUADAS	174
Anexo IV.	Calidad metodológica de los estudios de cohortes que comparan opciones quirúrgicas con vigilancia en mujeres portadoras de mutaciones BRCA	175
Anexo V.	Características de los grupos de comparación en los estudios de cohortes evaluados sobre mastectomía profiláctica	176

Anexo VI.	Características de los grupos de comparación en los estudios de cohortes evaluados sobre cirugía ginecológica profiláctica	177
Anexo VII.	Análisis de heterogeneidad	178
Anexo VIII.	Calidad metodológica de los estudios de casos y controles que comparan distintas intervenciones en mujeres portadoras de mutaciones BRCA	181
Anexo IX.	Características de los grupos de comparación en los estudios de casos y controles que comparan distintas intervenciones en mujeres con mutación BRCA	182
Anexo X.	Herramienta QUADAS adaptada para esta revisión	183

INTRODUCCIÓN

1 CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es, tras el cáncer de piel no melanómico, la neoplasia más común y la segunda causa de muerte por cáncer, tras el cáncer de pulmón, entre las mujeres del mundo occidental⁽¹⁾. En el 2005, la American Cancer Society estimó una incidencia de cáncer de mama de 211.240 nuevos casos y 40.410 muertes a causa de esta enfermedad en EEUU⁽²⁾. La probabilidad de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida se estima alrededor del 12,5% en EEUU⁽²⁾ y del 8% en los países de la Unión Europea⁽³⁾. En España, anualmente se diagnostican unos 16.000 casos al año y produce la muerte de unas 5.663 mujeres (primera causa de muerte por cáncer en mujeres españolas). La tasa de incidencia ajustada por edad en 1998 era de 67 por 100.000, inferior a la media de la Unión Europea (92 por 100.000) y, al igual que en otros países occidentales, ha sufrido un considerable aumento, más marcado entre las décadas del 70 al 90. Se estima que actualmente en España existirían 67.600 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en los últimos 5 años. Los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia, que se sitúa en un 78% a los 5 años tras el diagnóstico⁽³⁾.

El cáncer de ovario ocupa el cuarto lugar como causa de fallecimiento por cáncer entre las mujeres del mundo occidental, por detrás de los cánceres de mama, recto-colon y pulmón. En el 2005, la American Cancer Society estimó una incidencia de cáncer de ovario de 22.220 nuevos casos y 16.210 muertes a causa de esta enfermedad en EEUU⁽²⁾. En este país la probabilidad de desarrollar un cáncer de ovario a lo largo de la vida se estima alrededor del 1,5%⁽⁴⁾. En España, anualmente se diagnostican unos 3.000 casos al año y produce la muerte de unas 1.755 mujeres (quinta causa de muerte por cáncer en mujeres españolas). Los tumores de ovario supusieron en el 2000 el 5% de mortalidad por cáncer en mujeres de España, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 6,4 fallecimientos por 100.000 habitantes. La distribución geográfica de incidencia y mortalidad del cáncer de ovario muestra un patrón norte-sur en Europa; no obstante, las diferencias se están atenuando, con tendencias decrecientes o estabilizaciones en los países con tasas más elevadas e incrementos mantenidos en los países mediterráneos. La

tasa de incidencia ajustada por edad en 1998 era de 13 por 100.000, similar a la media de la Unión Europea (14 por 100.000). Se estima que actualmente en España existirían 9.268 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario en los últimos 5 años. La supervivencia del cáncer de ovario a los 5 años se sitúa en torno al 50% en EEUU. Podría mejorar al 95% si la enfermedad se detectara y tratara en estadio I, sin embargo, más del 75% de las mujeres con cáncer de ovario tienen una enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, porque en estadios precoces la enfermedad es asintomática. En España la supervivencia de esta enfermedad se sitúa en un 43% a los 5 años tras el diagnóstico⁽³⁾.

1.2 FACTORES DE RIESGO

El cáncer de mama y ovario son enfermedades complejas y heterogéneas producidas por la interacción de factores genéticos y no genéticos^(1;4). En los cuadros 1 y 2 se presentan los factores asociados a un incremento de riesgo para el cáncer de mama/ovario en población general.

Cuadro 1. Factores de riesgo para el cáncer de mama en población general

Factores genéticos	
Historia familiar	Presencia de al menos dos casos de cánceres de mama, diagnosticados a cualquier edad en familiares de primer o segundo grado.
Factores no genéticos	
Edad	El riesgo acumulado del cáncer de mama se incrementa con la edad, principalmente en mujeres mayores de 50 años.
Nivel socioeconómico/educativo	Relacionado con estilos de vida.
Estilos de vida	Dieta grasa Alcohol (dosis-dependiente) Vida sedentaria Tabaco: Asociación con cáncer de mama inconsistente. Factores ambientales: el efecto de la exposición a sustancias químicas con acción estrogénica.
Obesidad	Especialmente en mujeres posmenopáusicas.
Historia menstrual y reproductiva	El riesgo aumenta con la menarquia a edad temprana así como la paridad y la menopausia a edad tardía. El número de hijos y el tiempo de lactancia influyen sobre la incidencia de cáncer de mama de manera inversa.
Tratamiento hormonal	Terapia hormonal sustitutiva Los anticonceptivos orales pueden producir un incremento en el riesgo del cáncer de mama durante un período de tiempo corto en consumidoras de larga duración.
Radiación ionizante	El riesgo de cáncer de mama se incrementa 10 años después del inicio de la exposición y persiste a lo largo de la vida. El riesgo depende de la dosis y de la edad de exposición (mayor riesgo durante la pubertad).
Patología mamaria	Benigna: Diagnóstico por imagen: densidad del tejido mamario. Diagnóstico histológico: Hiperplasia atípica, patología mamaria benigna no proliferativa y fibroadenoma. Maligna: Los antecedentes personales de cáncer de mama así como las características histológicas y morfológicas del mismo (estadio, tamaño, grado, morfología, receptores de estrógenos, etc) incrementan el riesgo de recidivas y de desarrollar un segundo cáncer en la mama contralateral.

Fuente: National Cancer Institute

Cuadro 2. Factores de riesgo para el cáncer de ovario en población general

Factores genéticos	
Historia familiar	Antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario
Factores no genéticos	
Edad	El riesgo acumulado del cáncer de ovario se incrementa con la edad. La incidencia más alta de esta enfermedad se detecta en torno a los 80 años, con un ratio de 57 casos por 100.000 mujeres con edades entre 75-79 años comparado con 1 caso por 100.000 mujeres con edades entre 40-44 años.
Demografía	La incidencia del cáncer de ovario varía significativamente dependiendo del país de nacimiento, oscilando entre ratios de 14 casos por 100.000 mujeres en Suecia y 2,7 casos por 100.000 mujeres en Japón.
Nivel socioeconómico/educativo	Relacionado con estilos de vida.
Estilos de vida	La dieta y los factores ambientales pueden tener un rol en cuanto a incidencia de cáncer de ovario (en mujeres procedentes de países con baja incidencia de esta enfermedad que emigran a países con una incidencia mayor, aumenta el ratio de cáncer de ovario igualándose al del país donde residen) Las asociaciones de la dieta (grasa, lactosa) con el cáncer de ovario no son consistentes. Factores ambientales (sin determinar).
Obesidad	Está asociada con un incremento de riesgo de cáncer de ovario y de mortalidad por dicha enfermedad.
Historia menstrual y reproductiva	La nuliparidad está asociada a un incremento en el cáncer de ovario. El rol de la edad de la menarquia y de la menopausia es inconsistente.
Tratamiento hormonal	Los tratamientos de fertilidad, especialmente en mujeres que permanecen nuligrávidas. La terapia hormonal sustitutiva, especialmente con terapias combinadas de estrógeno-progesterona y en consumidoras de larga evolución.
Patología ovárica	Maligna: Los antecedentes personales de cáncer de ovario así como las características histológicas y morfológicas del mismo (estadio, tamaño, grado, morfología, etc) incrementan el riesgo de recidivas.

Fuente: National Cancer Institute

De todos los factores descritos previamente, los factores de riesgo más importantes, tanto para el cáncer de mama como para el de ovario, son la edad y la historia familiar.

1.3 TIPOS HISTOLÓGICOS

1.3.1 Cáncer de mama

La clasificación del carcinoma mamario más utilizada es la presentada por la Organización Mundial de la Salud, que divide a los tumores de mama malignos en los siguientes tipos:

1. No invasivos
 - a) Carcinoma intraductal
 - b) Carcinoma lobulillar in situ
2. Invasivos
 - a) Carcinoma ductal infiltrante
 - b) Carcinoma lobulillar infiltrante
 - c) Carcinoma medular
 - d) Carcinoma mucinoso
 - e) Carcinoma papilar
 - f) Carcinoma tubular
 - g) Carcinoma adenoide quístico
 - h) Comedocarcinoma
 - i) Carcinoma coloide
 - j) Carcinoma inflamatorio
3. Enfermedad de Paget de la mama

Carcinoma ductal: se origina en el epitelio de los conductos galactóforos, es el más frecuente (78%) y tiene tendencia a ser unilateral. El pronóstico del carcinoma ductal invasivo es el peor de todas las variedades histológicas.

Carcinoma lobulillar: se forma en estructuras acinares de los lobulillos mamarios. Su incidencia es difícil de calcular, aunque se ha estimado en torno al 5%. Aproximadamente la mitad de los casos son in situ. Por otra parte se asocia con un incremento de riesgo de cáncer de mama bilateral. Si se toman todas las formas de carcinoma lobulillar invasivo como un grupo, el pronóstico es aproximadamente igual al del carcinoma ductal infiltrante.

Carcinoma medular: comprende entre un 5-7% de todos los cánceres mamarios. Está constituido por células indiferenciadas con importante infiltrado linfocítico. Suelen tener mejor pronóstico que los ductales invasivos.

Tipos especiales con un pronóstico bueno: en este grupo se incluye el carcinoma papilar puro, tubular, mucinoso y medular atípico. Los carcinomas adenoquísticos pueden ser incluidos también, pero son lo suficientemente raros como para que existan ciertas dudas al respecto. Entre todos constituyen alrededor de un 10% de todos los cánceres de mama.

Comedocarcinoma (5%): es una variedad de carcinoma ductal.

Carcinoma coloide (3%): el conducto se encuentra bloqueado con numerosas células carcinomatosas y se desarrollan quistes proximales.

Carcinoma inflamatorio (1%): es el de peor pronóstico.

Enfermedad de Paget: eczema unilateral del pezón, lesión secundaria a la extensión epitelial de un carcinoma subyacente, que puede ser intraductal o ductal invasivo.

1.3.2 Cáncer de ovario

La clasificación de tumores de ovario presentada por la Organización Mundial de la Salud incluye tumores epiteliales, de células germinales, del estroma y cordones sexuales, entre otros. Nos centraremos sólo en los tumores epiteliales por su mayor frecuencia, aproximadamente el 85% de los cánceres de ovario. Estos se dividen a su vez en:

Cistoadenocarcinoma seroso: es la forma maligna más frecuente de los tumores del ovario (70%). Su pronóstico es malo.

Cistoadenoma mucinoso: menos frecuente (20%) y menos maligno que los serosos. En el 50% de los casos son bilaterales.

Tumor de células claras (mesonefrroma): constituyen aproximadamente el 5% de los tumores ováricos. Algunos autores consideran este tumor una variedad del

endometriode. Es frecuente su asociación con otras neoplasias de origen mülleriano.

Carcinoma endometriode: constituyen aproximadamente el 2% de los tumores ováricos. Es la forma maligna que reproduce el cuadro histológico del adenocarcinoma de endometrio. Más del 50% son bien diferenciados. Puede originarse de focos de endometriosis.

Tumor de Brenner. es un tumor poco frecuente (1,5%). En general son benignos aunque hay variedades limítrofes y malignas.

1.4 SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

La mayoría de los cánceres de mama (70-80%) se desarrollan en mujeres sin antecedentes familiares y se consideran por ello *esporádicos*. Sin embargo, entre un 15-20% de los casos se asocian a antecedentes familiares; en estos casos se habla de cáncer *familiar*^{*}. La agregación de casos de cáncer de mama en una familia también se ha relacionado con un incremento en el riesgo de cáncer de ovario. Por otra parte, el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con un familiar de primer grado diagnosticado de dicha enfermedad es 3,1 veces superior al de la población general y 4,6 veces superior con 2 ó 3 miembros afectados⁽⁴⁾.

En determinadas familias, el número y la distribución de los casos de cáncer sugieren la presencia de alteraciones genéticas heredadas. Tras largos estudios de pedigrí y análisis de segregación^{**} se ha establecido que la agregación de cánceres de mama/ovario muestra un patrón de herencia autosómica dominante. Este tipo de herencia se caracteriza por la transmisión de la susceptibilidad al cáncer de generación en generación, con aproximadamente el 50% de individuos portadores de la alteración genética. Dicha susceptibilidad puede ser heredada tanto del padre como de la madre^(1;5;6).

El desarrollo de la genética molecular y su aplicación en el ámbito de la medicina ha provocado un avance en la comprensión de la base genética del cáncer de mama/ovario.

* Entre un 5-10% de los casos de cáncer de mama familiar tienen a su madre o a algún hermano afectado y aproximadamente un 20% tienen un familiar de primer o de segundo grado con cáncer de mama.

** Método cuantitativo para poner de manifiesto si la distribución de una determinada característica genética dentro de las familias es compatible con la herencia mendeliana.

Existen diferentes síndromes hereditarios que se relacionan con un aumento en la incidencia de dichos cánceres, asociados en mayor o menor medida a otros tumores. Entre ellos caben destacar los que se describen en el cuadro 3⁽¹⁾:

Cuadro 3. Síndromes hereditarios que se relacionan con un aumento en la incidencia de cáncer de mama y ovario

Síndrome	Manifestación clínica	Gen
Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditarios (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome -HBOC-)	Cáncer de mama y ovario	BRCA 1 BRCA 2
Síndrome de Li-Fraumeni	Sarcoma, cáncer de mama y cerebral	PT53
Enfermedad de Cowden	Múltiples lesiones hamartomatosas en piel, membranas mucosas, cáncer de mama y tiroides	PTEN NMAC1
Síndrome de Peutz-Jeghers	Pigmentación macular de labios, múltiples pólipos, tumores en el tracto intestinal, mama, ovario, etc.	STK11
Cáncer colorectal hereditario no polipósico	Cáncer colorectal, tumores de endometrio, ovario, tracto intestinal y mama	MSH2, MLH1, PMS1, PMS2
Ataxia telangiectasia	Ataxia cerebral progresiva, hipersensibilidad a las radiaciones, riesgo incrementado de cáncer	ATM

La mayoría de los cánceres de mama/ovario heredados se atribuyen a mutaciones en la línea germinal de los genes BRCA 1 y BRCA 2. El resto de los síndromes hereditarios son más raros.

2 CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIOS

2.1 GENES BRCA 1 Y BRCA 2

Desde los años setenta, Lynch et al.^(7;8) comunicaron, en estudios epidemiológicos, la asociación entre cánceres de mama/ovario y su alta incidencia en determinadas familias. Sin embargo, no es hasta 1990 cuando el equipo de King identificó el gen de susceptibilidad heredada al cáncer de mama/ovario, denominado BReast CAncer gen 1 (BRCA 1), en el cromosoma 17q⁽⁹⁾. Dicho gen fue clonado en 1994⁽¹⁰⁾. Este mismo año Wooster et al.⁽¹¹⁾ identificaron un segundo gen cuya mutación provocaba efectos similares al anterior, localizado en el cromosoma 13q,

denominado BRCAst CAncer gen 2 (BRCA 2) y que fue clonado 1 año después (12;13).

2.1.1 Estructura y función

Los genes de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario presentan una estructura genómica de gran tamaño. El gen BRCA 1 posee 24 exones que codifican una proteína de unos 1863 aminoácidos con un peso molecular de 220 Kd⁽¹⁰⁾. El gen BRCA 2 posee 27 exones que codifican una proteína de 3.418 aminoácidos con un peso molecular de unos 384 Kd^(12;13).

Los genes BRCA 1 y 2 son considerados genes supresores de tumores, es decir, suprimen un antioncogen. Numerosos estudios sugieren que las proteínas codificadas en los genes BRCA son esenciales para preservar la estructura cromosómica^(1;4;14;15). Se las relaciona con mecanismos de reparación del ADN a través de interacciones con otros genes y proteínas sobre las que se sigue investigando para descubrir el orden y la función de las mismas en el control de la carcinogénesis⁽¹⁶⁾. Una mutación en los genes BRCA generaría proteínas truncadas incapaces de mantener la integridad del genoma.

Los genes supresores de tumores tienen un modelo de actuación característico. Para que se produzca una pérdida completa de la función normal del gen se requieren cambios en ambos alelos. Así individuos con una mutación inherente en una copia del gen, necesitan la pérdida o aberración de la copia normal para desarrollar la enfermedad^(1;4).

2.1.2 Mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2

Se han descrito más de 600 mutaciones y variantes alélicas en el gen BRCA 1 desde su identificación. En el gen BRCA 2, hasta el momento, se han identificado unas 450 mutaciones. Este hecho puede ser debido a que el BRCA 2 fue clonado más tarde, es mayor y por lo tanto más difícil de analizar que el BRCA 1⁽¹⁷⁾.

La mayoría de las mutaciones encontradas en ambos genes consisten en pequeñas deleciones, inserciones o mutaciones de pérdida de sentido que conducen a un truncamiento prematuro en la transcripción de la proteína y por lo tanto, a la pérdida de su función. La distribución de las mismas se sitúan a lo largo de toda la

secuencia genómica, incluso en zonas intrónicas, no pudiéndose señalar puntos calientes o áreas de mayor concentración de las mismas. Este hecho dificulta su detección^(4;18).

2.1.2.1 Prevalencia de las mutaciones

La prevalencia de las mutaciones varía dependiendo de los criterios establecidos en cada trabajo para la selección de la población de estudio.

La Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (Québec), en un informe sobre la contribución de los test genéticos BRCA 1/2 en la evaluación del riesgo de cáncer de mama y ovario⁽¹⁹⁾, recoge la información que aparece en la literatura sobre prevalencia de las mutaciones BRCA en función de las características de la población en la cual se lleven a cabo los estudios. Así, las prevalencias más altas se detectaron en familias con múltiples casos afectados (BRCA 1: 52% y BRCA 2: 32%) y las más bajas en individuos no seleccionados por su historia familiar de cáncer de mama y ovario (BRCA 1: 0,7% y BRCA 2: 0,9%) (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de mutaciones BRCA 1 y 2 en diferentes poblaciones

Tipo de población		Frecuencia de las mutaciones BRCA 1/2 % (IC95%, si disponible)			
		BRCA1		BRCA 2	
		Valor mínimo	Valor máximo	Valor mínimo	Valor máximo
Familias con múltiples casos*		52 (42-62)		32 (22-43)	
Individuos derivados a una clínica de cáncer por su historia familiar		3,5	45,0	1,2	22,5
Casos de cáncer de mama y ovario**	No seleccionados por la edad al diagnóstico	1,1 (0,4-2,2)	2,6 (0-5,5)	1,1* (0,4-2,2)	
	Seleccionados por edad joven al diagnóstico	0,7 (0,3-1,3)	6,0 (3,8-8,8)	1,3 (0,8-2,1)	3,9 (2,2-6,3)
Casos de cáncer de ovario (no seleccionados por edad al diagnóstico ni por la historia familiar)		1,9	9,6 (6,7-13,5)	0,9	4,1

*Datos obtenidos a partir de un único estudio.

** Todos los estudios, excepto uno, incluyen casos no seleccionados en base a su historia familiar de cáncer de mama y ovario y están compuestos por una población heterogénea.

Por otra parte, existen poblaciones con mutaciones específicas en los genes BRCA transmitidas a lo largo del tiempo desde un antepasado común. Algunos ejemplos

son los Países Bajos (2804delAA en BRCA1)⁽²⁰⁾, Suecia (3171ins5 en BRCA1)⁽²¹⁾ y Polonia (5382insC, C61G y 4153delA en BRCA1)⁽²²⁾. Sin embargo, las prevalencias más altas de mutaciones BRCA en estudios poblacionales están descritas en Islandia, con un 0,6% para el alelo mutado 999de15 en BRCA2, y en los judíos Ashkenazi, con un 1,09% y un 0,13% para las mutaciones 185delAG y 5382insC en BRCA1, y sobre un 1,52% para la mutación 6174delT en BRCA2⁽²³⁻²⁵⁾.

Por lo tanto, si elegimos una muestra compuesta por familias con múltiples miembros afectados de cáncer de mama/ovario desde edades tempranas o pertenecientes a una etnia en la que existen mutaciones ancestrales la prevalencia de mutaciones BRCA puede ser alta. Sin embargo, en la mayoría de las poblaciones, las mutaciones en los genes BRCA son muy raras, estimándose, tras combinar frecuencias poblacionales, en torno al 0.3%, lo que explica entre el 5-10% del total de cánceres de mama en la población general⁽¹⁾.

En España, los estudios sobre prevalencia de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 mostraron los siguientes datos:

Autor	Nº de casos	Mutaciones BRCA1	Mutaciones BRCA 2
Diez ⁽²⁶⁾	159	1,3%	
De la Hoya ⁽²⁷⁾	36	0%	
De San José ⁽²⁸⁾	136	0,7%	5,8%
Martínez-Ferrandis ⁽²⁹⁾	124	0,8%	4,8%

El tipo de mutaciones más frecuentemente localizadas en nuestro país son las siguientes:

En el gen BRCA 1: 187_188delAG -más conocida como 185delAG- (exón 2), 243delA (exón 3), 330A>G (exón 5), 589delCT (exón 8), 5236G>G, 5236G>A, 5242C>A, 5197_5199del3 y IV18+5G>A (exón 18) y IVS18-1G>C y IV18-1G>A (exón 19). Las mutaciones halladas en estos fragmentos constituyen aproximadamente la mitad de las descritas en nuestra población. Cabe destacar que los portadores de 185delAG comparten un mismo haplotipo, presente en etnia judía, y los portadores 330A>G son de procedencia gallega, con un haplotipo común⁽⁵⁾.

En el gen BRCA 2: 3036_3039del4 -la más frecuente-, 6503delTT y 6857_6858delAA (exón 11), 9254_9258del5 -segunda más frecuente- (exón 23),

1538_1541del4 y 1825delA (exón 10), 9538delAA (exón 25) y diversas mutaciones en el exón 18. Las familias estudiadas comparten un mismo haplotipo y suelen proceder del área mediterránea (Cataluña-Levante)⁽⁵⁾.

2.1.2.2 Penetrancia de las mutaciones

La penetrancia de un gen describe la probabilidad de que la característica visible que el gen controla -el fenotipo- se manifieste⁽³⁰⁾. Para los portadores de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2, la penetrancia se definiría como el riesgo acumulado de desarrollar cáncer a una edad específica o a lo largo de la vida⁽¹⁹⁾.

Suele haber una relación inversa entre la frecuencia poblacional de una mutación genética deletérea y su penetrancia: cuanto más penetrancia tiene una mutación, menos frecuente es en la población general⁽³⁰⁾. La penetrancia de los genes BRCA 1 y 2 es menor del 100% (penetrancia incompleta), sin embargo, dependiendo de las características de la población estudiada, la incidencia de cánceres diagnosticados puede llegar ser muy alta.

En el informe de la Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (Québec) comentado previamente, también se recoge información sobre penetrancia de las mutaciones en los genes BRCA hasta los 70 años en función de las características de la población en la cual se llevan a cabo los estudios⁽¹⁹⁾ (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Estimaciones sobre la penetrancia de las mutaciones BRCA 1 y 2 para el cáncer de mama en diferentes poblaciones

Tipo de población	Penetrancia de las mutaciones BRCA 1/2 hasta los 70 años, % (IC95%, si disponible)			
	BRCA1		BRCA 2	
	Valor mínimo	Valor máximo	Valor mínimo	Valor máximo
Familias con múltiples casos ¹	85	87 (72-95)	52,3 (41,7-61)	84 (43-95)
Individuos derivados a una clínica de cáncer por su historia familiar ²	73 (68-78)		No disponible	
Casos de cáncer de mama y ovario no seleccionados por su historia familiar (metanálisis*) ²	65 (51-75)		45 (33-54)	

¹ La mayoría de los estudios incluyen ≥ 4 casos.

² Datos obtenidos a partir de un único estudio.

Tabla 3. Estimaciones sobre la penetrancia de las mutaciones BRCA 1 y 2 para el cáncer de ovario en diferentes poblaciones

Tipo de población	Penetrancia de las mutaciones BRCA 1/2 hasta los 70 años, % (IC95%, si disponible)			
	BRCA1		BRCA 2	
	Valor máximo	Valor mínimo	Valor máximo	Valor mínimo
Familias con múltiples casos ¹	44 (28-56)	63	15,9 (8,8-22,5)	27 (0-47)
Individuos derivados a una clínica de cáncer por su historia familiar ²	40,7 (35,7-45,6)		No disponible	
Casos de cáncer de mama y ovario no seleccionados por su historia familiar (metanálisis*) ²	39 (22-51)		11 (4,1-18)	

¹ La mayoría de los estudios incluyen ≥ 4 casos.

² Datos obtenidos a partir de un único estudio.

Como puede comprobarse, las características de la población en las que se ha llevado a cabo el estudio así como el tipo de mutaciones investigadas explica parte de la diversidad en las estimaciones encontradas sobre penetrancia del gen en los

* Metanálisis sobre el riesgo de cáncer de mama y ovario asociado con mutaciones BRCA 1 ó 2 detectados en series de casos no seleccionados en base a su historia familiar⁽³¹⁾. Este estudio seleccionó 22 trabajos que incluían 8139 casos no seleccionados por su historia familiar con diagnóstico de cáncer de mama u ovario y de los cuales 500 eran portadores de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2. El riesgo de cáncer de mama y ovario asociado a las mutaciones BRCA se estimó utilizando la información sobre la ocurrencia de dichos tipos de cánceres en los familiares de los casos portadores de mutaciones BRCA. Con estos datos se llevó a cabo un análisis de segregación modificado basado en la herencia mendeliana. La metodología y el software son similares a los utilizados para calcular la penetrancia en familias con múltiples casos. En presencia de factores de riesgo modificadores del efecto, la estimación del riesgo de cáncer asociada a mutaciones BRCA detectada en este trabajo puede ser más alta a la que se detectaría en personas portadoras de una mutación en los genes BRCA sin antecedentes familiares oncológicos. Sin embargo, dada la baja prevalencia de estas mutaciones en la población general, encontrar estimaciones más precisas implicaría realizar la prueba a muchas personas para detectar un caso y, por lo tanto, el cribado poblacional no parece justificado.

trabajos que tratan el tema. Existen muchos factores que influyen en la expresión fenotípica de las mutaciones en los genes BRCA, por lo tanto, la evaluación del riesgo de cáncer de mama y ovario en cada caso concreto implica un cierto grado de imprecisión.

2.1.3 Detección de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2

2.1.3.1 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 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 (*Single strand conformation polymorphism -SSCP-*), solo o combinado con el análisis heterodúplex (*SSCP/HA*), Electroforesis en gel sensible a la conformación (*Conformation sensitive gel electrophoresis -CSGE-*), Electroforesis en geles de gradiente desnaturante (*Denaturing gradient gel electrophoresis -DGGE-*), Cromatografía líquida desnaturante de alta resolución (*Denaturing high performance liquid chromatography -dHPLC-*) y Análisis de mutaciones missense mediante fluorescencia (*Fluorescent assisted missense analysis -FAMA-*).

B. Basados en el análisis del RNA:

- Test de truncamiento de proteínas (*Protein truncation test -PTT-*) e Hibridación de oligonucleótidos alelo-específico (*allele-specific oligonucleotides -ASO-*)^(1;4;5;32).

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^(1;4). Los ensayos con PTT y ASO tienen la limitación de detectar sólo tipos específicos de mutaciones^(4;32).

Recientemente se ha desarrollado una técnica para detectar grandes deleciones, Ligación dependiente de sonda de amplificación (*Multiplex ligation and PCR amplification* –MLPA-) que simplifica notablemente el proceso, sin embargo no se dispone en la actualidad de datos que comparen la sensibilidad de ambos métodos^(5;32).

Los patrones anormales detectados por cualquiera los métodos comentados anteriormente deben ser confirmados y caracterizados mediante secuenciación directa de una segunda muestra obtenida de manera independiente.

Es importante tener en cuenta que el uso de cualquiera de estas técnicas, solas o combinadas entre sí, no asegura la detección de todas las mutaciones, incluso en mujeres con una historia familiar característica.

2.1.3.2 Interpretación de resultados

A través de las pruebas para detectar mutaciones en los genes BRCA se pueden obtener los siguientes resultados^(5;32):

a.- *Variante genética de significado incierto*: Se identifica un cambio en la secuencia del gen, pero no es posible determinar si tiene o no un carácter patogénico. Para poder determinar su carácter patogénico deberían realizarse estudios funcionales (no disponibles actualmente) o estudiar si la variante co-segrega con la enfermedad en una misma familia (los estudios de co-segregación requieren el estudio de un gran número de familiares afectados y no afectados).

b.- *Polimorfismo*: Identificación de una variable genética presente en la población general. Su posible implicación en un aumento en la susceptibilidad al cáncer no está claramente definido. En general no suelen tener un valor patogénico como gen único pero tampoco puede descartarse un efecto modificador del riesgo.

c.- *Resultado indeterminado o no informativo*: Cuando no se consigue detectar una mutación genética en una familia. Puede haber distintas interpretaciones de este resultado:

- El método de estudio utilizado no ha permitido detectar la mutación existente en los genes BRCA 1/2 (con los métodos actuales no se logra detectar el 100% de las mutaciones en el gen).
- Puede ser que en esa familia exista otro gen responsable (o todavía desconocido).
- La agregación familiar puede ser debida a la casualidad o a que se comparten factores ambientales.
- El caso estudiado puede deberse a una fenocopia (esporádico dentro de una familia con cáncer hereditario).

La ausencia de mutaciones BRCA no descarta una predisposición hereditaria al cáncer de mama y ovario. Por otra parte, no se asocia a un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario esporádicos. Hoy en día cada mujer tiene un riesgo del 12,5% de padecer cáncer de mama y un riesgo del 1,5% de padecer cáncer de ovario a lo largo de su vida (estadísticas de EEUU)⁽³³⁾.

d.- *Resultado positivo*: Se logra identificar una alteración o mutación genética con carácter patogénico, es decir, responsable de la susceptibilidad al cáncer en la familia. Datos en relación a la posible naturaleza patogénica de los cambios encontrados en estos genes están disponibles en <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>.

Un resultado positivo de la prueba BRCA indica una probabilidad mayor, no segura, de desarrollar cáncer de mama y ovario a lo largo de la vida. Todavía no existe ningún método para determinar quién desarrollará con certeza la enfermedad.

2.2 RIESGO DE MUTACIONES EN LOS GENES BRCA

Actualmente, la determinación de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 está al alcance de muchos profesionales sanitarios; concretamente en España se realiza al menos en 19 laboratorios⁽³⁴⁾. Sin embargo, dada la baja prevalencia de la mutación en la población general, los conflictos éticos, las implicaciones psicológicas y los costes que supone conocer y afrontar el resultado de esta prueba genética, la aplicación de la misma a la población general no resultaría costo-efectiva ni ética. Sólo parece razonable ofrecer la prueba genética a mujeres con un incremento de riesgo de padecer alguna enfermedad vinculada a estos genes. Los criterios de selección se basan en características oncológicas personales y

familiares detalladas en distintas guías de consenso desarrolladas por paneles de expertos^(1;4;5;35).

2.2.1 Características de la población susceptible

Entre las características personales asociadas con un incremento de riesgo de ser portadora de una mutación BRCA están las siguientes⁽³⁵⁾:

- Cáncer de mama diagnosticado a una edad temprana (≤ 40 años).
- Cáncer de mama bilateral
- Historia de cáncer de mama y ovario.
- Pertenecer a una familia donde se ha detectado una mutación BRCA.
- Ser descendiente de los judíos Ashkenazi.

Entre las características de la historia familiar asociadas a un incremento de riesgo de portar una mutación BRCA cabe señalar las siguientes⁽³⁵⁾:

- Múltiples casos de cáncer de mama en la familia (dos familiares de primer grado, uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años; tres o más familiares de primer y segundo grado, independientemente de la edad de diagnóstico).
- Casos de cáncer de mama y ovario en familiares de primer o segundo grado.
- Uno o más miembros de la familia con dos cánceres primarios.
- Familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral.
- Dos o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de ovario independientemente de la edad del diagnóstico.
- Familiar de primer o de segundo grado con cáncer de mama y ovario.
- Historia de cáncer de mama en familiar masculino.

Por otra parte, determinados patrones familiares orientan sobre el tipo de gen que puede estar involucrado. En núcleos familiares donde aparecen cánceres de ovario las mutaciones en el gen BRCA 1 son más frecuentes y en aquellos donde existen casos de cáncer de mama en varones, la prevalencia de mutaciones BRCA 2 es mayor que de BRCA 1.

2.2.1 Modelos de predicción de riesgo de tener una mutación en los genes BRCA

También existen otras herramientas para estimar la probabilidad de ser portadora de una mutación BRCA en una mujer concreta. Entre otros, están disponibles el modelo de Couch⁽³⁶⁾, Shattuck-Eidens⁽³⁷⁾, Frank⁽³⁸⁾, Parmigiani^(4;39;40) y de la Hoya (desarrollado en España - Hospital Clínico San Carlos-)⁽⁴¹⁾.

Uno de los más utilizados es el modelo de Parmigiani (BRCAPRO). Utiliza un método matemático probabilístico basado en la herencia mendeliana y aplica las bases del teorema de Bayes. Este modelo se basa en la edad y la incidencia acumulada de cáncer de mama y ovario en pacientes portadoras de mutaciones BRCA, comparada con la incidencia en mujeres no portadoras. El cálculo de la probabilidad final incorpora la edad y la información de la historia de cáncer de los familiares de primer y segundo grado, según la herencia Mendeliana de los genes autosómicos dominantes. La limitación de este estudio es que predice de forma correcta cuando la familia estudiada tiene un alto riesgo de presentar la mutación BRCA, pero no en otros casos^(4;39;40).

2.2 EXPRESIÓN DE MUTACIONES EN LOS GENES BRCA

2.3.1 Correlación genotipo-fenotipo

El cáncer de mama y ginecológico (ovario, trompas y peritoneo) son los tipos de tumores que más frecuentemente se vinculan a mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, sin embargo dichas mutaciones no son responsables de todos los casos que generan agregación familiar. Según datos de estudios poblacionales, explican entre el 16-17% de los cluster de cánceres de mama familiares y entre el 55-60% de los clústeres de cáncer de ovario^(1;4). Otro dato a tener en cuenta es que en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2 también se ha observado un aumento en la incidencia de cánceres en otras localizaciones, destacan estómago, páncreas, próstata y colon^(1;4;5). Según los datos de un metanálisis, el incremento de riesgo de cánceres diferentes a mama/ovario en dicha población oscila entre el 20-60%, siendo el cáncer de estómago (RR=1,69; IC95%: 1,21-2,38) y el de páncreas (RR=1,62; IC95%: 1,31-2,00) los más frecuentes⁽¹⁶⁾.

Así, una misma mutación, en diferentes mujeres, puede expresarse generando distintos tipos de cáncer, a edades diferentes o incluso no desarrollando ninguna enfermedad. Estos hechos podrían ser explicados por la interacción de diversos factores susceptibles de modular la expresión de las mutaciones BRCA 1 y 2, tales como:

a) Factores no genéticos, similares a los que incrementan el riesgo en la población general: historia familiar, menarquia temprana, menopausia tardía, nulíparidad, consumo de terapia hormonal, estilos de vida, factores ambientales, etc.

b) Factores genéticos:

- Polimorfismos en los propios genes BRCA o en otros genes.
- Interacción de los genes BRCA con otros genes.
- Tipo y localización de las mutaciones:

Se han detectado diferencias significativas en el riesgo de cáncer de mama y ginecológico en función del tipo de mutaciones BRCA 1. Así, en familiares de primer grado portadores de alguna de las tres mutaciones ancestrales del gen BRCA 1 (5382insC, 4153delA, C61G), el riesgo de cáncer de mama fue un 42% más alto en aquellas mujeres portadoras de la mutación C61G comparado con los otros tipos de mutaciones (HR:1,42; p=0,10) y el riesgo de cáncer de ovario fue más bajo que la media (OR:0,26; p=0,03)⁽⁴²⁾. Por otra parte, las mutaciones en BRCA 1 se relacionan con un riesgo más elevado al cáncer de mama y una mayor predisposición al cáncer de ovario que las BRCA 2. El riesgo de cáncer de ovario es mayor al de cáncer de mama si la mutación se encuentra en los 2/3 iniciales del gen, pasa lo contrario si la mutación se localiza en el último tercio del gen. Por otra parte, mutaciones localizadas en el extremo 3' del gen están relacionadas con un mayor riesgo de cáncer de mama que las localizadas en el extremo 5', que confieren una mayor susceptibilidad al cáncer de ovario. En el centro del gen aparece una zona donde la predisposición al cáncer de mama y ovario es similar^(1;31;43). Las mutaciones 5' ó 3' en la región central del gen BRCA 2 (exón 11), llamada "Ovarian Cancer Cluster Region", se asocian a un riesgo más elevado de padecer cáncer de ovario⁽¹⁾.

2.3.2 Características clínico-patológicas del cáncer de mama/ovario vinculado a mutaciones BRCA

Basándose en estudios epidemiológicos, se acepta que los cánceres de mama hereditarios poseen características clínicas e histopatológicas diferentes a las que presentan los cánceres esporádicos.

Entre las características clínicas se incluyen la edad más joven al diagnóstico (antes de los 50 años en más del 50% de los casos), y el riesgo elevado de desarrollar una segunda neoplasia tras el diagnóstico de un cáncer previo, en la mama contralateral (12-40% en BRCA 1 durante 10 años de seguimiento – dependiendo de la edad del diagnóstico⁽⁴⁴⁾ y 52% hasta los 70 años en BRCA 2⁽⁴⁵⁾) o en el ovario (13% tras 10 años del diagnóstico del cáncer de mama en BRCA 1 y del 7% en BRCA 2⁽⁴⁶⁾). Los patrones histopatológicos incluyen una proporción más alta de tumores grado 3 y de receptores de progesterona y estrógenos negativos. Por otra parte, los cánceres de mama vinculados a la mutación BRCA 1 presentan mayor pleomorfismo, mayor índice mitótico y menos formación tubular que los cánceres en mujeres no portadoras de mutaciones^(47-49;49-51). Los cánceres de mama vinculados a mutaciones BRCA 2 también muestran menos formación tubular pero no se diferencian en el pleomorfismo y en el índice mitótico con respecto a los controles^(47;50;51).

En cuanto a los cánceres de ovario hereditarios asociados a mutaciones en los genes BRCA, en general, presentan características clínicas y patológicas similares a los cánceres esporádicos⁽⁵²⁾. Así, en mujeres con mutaciones BRCA 1, el cáncer de ovario tiene más probabilidad de ser un adenocarcinoma seroso invasivo que un mucinoso o borderline. El carcinoma seroso fue también el subtipo histológico predominante en el carcinoma intraperitoneal de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2. Ambos tipos de cánceres tienen una alta incidencia de mutaciones somáticas TP53 y presentan características de agresividad, entre las que se encuentran el alto grado histológico y la sobreexpresión de p53^(4;53;54).

2.3.3 Pronóstico del cáncer vinculado a mutaciones BRCA

Muchos estudios clínicos coinciden en que el pronóstico del cáncer de mama vinculado a mutaciones BRCA es peor que el de los cánceres esporádicos,

especialmente en aquellas mujeres que no reciben quimioterapia^(4;55). Sin embargo, algunos trabajos han encontrado una mayor frecuencia de cánceres medulares o medulares atípicos relacionados con mutaciones BRCA, subtipo histológico que en cánceres de mama esporádicos se relaciona con un mejor pronóstico. Por otra parte, la mayor proporción de infiltrado linfocitario característico de tumores medulares en cánceres BRCA reflejaría una buena respuesta inmune, aspecto favorable para el pronóstico^(47;56).

Aunque la literatura aporta datos contradictorios, predomina la información a favor de que los cánceres de mama relacionados con mutación BRCA1 presentan unas condiciones clínicas, histopatológicas y moleculares sugerentes de fenotipo agresivo. Los estudios sobre el pronóstico de los cánceres de mama asociados a mutaciones BRCA 2 no muestran diferencias sustanciales en comparación con el cáncer de mama esporádico^(4;57).

Varios estudios han encontrado una mayor supervivencia entre las pacientes con cáncer de ovario vinculado a mutaciones en los genes BRCA frente a las que no portan dicha mutación, hecho que puede ser explicado por un incremento en la respuesta a la quimioterapia y por las características de la población estudiada^(52;58;59). Se requieren más estudios de largo seguimiento con un grupo control adecuado para determinar si este hallazgo es real⁽⁴⁾.

2.4 RIESGO INCREMENTADO DE CÁNCER

Existen varios métodos que determinan el incremento de riesgo para el cáncer de mama y ovario en una mujer concreta.

2.4.1 Prueba genética BRCA

Ser portadora de una mutación en los genes BRCA está asociado a un incremento en el riesgo de padecer cierto tipo de cánceres, especialmente de mama y ovario. Un aspecto importante a tener en cuenta, es que antes de realizar la prueba genética, hay que seleccionar bien al probando o caso índice (persona clínicamente afectada de una enfermedad supuestamente genética). Dentro de una familia de riesgo algunos miembros pueden no ser portadores de la mutación y un resultado negativo podría llevar a conclusiones erróneas. Por lo tanto, tienen prioridad las

personas afectas de cáncer sobre las sanas y dentro de los familiares con cáncer, aquellos con una probabilidad menor de que su cáncer sea esporádico (mujeres con cáncer de ovario, mujeres con cáncer de mama diagnosticado a la edad más joven o con cáncer bilateral, varones diagnosticados de cáncer de mama, etc)^(1;5).

2.4.2 Modelos de predicción de riesgo de cáncer de mama

Para personas que solicitan consejo genético (independientemente de si han sido genotipadas o no), que no tienen acceso a la prueba genética, que eligen no someterse a dicha prueba o en las que aparece un resultado negativo o indeterminado en la misma, existen unos modelos que predicen el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida. Destacan por su amplia difusión y utilización el de Claus⁽⁶⁰⁾ y el de Gail⁽⁶¹⁾.

El modelo Claus deriva del estudio "*Cancer and Steroid Hormone Study (CASH)*"⁽⁶²⁾. Calcula el riesgo de cáncer de mama en base a la edad de la mujer, al número de familiares de primer y segundo grado afectados por cáncer de mama y la edad a la que dichos familiares fueron diagnosticados. No tiene en cuenta los antecedentes familiares de cáncer de ovario ni otros factores de riesgo diferentes a la historia familiar⁽⁶³⁾.

El modelo de Gail deriva del estudio "*Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)*"⁽⁶¹⁾. Calcula el riesgo de cáncer de mama específico por edad en base la edad de la mujer, edad de la menarquia, edad a la que tuvo el primer hijo vivo, número de biopsias de mama realizadas especificando la presencia o no de hiperplasias atípicas y número de familiares de primer grado con cáncer de mama. No considera la edad al diagnóstico de dichos casos, la presencia de cáncer de mama en los familiares de segundo grado ni los antecedentes familiares de cáncer de ovario⁽⁶³⁾.

Según algunos estudios de validación, el modelo de Claus puede infraestimar significativamente el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA en núcleos familiares pequeños y sobrestimarlo en individuos que no hayan heredado una mutación relacionada con la enfermedad. Por otra parte, el modelo de Gail predice mejor el riesgo en mujeres caucásicas

sometidas a cribado mamográfico, que es precisamente el estrato poblacional del cual procede este modelo predictivo.

La mayor eficiencia de cualquiera de estos modelos se presenta cuando se aplican a una población similar a aquella en la que se desarrolló el mismo^(4;18).

Recientemente, investigadores estadounidenses han desarrollado una nueva escala (Pedigree Assessment Tool -PAT-), con mejor especificidad y sensibilidad que las herramientas disponibles hasta el momento⁽⁶⁴⁾.

3 ESTRATEGIAS PREVENTIVAS DE INTERVENCIÓN

En los últimos años se han dedicado grandes esfuerzos para detectar a mujeres con un riesgo elevado de cáncer de mama/ovario y a desarrollar intervenciones preventivas con el fin de disminuir la incidencia y la morbi-mortalidad por dichas enfermedades en esta población.

Actualmente existen varias opciones quirúrgicas y médicas para la prevención primaria y secundaria del cáncer de mama y ovario. Entre ellas se incluyen la cirugía profiláctica (mastectomía y/o ooforectomía/salpingo-ooforectomía), la quimioprevención y la vigilancia intensiva.

3.1 CIRUGÍA PROFILÁCTICA

Dentro de esta categoría existen diferentes procedimientos, fundamentalmente la mastectomía y la cirugía ginecológica.

3.1.1 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⁽⁵⁾. 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. Resulta paradójico que en el tratamiento del cáncer de mama y ante resultados similares en salud, se opta por una tumorectomía para disminuir el efecto negativo en la imagen corporal de la mujer, mientras que en la prevención de la enfermedad se practican mastectomías totales. Por otra parte, en la búsqueda bibliográfica preliminar llevada a cabo con el fin de conocer la situación actual del tema, se localizó una revisión de la colaboración Cochrane sobre mastectomía profiláctica en población muy heterogénea que abarca hasta el 2002 y en la que se pone de manifiesto problemas metodológicos en los estudios que evalúan la efectividad de dicha intervención usada de forma preventiva⁽⁶⁵⁾.

3.1.2 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⁽⁶⁶⁾. 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;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⁾.

Un aspecto importante a tener en cuenta es la falsa sensación de seguridad que experimentan quienes se someten a cualquiera de las estrategias quirúrgicas con fines preventivos. Ni la mastectomía extrae todo el tejido mamario susceptible de desarrollar una lesión maligna⁽⁷¹⁾, ni la ooforectomía elimina por completo el riesgo de desarrollar cáncer de mama ni en los tejidos con origen embrionario en el epitelio celómico –mucosa tubárica y peritoneo-^(72;73). En las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, además, aún sometiéndose a cualquiera de estas intervenciones, persiste el riesgo de desarrollar cáncer en otras localizaciones (también relacionadas con esta mutación), tales como estómago, páncreas, colon, etc⁽¹⁶⁾.

3.1.3 Otras técnicas quirúrgicas

Se han descrito otro tipo de técnicas quirúrgicas (histerectomías, ligaduras de trompa) vinculadas a una modificación en el riesgo del cáncer de ovario. El mecanismo de protección frente a esta enfermedad es incierto. Entre los propuestos se incluye la disminución de flujo sanguíneo al ovario, lo que provocaría una interrupción en la ovulación y/o en la producción de hormonas ováricas. La ligadura de trompas también se relaciona con un posible bloqueo hacia el ovario de potenciales factores cancerígenos y la histerectomía con una reducción en la concentración de factores de crecimiento uterino que alcanzan al ovario⁽⁴⁾.

3.2 QUIMIOPREVENCIÓN

Consiste en la utilización de determinadas 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:

3.2.1 Tamoxifeno

Forma parte del grupo denominado moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MOSERE o SERMs), 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⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾, ha sido aprobado por la FDA tras presentarse los resultados del ensayo clínico NSABP-P1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)⁽⁷⁷⁾. 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% en la incidencia de cáncer de mama en el grupo intervención (tamoxifeno) frente al grupo control (placebo) tras 5 años de tratamiento ($p < 0,001$)⁽⁷⁸⁾.

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⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

3.2.2 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 (RR:0,28; IC95%: 0,17-0,46) en un ensayo cuyo objetivo principal era demostrar la eficacia del tratamiento con raloxifeno en la osteoporosis (MORE)⁽⁸¹⁾, dió lugar al diseño y puesta en marcha de un estudio que comparaba el tamoxifeno frente al raloxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres

postmenopáusicas (STAR). 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 (diferencias no significativas)⁽⁸²⁾.

3.2.3 Otros fármacos

Existen otros fármacos que han comenzado a investigarse como agentes preventivos, debidos a los resultados favorables en el tratamiento complementario del cáncer de mama operable. Entre ellos destacan el **Anastrozol**, **Letrozol** y **Exemestano**, todos inhibidores no esteroideos de la aromatasa. 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⁽⁸⁰⁾ 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⁽⁸⁰⁾. 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⁽⁸³⁾. 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.

La lista de fármacos o productos naturales que se están investigando para la quimioprotección del cáncer de mama es amplísima: nuevos SERM (un análogo de raloxifeno, el LY353381, está actualmente en fase II de estudio, y otros SERM se encuentran en fases más precoces de investigación), SERD (*selective estrogen receptor downregulators*), inhibidores de la aromatasa (vorozole), vitamina E, monoterpenos (aceites vegetales), limonene, genisteína (se encuentra en la semilla de soja), AINE (sulindac), dietas con proteínas de soja y whey, cafeína, extracto de bambú, etc.

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 hipótesis procedentes de ensayos de quimioprevención para mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, dadas las características específicas de los cánceres de mama en dicha población (ejemplo: porcentaje de cánceres con receptores de estrógenos negativos)⁽⁵⁾.

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. Actualmente no se utilizan con fines preventivos pero su influencia en el nivel de hormonas endógenas parece modificar, entre otras cosas, el riesgo de cáncer de mama y ovario. En población general, los anticonceptivos orales pueden producir un ligero incremento del cáncer de mama a corto plazo que disminuye con el tiempo⁽⁸⁴⁾, aunque en la literatura también se pueden encontrar resultados contradictorios⁽⁸⁵⁾. En cuanto al cáncer de ovario, algunos trabajos han mostrado una reducción del riesgo en mujeres no seleccionadas tras el consumo de anticonceptivos orales durante un largo período de tiempo^(86;87). Estos datos no tienen por qué ser extrapolables a mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA.

3.3 VIGILANCIA INTENSIVA

La vigilancia intensiva es una estrategia de prevención secundaria de los cánceres de mama y ginecológicos que engloba un conjunto de medidas encaminadas a la detección lo más temprana posible de la enfermedad en un estadio con pronóstico favorable. Se han publicado guías europeas y americanas para el manejo de mujeres con susceptibilidad genética, sin embargo muchos de los programas propuestos están basados en opiniones de expertos influenciadas por los resultados obtenidos en estudios poblacionales^(5;70;88;89). Para la vigilancia de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, la Sociedad Española de Oncología Médica propone las siguientes recomendaciones⁽⁵⁾:

3.3.1 Vigilancia del cáncer de mama:

- Autoexploración mensual desde los 18 años.
- Exploración clínica por un profesional cada 6 meses desde los 25-35 años.
- Mamografía y/o resonancia nuclear magnética anualmente. Las pruebas de imagen deberían iniciarse a los 25-35 años o entre 5 a 10 años antes de la edad del caso de cáncer más joven diagnosticado en la familia.

3.3.2 Vigilancia del cáncer ginecológico:

- Ecografía transvaginal y determinación sérica del marcador tumoral CA-125 cada 6 meses a partir de los 30-35 años de edad.

Estas recomendaciones, similares a las de otras sociedades científicas, se basan en estudios que aportan conclusiones contradictorias y no definitivas sobre su impacto en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2.

3.3.1 Vigilancia del cáncer de mama

Una revisión de la Colaboración Cochrane, publicada recientemente concluye que los datos de dos ensayos clínicos llevados a cabo en mujeres sin cáncer de mama no sólo no sugieren un efecto beneficioso del autoexamen para el cribado de dicha enfermedad, sino que muestran evidencia de daños. En cuanto al examen regular por un médico no se encontraron ensayos clínicos sobre su efectividad⁽⁹⁰⁾.

En cuanto a la mamografía, es la prueba de mayor validez y más ampliamente utilizada para el cribado de cáncer de mama en población general. Según un informe elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías e Intervenciones Sanitarias de Québec, existe evidencia suficiente para concluir que, a pesar de las debilidades encontradas en los estudios evaluados, los programas de cribado con mamografía reducen la mortalidad por cáncer de mama de forma moderada en mujeres mayores de 50 años, entre un 24 y un 29%. Sin embargo, no se encontró una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 50 años⁽⁹¹⁾. Por otra parte, las características radiológicas asociadas a los cánceres en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (bordes expansivos, densidad alta del tejido mamario, etc) hacen que el rendimiento de la mamografía como técnica de cribado en esta población no sea bien conocido. En cuanto al riesgo de cáncer de mama inducido por la radiación derivada de la

realización repetida de mamografías, es insignificante cuando se realizan en condiciones de máxima calidad, pero este riesgo se incrementa a medida que se acumulan mamografías a lo largo de la vida de una mujer y el inicio del seguimiento se inicia a una edad más joven⁽⁹²⁾. Esto, sumado a que algunos estudios sugieren que el parénquima de las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 es más vulnerable a las radiaciones ionizantes que el parénquima mamario de mujeres de la población general, crea cierta controversia acerca de la relación riesgo-beneficio de esta técnica en nuestra población de estudio^(93;94). Por esta razón se están buscando alternativas, entre las que se incluyen la ecografía, la mamografía digital o la RNM.

La ecografía es una técnica barata, de gran accesibilidad para la población y no utiliza radiación ionizante. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de la prueba son muy bajas por lo que su uso en cribado de cáncer de mama poblacional no está justificado. Es una prueba útil para diferenciar masas quísticas de masas sólidas. En ciertas circunstancias puede identificar masas palpables no visibles con mamografía y ayudar en la realización de biopsia mediante punción con aguja fina^(4;92;95;96).

La mamografía digital utiliza un detector digital, en vez de película de radiografía, para grabar imágenes producidas por rayos X. De esta manera se obtienen imágenes electrónicas que pueden ser guardadas y manipuladas mediante un software adecuado. Las prestaciones de las imágenes digitales actualmente superan a las analógicas en aspectos como la rapidez o el rango dinámico (16 veces más tonos de grises). Por otra parte, la precisión diagnóstica global es similar en ambos métodos y con la técnica digital la irradiación es menor y la detección es superior en mamas densas y en mujeres pre o perimenopáusicas^(97;98). No hay evidencias sobre su utilidad en cribado de cáncer de mama.

La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) ha mostrado ser más sensible que la mamografía para la detección de cánceres de mama invasivos en población general⁽⁹⁹⁾. Esta técnica tiene la ventaja de ser independiente de la densidad del tejido mamario y de no utilizar radiación ionizante, Además, tiene beneficios adicionales ya que proporciona información sobre parámetros tisulares como la permeabilidad microvascular y la fracción de volumen extracelular relacionado con la neoangiogénesis y la progresión del tumor⁽¹⁰⁰⁾. Las incertidumbres sobre el

cribado con esta técnica de imagen incluyen el desconocimiento del efecto que tendría sobre la mortalidad y de la proporción de falsos positivos que conllevaría la realización de biopsias innecesarias de confirmación diagnóstica. Entre los aspectos negativos destacan el alto coste económico de la prueba, el difícil acceso de la población a la misma y la dificultad técnica que supone la realización de biopsias guiadas por RNM^(4;95).

3.3.2 Vigilancia del cáncer ginecológico

Aunque existe evidencia de que el cribado puede detectar cánceres de ovario en estadio precoz, no se ha demostrado que ninguno de las pruebas de cribado, incluida el examen pélvico, la ecografía vaginal o la determinación sérica de CA 125 reduzca la mortalidad por dicha enfermedad. Dada la mayor probabilidad pretest de desarrollar cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, el valor predictivo positivo de la prueba podría ser mayor, aunque no existen resultados definitivos sobre su impacto en dicha población^(4;101).

En la elaboración de los programas de cribado para el cáncer de mama y ginecológico no sólo es importante elegir una buena técnica diagnóstica en términos de sensibilidad y especificidad, sino que también es necesario establecer un período entre pruebas adecuado, para evitar, en la medida de lo posible, el diagnóstico de cánceres en el intervalo entre citas de cribado⁽¹⁾.

Por último, cabe comentar que la vigilancia intensiva como estrategia preventiva de intervención tampoco está exenta de riesgos. Entre los potenciales perjuicios se incluyen el sobrediagnóstico, directamente relacionado con la tasa de falsos positivos de la técnica utilizada, y el sobret ratamiento⁽⁴⁾.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Actualmente se están proponiendo diversas estrategias preventivas (vigilancia intensiva, cirugía y quimioprofilaxis) a las mujeres con riesgo elevado de padecer un cáncer de mama o ginecológico. Este riesgo se puede determinar mediante modelos estadísticos de predicción de riesgo o por la presencia de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2.

La decisión de incorporar una nueva prueba genética a la cartera de servicios de un sistema sanitario público, como es la detección de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2, no sólo necesita que se haya demostrado su validez analítica y predictora, sino que también es necesario que exista una intervención efectiva y un seguimiento posterior a las mujeres con un resultado positivo y a sus familiares⁽¹⁰²⁾.

Hasta ahora, la efectividad de las intervenciones preventivas viene avalada por escasos estudios, llevados a cabo en poblaciones muy heterogéneas^(103;104), que aportan datos contradictorios^(75;78) o resultados muy diferentes en cuanto al porcentaje de reducción de riesgo^(105;106). Ante dicha situación, parece necesario esclarecer las incertidumbres y controversias; y para ello, es fundamental matizar las conclusiones de los distintos estudios según la calidad metodológica de los mismos.

Para conocer la información disponible sobre el tema, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica a principios de 2005, mediante la cual se recuperó una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane sobre mastectomía profiláctica. La estrategia de búsqueda de esta revisión sistemática abarcaba hasta septiembre de 2002. Aunque seleccionaba estudios con poblaciones muy heterogéneas en cuanto al riesgo de padecer cáncer de mama (mujeres con y sin mutación conocida, riesgo calculado a través de modelos de predicción de riesgos, etc), también incluía artículos sobre mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, por lo que se tomó como punto de partida⁽⁶⁵⁾. Según este trabajo, los estudios observacionales publicados mostraron que la mastectomía bilateral profiláctica era eficaz en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama, pero que se necesitaban estudios prospectivos más rigurosos, dadas las limitaciones metodológicas en todos los trabajos. Por otra parte, ponía de manifiesto la morbilidad física asociada a la intervención preventiva y los resultados

psicosociales de las mujeres intervenidas, directamente relacionados con el resultado estético y con las complicaciones postquirúrgicas.

En la búsqueda preliminar no se encontraron revisiones sistemáticas que evaluaran la efectividad de otras intervenciones preventivas sobre el cáncer ginecológico.

En España, el Institute for Prospective Technological Studies (IPTS)⁽¹⁰⁷⁾, tenía localizados 12 centros que hacían determinación de mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 en el año 2002. Sin embargo, este dato parece infraestimado si se compara con la información extraída de un informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Carlos III, realizado en 2003, que localizaba 19 laboratorios en los que se llevaban a cabo dichas determinaciones⁽³⁴⁾. Por otra parte, la Asociación Española de Genética Humana informa del número de casos de mutaciones BRCA estudiadas en 2001 y 2002, mostrando un incremento relativo importante⁽¹⁰⁸⁾. Parece previsible que la tendencia a usar estas pruebas, una vez están disponibles en la práctica clínica, siga siendo creciente.

Teniendo en cuenta las incertidumbres y controversias sobre la efectividad de las diversas estrategias preventivas que pueden realizarse en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, así como el previsible incremento del uso de las mismas en la medida que se generalice la utilización de la prueba genética, parece razonable la idea de revisar de forma crítica la evidencia científica. El estudio que se propone plantea la realización de una revisión sistemática de la literatura sobre las distintas intervenciones de reducción del riesgo de cánceres de mama y ginecológicos en mujeres con estas mutaciones. Con ella, se pretende dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la efectividad de cada estrategia de intervención preventiva, primaria o secundaria, practicada en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2 en términos de disminución de la incidencia y/o mortalidad por cáncer de mama y/o ginecológico vinculado a dichas mutaciones?

Esta pregunta se concreta en los siguientes objetivos:

Objetivo principal

Cuantificar las diferencias en términos de disminución de la incidencia y/o mortalidad por cáncer de mama y/o ginecológico en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 al comparar entre sí diferentes estrategias con fines preventivos, incluyendo el placebo o la ausencia de intervención como opciones válidas de comparación.

Objetivo secundario

A partir de los artículos localizados a través de la búsqueda llevada a cabo con el fin de responder a la pregunta principal de investigación, se planteó el siguiente objetivo secundario:

Describir otro tipo de resultados en salud (incidencia de otros cánceres, mortalidad por todas las causas, morbilidad física y psíquica, calidad de vida, etc) asociados a cualquiera de las estrategias de intervención.

2. ¿Cuál es el rendimiento de los programas y técnicas de vigilancia del cáncer de mama y/o ginecológico en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2?

Para responder a esta pregunta de investigación se planteó el siguiente objetivo:

Determinar los parámetros de exactitud (sensibilidad, especificidad) de programas de vigilancia y de técnicas diagnósticas empleadas para la detección precoz de cánceres en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2.

MATERIAL Y MÉTODO

1 TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática de la literatura

2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

2.1 BASES DE DATOS REFERENCIALES: MEDLINE Y EMBASE

Los términos Mesh y en texto libre utilizados para explorar MEDLINE y EMBASE se describen a continuación así como la finalidad de la estrategia en cada fase de la búsqueda (Cuadros 4 y 5).

Cuadro 4. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (1999 - julio 2005)

Finalidad de la estrategia de búsqueda:		
Mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 ó 2	#1 #2 #3 #4 #5 #6 #7 #8 #9	BRCA* in TI "BRCA1-Protein"/ all subheadings "Genes-BRCA1"/ all subheadings "BRCA2-Protein"/ all subheadings "Genes-BRCA2"/ all subheadings #2 or #3 or #4 or #5 #1 or #6 (Female and Humans) in TG #7 and #8
Prevención del cáncer de mama o ginecológico vinculado a mutaciones BRCA con cualquier estrategia	#10 #11 #12 #13 #14 #15 #16	"Breast cancer prevention" "Ovarian cancer prevention" "Breast-Neoplasms"/ prevention-and-control "Ovarian-Neoplasms"/ prevention-and-control "Fallopian-Tube-Neoplasms"/prevention-and-control #10 or #11 or #12 or #13 or #14 #15 and #9
Cirugía preventiva	#17 #18	(Preventive or prophylactic or risk-reducing) near3 (mastectomy or oophorectomy or salping* or ovariectomy or surg*) #17 and #9
Quimioprevención	#19 #20 #21 #22 #23 #24 #25 #26 #27 #28 #29 #30 #31	"Chemoprevention"/ all subheadings Chemoproph* in TI Medical prevention Chemopreventive agents #17 or #18 or #19 or #20 "Selective-Estrogen-Receptor-Modulators"/ all subheadings explode "Tamoxifen"/ all subheadings "Raloxifene"/ all subheadings explode "Contraceptives-Oral"/ all subheadings #22 or #23 or #24 or #25 #23 or #28 #29 and #9
Vigilancia	#32 #33 #34 #35 #36 #37 #38 #39 #40	Conservat* near2 (treatment or therapy or management) Surveillance #31 or #32 or #33 #34 and #9 ((Breast or ovarian) near (risk or susceptibility or familia?)) with (screening in TI) "Mass Screening"/ all subheadings #36 in MJME #35 or #36 or #37 #38 and #9

Cuadro 5. Estrategia de búsqueda en EMBASE (1996 - julio 2005)

Finalidad de la estrategia de búsqueda:		
Mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 ó 2	#1 #2 #3 #4 #5 #6 #7	BRCA* in TI explode "oncogene"/ all subheadings "BRCA1-protein"/ all subheadings "BRCA2-protein"/ all subheadings #1 or #2 or #3 or #4 Female in DER #5 and #6
Prevención del cáncer de mama o ginecológico vinculado a mutaciones BRCA con cualquier estrategia	#8 #9 #10 #11 #12 #13	"Breast cancer prevention" "Ovarian cancer prevention" "breast-cancer"/ prevention explode "ovary-cancer"/ prevention #8 or #9 or #10 or #11 #12 and #7
Cirugía preventiva	#14 #15	Preventive or prophylactic or risk-reducing) near3 (mastectomy or oophorectomy or salping* or ovariectomy or surg*) #14 and #7
Quimioprevención	#16 #17 #18 #19 #20 #21 #22 #23 #24 #25 #26 #27	"chemoprophylaxis"/ all subheadings Chemoprev* in TI Medical prevention Chemopreventive agents #16 or #17 or #18 or #19 "selective-estrogen-receptor-modulator"/ all subheadings "tamoxifen"/ all subheadings "raloxifene"/ all subheadings explode "contraceptive-agent"/ all subheadings #21 or #22 or #23 or #24 #25 or #20 #26 and #7
Vigilancia	#28 #29 #30 #31 #31 #32 #33 #34 #35	Conservat* near2 (treatment or therapy or management) Surveillance #28 or #29 #30 and #7 ((Breast or ovarian) near (risk or susceptibility or familia?)) with (screening in TI) "Mass Screening"/ all subheadings #32 in MJME #31 or #32 or #33 #34 and #9

2.2 OTRAS FUENTES CONSULTADAS

- Registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library.
- Registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrial.gov/>.
- Registro Nacional de Investigación del Reino Unido (National Research Register): <http://www.update-software.com/national/>.
- Centre for Reviews and Dissemination University of York (CRD) que incluye las bases de datos DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment).
- También se consultaron las páginas web de organizaciones importantes vinculadas con el tema (AnexoI).

Los términos en texto libre utilizados para la búsqueda en las fuentes descritas previamente fueron los siguientes: BRCA, cancer prevention, mastectomy, oophorectomy, chemoprevention, chemoprophylaxis, Tamoxifen, Raloxifene, surveillance, screening. Se utilizaron de manera independiente o relacionados entre sí mediante operadores booleanos (and, or, not).

Por último se llevó a cabo una revisión secundaria a partir de las listas de referencia de los artículos encontrados.

3 RESULTADO DE LAS BÚSQUEDAS

Los resultados de la búsqueda en las bases de datos referenciales (MEDLINE y EMBASE) se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Resultado de la búsqueda en MEDLINE y EMBASE

POBLACIÓN E INTERVENCIÓN PREVENTIVA			BASES DE DATOS		
			MEDLINE	EMBASE	
Mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 ó 2	A N D	Prevención de cáncer de mama o ginecológico vinculado a mutaciones BRCA	291	66	TOTAL
		Cirugía profiláctica	209	45	
		QuimiopreVENCIÓN	95	144	
		Vigilancia	309	91	
TOTAL			904	346	1250

No se contabilizó el resultado obtenido mediante la estrategia de búsqueda en otras fuentes de datos diferentes a MEDLINE y EMBASE dada la amplia y variada información obtenida. Se realizó una selección exhaustiva de la misma obteniéndose los resultados que se describen en el siguiente apartado.

4 SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se articulan en base a 5 ejes:

- Diseño:
 - Ensayos clínicos con asignación aleatoria
 - Estudios observacionales con grupo control (Estudios de Cohortes o Caso-control).
 - Estudios originales sin grupo control (exclusivo para estudios sobre vigilancia de cáncer de mama y ginecológico)*.
- Población: Mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2.
- Intervención: cualquier estrategia cuya finalidad sea la de prevenir cánceres de mama o ginecológico.
 - Vigilancia, independientemente de las pruebas utilizadas y del intervalo de tiempo entre las mismas.
 - Fármacos, independientemente del principio activo y de la posología del mismo.
 - Intervención quirúrgica (mastectomía -bilateral o contralateral-, salpingo-ooforectomía, ooforectomía, ligadura de trompas, etc) independientemente de la técnica utilizada y de la vía de abordaje.
- Comparación: cualquier alternativa, incluido el uso de placebo o la ausencia de intervención en el grupo control.
- Resultados:
 - Incidencia de cáncer de mama, ginecológico o cualquier otro tipo de cánceres.
 - Mortalidad por cualquier causa.
 - Rendimiento diagnóstico de programas de vigilancia y parámetros de exactitud de técnicas diagnósticas para la detección del cáncer de mama y/o ginecológico.

* Este criterio es para responder exclusivamente al objetivo secundario

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Tras eliminar los duplicados, el resumen permitió identificar los motivos de exclusión que se describen a continuación:

- Estudios no originales: editoriales, cartas, artículos de opinión, revisiones narrativas.
- Estudios descriptivos a propósito de un caso.
- Población seleccionada sin genotipar* o masculina.
- Estudios sobre modelos estadísticos de predicción de riesgo.
- Estudios sobre adherencia a programas de cribado.
- Estudios sobre comunicación de información genética y consejo genético.
- Estudios sobre pruebas genéticas (tipos y significado clínico de diferentes resultados, programas de implantación, respuesta ciudadana, etc).
- Estudios sobre mutaciones en los genes BRCA (prevalencia, penetrancia, tipos de mutaciones, etc).
- Estudios sobre mutaciones en genes no BRCA.
- Estudios sobre aspectos histológicos y anatomopatológicos.
- Estudios sobre efectividad de tratamientos oncológicos en mujeres con cáncer.
- Investigación sobre otros cánceres no vinculados a mutaciones BRCA.
- Otros: conductas frente a estrategias de intervención, percepción de riesgo ante resultados genéticos, aspectos éticos, análisis de costes, etc.

El resultado obtenido aparece en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Selección de estudios localizados a través de MEDLINE y EMBASE

Fuentes de información	Estudios encontrados	Duplicados	Descartados por resumen	Estudios seleccionados
MEDLINE	1250	512	677	61
EMBASE				

* La no inclusión de estudios llevados a cabo en mujeres con un riesgo elevado de cáncer de mama o ginecológico determinado por modelos de predicción de riesgo (Claus o Gail), se debe a los problemas de precisión de los mismos cuando no se aplican a poblaciones similares a aquellas en las que se desarrollaron.

Tabla 6. Selección de estudios localizados a través de otras fuentes consultadas

Fuentes de información	Estudios seleccionados
Cochrane Library	1
Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	1
Páginas web	2
Listas de referencias	5
TOTAL	9

Los motivos de exclusión de los artículos seleccionados tras el cribado inicial y leídos a texto completo fueron los siguientes:

- Los resultados del estudio no responden a la pregunta de investigación.
- No grupo control (excepto para los estudios sobre vigilancia del cáncer de mama o ginecológico).
- Cohorte hipotética de mujeres portadoras de mutaciones BRCA.
- Población de estudio compuesta por mujeres de alto riesgo sin genotipar.
- Existen mujeres portadoras de mutaciones BRCA entre la población de estudio pero no se aportan datos desagregados sobre las mismas.
- Escaso número de mujeres genotipadas en alguno de los grupos de comparación.
- Se desconoce la evolución de las mujeres previa al diagnóstico de la enfermedad (sólo para los estudios sobre vigilancia del cáncer de mama y ginecológico).

5 EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS

En todos los casos, los trabajos fueron evaluados por dos revisoras de manera independiente, resolviéndose los desacuerdos por discusión. En caso de dudas, a la hora de obtener consenso, se resolvió la discrepancia con una tercera evaluadora.

Para la evaluación de los estudios originales seleccionados sobre estrategias preventivas de intervención en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2, se utilizaron diferentes herramientas dependiendo del diseño de los mismos.

5.1 ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON GRUPO CONTROL

Se diseñó una lista de criterios *ad hoc* para la valoración crítica de los estudios seleccionados en esta revisión (Anexo II). Dicha herramienta está basada en las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*⁽¹⁰⁹⁾ -estudios de cohortes y caso-control- y de la *Reader's Guide to Critical Appraisal of Cohort Studies*⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾. Añade la posibilidad de evaluar la calidad de los artículos teniendo en cuenta aspectos específicos relacionados con el tema de esta revisión. Para ello, se seleccionaron, a partir de la literatura científica, una serie de variables que pueden estar relacionadas con el desenlace final (cáncer de mama o ginecológico) y/o con la exposición (cualquiera de las intervenciones evaluadas); y que por tanto, podrían actuar como variables de confusión o modificadoras de efecto. Al evaluar los estudios se tuvo en cuenta si cada una de estas variables se utilizaba como criterio de selección de la población de estudio, los valores de las mismas en cada grupo de comparación, así como su control o no como posible factor de confusión en el análisis estadístico.

Además se analizaron las características que se describen a continuación:

- Diseño del estudio: prospectivo, retrospectivo, ambispectivo o incierto.
- Criterios de selección para la población de estudio. Se valora la base poblacional de la que proceden las mujeres, la similitud o no en los criterios de selección establecidos para la inclusión de mujeres en cada uno de los grupos de comparación, así como las características de los mismos, teniendo en cuenta aspectos que puedan ocasionar un sesgo de selección.
- Proporción de controles por cada caso (sólo para los estudios caso-control).
- Comparabilidad de los grupos. Se valora si existen o no diferencias estadísticamente significativas en alguna de las siguientes variables: edad, cirugías profilácticas previas a la cirugía evaluada, antecedentes personales oncológicos relacionados con mutaciones BRCA (cáncer de mama u ovario) y consumo de hormonas exógenas (anticonceptivos orales, terapia hormonal). Además, en aquellos estudios que incluyen a mujeres con cáncer de mama y/u ovario previo al inicio del seguimiento, se valora la comparabilidad de los grupos según diversos aspectos relacionados con el primer cáncer diagnosticado (tipo de tratamiento, tiempo transcurrido hasta el inicio del seguimiento, etc).

- Ajuste/ Estratificación por posibles variables confusoras. Se valora la inclusión o no de, al menos, las variables en las que se hayan detectado diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivalente.
- Clasificación por exposición. Se valora el método y el esfuerzo para obtener la información sobre la exposición en ambos grupos de comparación.
- Clasificación por desenlace. Se valora cómo se ha diagnosticado o verificado el resultado de interés.
- Pérdidas durante el seguimiento. Se valora si existen pérdidas, las causas y el tratamiento de las mismas en el análisis estadístico.
- Declaración de conflictos de interés.

5.2 ESTUDIOS SIN GRUPO CONTROL SOBRE VIGILANCIA DE CÁNCER DE MAMA Y GINECOLÓGICO

Para valorar estos estudios se utilizó la herramienta QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*), que evalúa la calidad de los estudios sobre diagnóstico (Anexo III)⁽¹¹³⁾. Esta herramienta se utilizó tanto en los estudios que aportaban datos sobre el rendimiento de los programas de vigilancia como en los trabajos sobre parámetros de exactitud de las pruebas diagnósticas de cribado utilizadas en el marco de ese tipo de programas.

Antes de utilizar la herramienta es importante tener en cuenta qué se están evaluando en cada tipo de trabajo. Así, al analizar el rendimiento de un programa de vigilancia se evalúa la capacidad que tiene una batería de pruebas* llevadas a cabo en un intervalo de tiempo establecido previamente para detectar precozmente una enfermedad. Por lo tanto, los casos diagnosticados en el período entre pruebas (cánceres de intervalo) se interpretarían como un fallo del programa. Por otra parte, con los estudios que aportan información sobre pruebas diagnósticas de cribado en el marco de programas de vigilancia se pretende evaluar la capacidad que tiene cada una de las técnicas* para detectar la enfermedad, es decir, de dar positivo

* - Batería de pruebas para programas de vigilancia del cáncer de mama (alguna combinación de las siguientes): autoexploración, exploración clínica, ecografía, mamografía y/o resonancia nuclear magnética.

- Batería de pruebas para programas de vigilancia del cáncer de ovario (alguna combinación de las siguientes): exploración clínica, ecografía vaginal y determinación sérica de CA-125.

* - Vigilancia del cáncer de mama: autoexploración, exploración clínica, ecografía, mamografía y/o resonancia nuclear magnética.

- Vigilancia del cáncer de ovario: exploración clínica, ecografía vaginal y determinación sérica de CA-125.

cuando existe enfermedad y negativo cuando la mujer está sana. Por lo tanto, los resultados negativos obtenidos con cualquiera de las pruebas cuando la mujer ha sido diagnosticada de cáncer (durante el programa o en el período entre pruebas), se considerarían falsos negativos.

La herramienta QUADAS analiza las características que se describen a continuación:

- Adecuación del espectro de mujeres seleccionadas como población de estudio. Para responder esta pregunta se tienen en cuenta principalmente la edad y los antecedentes personales oncológicos.
- Aspectos relacionados con posibles sesgos asociados a la prueba de referencia seleccionada: adecuación de la prueba, independencia con respecto a las técnicas evaluadas, comparabilidad de los grupos en cuanto número y tipo de pruebas recibidas, etc.
- Tiempo entre la realización de las técnicas de vigilancia y la prueba de referencia. Se valora si es suficientemente corto como para que la enfermedad no progrese.
- Descripción de las técnicas de vigilancia y de la prueba de referencia. Se valora si con la información aportada de las mismas se podría reproducir el estudio.
- Cegamiento de los evaluadores de la prueba de referencia con respecto a los resultados obtenidos en las técnicas de vigilancia y viceversa.
- Resultados dudosos o indeterminados de las pruebas y pérdidas durante el seguimiento.

Además de esta información recogida en el QUADAS, se recogió el diseño del estudio (prospectivo, retrospectivo, ambispectivo o incierto) y el dato sobre el umbral de diagnóstico a partir del cual se consideraba positiva una prueba de cribado.

6 EXTRACCIÓN DE RESULTADOS

La extracción de los resultados definidos en la pregunta de investigación la llevó a cabo una única persona en todos los estudios seleccionados para esta revisión.

De los estudios observacionales (cohortes y caso-control) que comparan la efectividad de distintas estrategias de intervención preventiva, se obtuvieron los siguientes resultados para cada grupo de comparación:

- Incidencia de cáncer de mama/ginecológico o de otro tipo de cánceres en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA.
- Mortalidad por cáncer de mama/ginecológico y por todas las causas en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA.
- Efecto de la exposición a determinados factores (intervenciones quirúrgicas o fármacos) sobre el cáncer de mama/ginecológico.
- Otros resultados en salud (morbilidad física, psíquica, calidad de vida, etc).

De los trabajos sobre vigilancia del cáncer de mama/ginecológico se obtuvieron los siguientes resultados:

- Rendimiento de los programas de vigilancia en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA. Se midió en términos de sensibilidad y ésta se calculó de la siguiente manera:

$$\frac{(\text{Cánceres detectados a partir de las pruebas programadas para el cribado})}{\text{Cánceres detectados a través de las pruebas programadas para el cribado} + \text{Cánceres de intervalo}} \times 100$$

- Parámetros de exactitud de técnicas de vigilancia para el cáncer de mama y ginecológico en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas se calculan comparándolas con un resultado anatomopatológico.

7 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

En el caso de las comparaciones de dos alternativas de intervención preventiva en que había un diseño adecuado y al menos dos estudios con la información necesaria, se realizó un análisis de la heterogeneidad mediante el programa estadístico Epidat 3.1 con el fin de valorar hasta qué punto los resultados obtenidos en los diferentes estudios podían ser resumidos en una única medida. En este sentido se ejecutó la prueba Q propuesta por DerSimonian y Laird⁽¹¹⁴⁾. Dado que dicha prueba tiene poco poder estadístico cuando se incluye un número reducido de estudios primarios (un resultado no significativo suele ser insuficiente para

concluir que no existe heterogeneidad entre los estudios), también se utilizaron representaciones gráficas que permitían la inspección visual de la magnitud de la variabilidad entre estudios. Así, se utilizó el gráfico de Galbraith⁽¹¹⁵⁾ y el gráfico de L'Abbé⁽¹¹⁶⁾.

Finalmente, dada la heterogeneidad desde el punto de vista estadístico (según los análisis mencionados), así como desde el punto de vista de las poblaciones incluidas en los estudios, se descartó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa y se llevó a cabo una síntesis cualitativa de los mismos. En el texto se matizan los resultados de los estudios en base a su calidad metodológica.

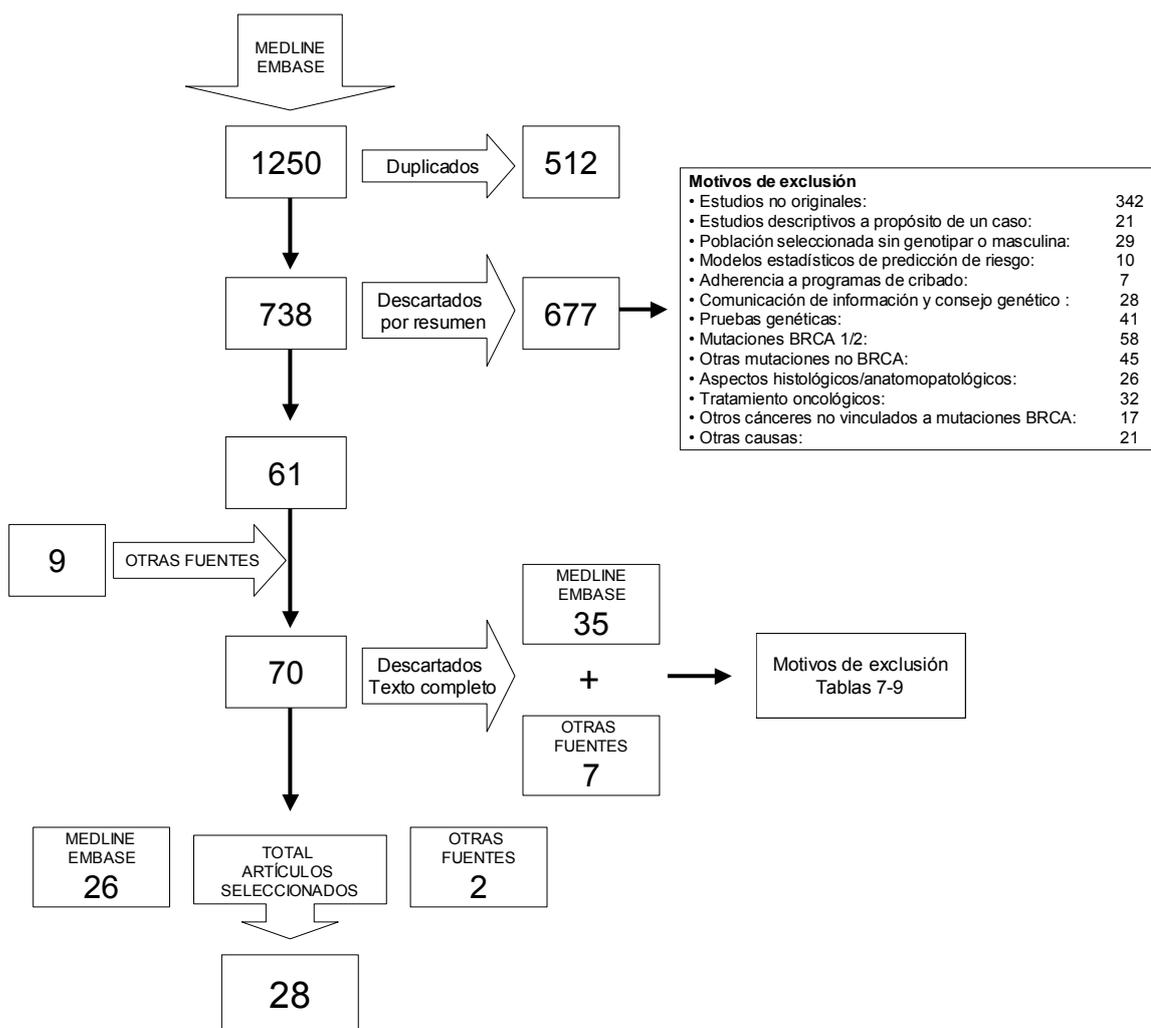
RESULTADOS

1 SELECCIÓN DE DOCUMENTOS

Como resultado de la búsqueda de las bases de datos referenciales MEDLINE y EMBASE se recuperaron 1250 referencias bibliográficas. Tras eliminar los 512 duplicados, se procedió a la selección de artículos por título y resumen según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. De los 61 estudios recuperados, la lectura a texto completo descartó 35 y seleccionó 26 (figura 1).

Con la inmensa información localizada mediante el resto de fuentes de datos consultadas, se hizo un cribado inicial muy exhaustivo. Se escogieron 9 trabajos, de los cuales, la lectura a texto completo descartó 7 y seleccionó 2 (Figura 1).

Figura 1. Esquema de revisión



Los motivos de exclusión de los trabajos eliminados tras la lectura a texto completo se detallan en las tablas 7,8 y 9.

Tabla 7. Estudios originales excluidos que versan sobre efectividad de intervenciones quirúrgicas y fármacos

Autor, año y título	Motivo de exclusión
Casey 05. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations.	No grupo control.
van Geel 03. Prophylactic mastectomy: The Rotterdam experience.	No grupo control.
Hartmann 01. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers.	Grupo control no real (hipotético).
Schrag 00. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations.	No grupo control.
Evans 99. Utilisation of prophylactic mastectomy in 10 European centres.	No grupo control.
Scott 03. Clinical, pathological and genetic features of women at high familial risk of breast cancer undergoing prophylactic mastectomy.	Los resultados no responden a la pregunta de investigación.
Hartmann 99. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer.	Mujeres no genotipadas.
Rutter 03. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study.	Sólo el 1,6% de los controles estaban genotipadas.
Struewing 95. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families.	Mujeres no genotipadas.
Metcalfe 04. Contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers.	No se aportan datos específicos sobre mujeres con mutación BRCA.
De Palo 02. Effect of fenretinide on ovarian carcinoma occurrence.	Mujeres no genotipadas.
Peshkin 03. Tamoxifen as chemoprevention in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer: a pilot survey of physicians.	Los resultados no responden a la pregunta de investigación.
Eisinger 01. Tamoxifen and breast cancer risk in women harboring a BRCA1 germline mutation: computed efficacy, effectiveness and impact.	Resultados calculados mediante un modelo estadístico simulado.
King 01. 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.	Sólo se dispone de información sobre mujeres BRCA con cáncer en uno u otro grupo de comparación. No se puede calcular la efectividad de una intervención sin la información complementaria, mujeres BRCA sin cáncer en ambos grupos de comparación.
Klemp 00. Incidence of BRCA1/2 germ line alterations in a high risk cohort participating in a phase II chemoprevention trial.	Sólo 3 mujeres eran portadoras de mutaciones BRCA.
Milne 05. Oral Contraceptive Use and Risk of Early-Onset Breast Cancer in Carriers and Noncarriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations.	Mujeres del grupo control no genotipadas.

McGuire 04. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations.	Mujeres del grupo control no genotipadas.
Modan 01. Parity, Oral Contraceptives, and the Risk of Ovarian Cancer among Carriers and Noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 Mutation.	Sólo el 1,7% de los controles que se sometieron a la prueba eran BRCA positivos.
Ursin 97. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women?.	Mujeres del grupo control no genotipadas.
Van Roosmalen 02. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA 1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy.	Análisis de decisión con una cohorte hipotética de mujeres BRCA.
Armstrong 04. hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with brca1/2 mutations: a decision analysis.	Análisis de decisión con una cohorte hipotética de mujeres BRCA.
Grann 02. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis.	Análisis de decisión con una cohorte hipotética de mujeres BRCA.
Grann 00. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: A decision analysis.	Análisis de decisión con una cohorte hipotética de mujeres BRCA.
Schrag 00. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations.	Análisis de decisión con una cohorte hipotética de mujeres BRCA.

Tabla 8. Estudios originales excluidos que versan sobre vigilancia del cáncer de mama y ginecológico

Autor, año y título	Motivo de exclusión
Sim 04. Breast ultrasound in women with familiar risk of breast cancer.	No datos específicos en mujeres con mutación BRCA.
Fries 04. Outcome of five years of accelerated surveillance in patients at high risk for inherited breast/ovarian cancer: report of a phase II trial.	Los resultados no responden a la pregunta de investigación.
Trecate 02. BMRI in early detection of breast cancer in patients with increased genetic risk: our preliminary results.	No datos específicos en mujeres con mutación BRCA.
Cilotti 02. Breast MR imaging screening in eight women proved or suspected to be carriers of BRCA 1 & 2 gene mutations.	Sólo se detecta un cáncer y se desconoce si la paciente es portadora de mutación BRCA.
Kriege 01. MRI screening for breast cancer in women with familial or genetic predisposition: design of the Dutch National Study (MRISC).	No datos específicos en mujeres con mutación BRCA.
Warner 01. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer.	Los resultados de este estudio se incluyen en uno posterior con una población mayor y que se ha incluido en la revisión.
Kuhl 00. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results.	No se aportan datos específicos en mujeres con mutación BRCA.
Tilanus-Linthorst 00. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging.	Sólo 4 casos de verdaderos negativos con la RNM en mujeres BRCA.
Goffin 01. Re: Magnetic Resonance Imaging and Mammography in women with a hereditary risk of breast cancer.	Se desconoce la evolución de las mujeres previa al diagnóstico de la enfermedad.
Chang 99. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations.	Se desconoce la evolución de las mujeres previa al diagnóstico de la enfermedad.

Tilanus-Linthorst 02. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography.	Se desconoce la evolución de las mujeres previa al diagnóstico de la enfermedad.
--	--

Tabla 9. Estudios no originales excluidos que versan sobre diversas estrategias preventivas de intervención

Autor, año y título	Motivo de exclusión
Wainberg 04. Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation.	El tema principal de estudio no responde a la pregunta de investigación.
Hogg 04. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk.	El tema principal de estudio no responde a la pregunta de investigación.
Duffy 02. Estimates of the likely prophylactic effect of tamoxifen in women with high risk BRCA1 and BRCA2 mutations.	Ninguno de los estudios localizados sobre efecto preventivo del tamoxifeno incluye mujeres genotipadas.
Sakorafas 00. Genetic predisposition to breast cancer: a surgical perspective.	Los estudios incluidos en esta revisión ya han sido localizados en la búsqueda descrita anteriormente y excluidos en las fases de cribado por no cumplir los criterios de inclusión establecidos para este trabajo.
National Cancer Institute. [consulta 21 abril 2005]. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®) Health Professional Version.	No es una revisión sistemática.
Sociedad Española de Oncología Médica 2005. Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario.	No es una revisión sistemática.
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia 2002. Susceptibilidad al cáncer de mama y ovario asociada a los genes BRCA 1 y BRCA 2.	El tema principal de estudio no responde a la pregunta de investigación.

Tras el proceso de selección, se eligieron 28 artículos originales y 2 revisiones sistemáticas. Los estudios incluidos en dichas revisiones^(65,117) no añadían ninguno nuevo a los 28 originales.

Los artículos originales seleccionados (Tabla 10) corresponden a estudios que pueden clasificarse en los siguientes grupos (según el tipo de intervenciones que se comparan y el diseño del estudio):

- Estudios sobre efectividad de intervenciones quirúrgicas y fármacos:
 - 10 estudios de cohortes que evalúan intervenciones quirúrgicas (mastectomía y cirugía ginecológica preventivas).
 - 6 estudios de casos y controles, de los cuales 1 evalúa la ligadura de trompas y 5 evalúan fármacos.
- Estudios sobre vigilancia del cáncer de mama y ginecológico:
 - 12 estudios sin grupo control sobre programas y técnicas de vigilancia.

Tabla 10. Estudios originales seleccionados para esta revisión

Estudios sobre efectividad de intervenciones quirúrgicas y fármacos		
Estudios de cohortes que evalúan intervenciones quirúrgicas		
Cirugía profiláctica	Mastectomía	Meijers 01 ⁽¹⁰⁴⁾
		Rebbeck 04 ⁽¹¹⁸⁾
		van Sprundel 05 ⁽¹¹⁹⁾
	Salpingo-Ooforectomía	Rebbeck 99 ⁽¹²⁰⁾
		Rebbeck 02 ⁽¹²¹⁾
		Kauff 02 ⁽¹⁰⁵⁾
		Meeuwissen 05 ⁽¹⁰⁶⁾
		Moller 02 ⁽¹²²⁾
		Laframboise 02 ⁽¹²³⁾
		Olivier 04 ⁽¹²⁴⁾
Estudios de casos y controles que evalúan un tipo de cirugía ginecológica y fármacos		
Cirugía	Ligadura de trompas	Narod 01 ⁽¹²⁵⁾
Fármacos	Tamoxifeno	Narod 00 ⁽¹²⁶⁾
	Anticonceptivos orales	Narod 02 ⁽¹²⁷⁾
		Heimdal 02 ⁽¹²⁸⁾
		Whittemore 04 ⁽¹²⁹⁾
		Narod 98 ⁽¹³⁰⁾
Estudios sobre vigilancia del cáncer de mama y ginecológico		
Estudios sin grupo control		
Vigilancia	Programas y Técnicas	Warner 04 ⁽¹³¹⁾
		Kriege 04 ⁽¹³²⁾
		MARIBS 05 ⁽¹³³⁾
		Brekelmans 01 ⁽¹³⁴⁾
		Komenaka 04 ⁽¹³⁵⁾
		Scheuer 02 ⁽¹³⁶⁾
		Vasen 05 ⁽¹³⁷⁾
		Kuhl 05 ⁽¹³⁸⁾
		Robson 03 ⁽¹³⁹⁾
		Stoutjesdijk 01 ⁽¹⁴⁰⁾
		Podo 02 ⁽¹⁴¹⁾
		Hartman 04 ⁽¹⁴²⁾

1.1 ESTUDIOS SOBRE EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y FÁRMACOS

- 10 artículos sobre estudios de **cohortes que evalúan intervenciones quirúrgicas preventivas** (3 sobre mastectomía profiláctica^(104;118;119) y 7 sobre cirugía ginecológica^(105;106;120-124)). Entre las opciones no quirúrgicas de comparación había programas de vigilancia adecuadamente descritos y estrategias de seguimiento sobre las que apenas se daban detalles. Estos 10 artículos presentan 16 análisis de comparación. Tres de los artículos corresponden a un mismo estudio, pero se analizan por separado porque presentan distintas comparaciones, subpoblaciones y tipos de resultados^(118;120;121).
- 6 artículos sobre estudios de **casos y controles con casos prevalentes**. Uno de ellos comparaba una opción quirúrgica cuyo objetivo primario es la anticoncepción (ligadura de trompas)⁽¹²⁵⁾ frente a no hacerla y los 5 restantes evaluaban los efectos de fármacos (1 sobre tamoxifeno⁽¹²⁶⁾ y 4 sobre anticonceptivos orales⁽¹²⁷⁻¹³⁰⁾). Cuatro de los artículos corresponden al mismo estudio, pero al igual que en el apartado anterior, se analizan por separado porque presentan distintas comparaciones, subpoblaciones y tipo de resultados^(125-127;130).

1.2 ESTUDIOS SOBRE VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA Y GINECOLÓGICO

- 12 estudios sobre programas de seguimiento y técnicas diagnósticas del cáncer de mama y ginecológico. Todos estos estudios se consideran –a los efectos de esta revisión– como **estudios sin grupo control**. De ellos, 9 no tenían realmente grupo de comparación (es decir, no se comparaba la efectividad de la vigilancia con otras estrategias preventivas ni el rendimiento de las mismas entre diferentes grupos)^(131;133;135;137-142), en 2 el grupo control estaba formado por mujeres sin mutación BRCA (no cumplen los criterios de la población de interés para esta revisión, por lo que se

desestiman los datos del grupo control^(132;134) y en 1 el grupo control se había sometido a una cirugía de reducción de riesgo^{(136)*}.

- Además, de cara a describir los resultados de las intervenciones de vigilancia, se tuvo en cuenta 1 de los estudios de cohortes referidos en el apartado anterior (evaluación de intervenciones quirúrgicas), ya que comparaban opciones quirúrgicas y programas de vigilancia en mujeres con mutaciones BRCA. A estos efectos, se tuvo en cuenta la información sobre el rendimiento de la vigilancia⁽¹⁰⁴⁾.

* Este estudio no se ha evaluado en el apartado sobre efectividad de intervenciones quirúrgicas porque del grupo intervención sólo se aportan datos de los cánceres detectados en las piezas quirúrgicas.

2 ESTUDIOS DE COHORTES QUE EVALÚAN INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS PREVENTIVAS EN MUJERES CON MUTACIÓN BRCA

2.1 ASPECTOS GENERALES

2.1.1 Número de estudios e intervenciones que se comparan

De los 10 artículos sobre estudios que evalúan intervenciones quirúrgicas, 3 valoran la efectividad de la mastectomía profiláctica. De ellos, 2 comparan la mastectomía bilateral profiláctica (MBP) frente a la vigilancia (Meijers 01, Rebbeck 04) y 1 la mastectomía contralateral profiláctica (MCP) frente a la vigilancia (van Sprundel 05). Dos de estos estudios incluyen varios análisis (Rebbeck 04 –4 análisis- y van Sprundel 05 –2 análisis-), por lo que en total se incluyen 7 análisis de comparación sobre mastectomía profiláctica (MP) frente a no hacerla.

Siete de los artículos evalúan la efectividad de la cirugía ginecológica, 6 de ellos frente a una opción no quirúrgica y 1 (Olivier 04) compara dos técnicas quirúrgicas entre sí (ooforectomía bilateral profiláctica –OBP- y salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica –SOBP-). De los 6 que valoran la cirugía frente a una opción no quirúrgica, 4 comparan la OBP frente a vigilancia (Rebbeck 99, Rebbeck 02, Moller 02, Laframboise 02) y 2 comparan la SOBP frente a vigilancia (Kauff 02, Meeuwissen 05). Dos de estos estudios aportan 2 análisis (Rebbeck 02 y Kauff 02), por lo que en total se incluyen 9 análisis sobre cirugía ginecológica.

El tipo de vigilancia a la que se sometían las mujeres del grupo control no se explica en todos los trabajos de cirugía preventiva. Aportan esta información 2 estudios sobre MP (Meijers 01, van Sprundel 05) y 4 sobre cirugía ginecológica (Moller 02, Laframboise 02, Meeuwissen 05, Olivier 04).

Aunque todos estos estudios sobre cirugía preventiva incluyen a mujeres de alto riesgo de cáncer familiar, no todos se ciñen exclusivamente a mujeres con mutaciones en los genes BRCA. De hecho, en 4 de ellos (Moller 02, Laframboise 03, Meeuwissen 05 y Olivier 04), las mujeres con este tipo de mutación sólo eran una parte de la población estudiada. Se han incluido en esta revisión porque aportan alguna información desagregada para ellas, que permite comparar los resultados de la cirugía ginecológica frente a la opción no quirúrgica en la población

de interés. Sin embargo, dicha información no ha sido suficiente para hacer una evaluación crítica de estos 4 estudios.

2.1.2 Población de estudio

❖ Tamaño muestral

Los datos sobre el tamaño muestral de los estudios de cohortes que evalúan intervenciones quirúrgicas preventivas en mujeres con mutaciones BRCA se describen en la tabla 11.

Los dos estudios sobre mastectomía bilateral profiláctica, incluyen un total de 178 mujeres en los grupos intervención y 441 en los grupos control. El único estudio sobre mastectomía contralateral profiláctica incluye un total de 79 mujeres en el grupo intervención y 69 en el grupo control.

Los 6 estudios que comparan la cirugía ginecológica profiláctica con la vigilancia incluyen un total de 479 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 en el grupo intervención y 411 en el grupo control. De los dos artículos derivados de un mismo estudio (Rebbeck 99, Rebbeck 02), sólo se ha contabilizado la población del artículo más reciente y que, por lo tanto, aporta información de una población mayor (Rebbeck 02).

El estudio que compara la efectividad de dos técnicas quirúrgicas entre sí (Olivier 04), incluye un total de 29 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 sometidas a una OBP y 65 a una SOBP.

Tabla 11. Tamaño muestral de los estudios de cohortes que evalúan intervenciones quirúrgicas preventivas en mujeres con mutaciones BRCA

Referencia	Intervenciones evaluadas	Población (n)	
		Grupo intervención	Grupo control
Meijers 01	MBP vs Vigilancia	76	63
Rebbeck 04		102	378
van Sprundel 05	MCP vs Vigilancia	79	69
Rebbeck 99	OBP vs Vigilancia	43	79
Rebbeck 02		259	242
Moller 02		21	15
Laframboise 02		15	16
Kauff 02	SOBP vs Vigilancia	98	72
Meeuwissen 05		86	66
Olivier 04	OBP vs SOBP	29	65

MBP: mastectomía bilateral profiláctica; MCP: mastectomía contralateral profiláctica; OBP: ooforectomía bilateral profiláctica; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica.

❖ Características de la población de estudio

Las participantes en todos los estudios, tanto del grupo intervención como control, fueron captadas a través de instituciones que investigan y/o siguen a mujeres que presentan un riesgo más elevado que la población general de padecer cáncer de mama y ginecológico, basándose principalmente en los antecedentes oncológicos familiares.

Las características de los grupos de comparación en los estudios seleccionados sobre mastectomía y cirugía ginecológica profiláctica se describen en las tablas 12 y 13. Como puede observarse, los resultados sobre la efectividad de la cirugía profiláctica son aplicables a mujeres pertenecientes a familias de alto riesgo de Europa y EEUU, portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2 y mayores de 21 años.

Existen dos aspectos fundamentales a tener en cuenta a la hora de extrapolar resultados: los antecedentes personales oncológicos* y la coexistencia de otro tipo

* Con respecto a los antecedentes personales oncológicos, haber sido diagnosticada de un cáncer vinculado a mutaciones BRCA significa que la penetrancia del gen en esa mujer es máxima y, por lo tanto, su riesgo puede ser diferente al de otras mujeres portadoras de mutaciones BRCA en las que no se ha manifestado la enfermedad. Por otra parte, el riesgo de cáncer ginecológico es mayor entre las mujeres con antecedentes previos de cáncer de mama⁽⁴⁶⁾.

de cirugía profiláctica** directamente relacionada con el desenlace que se está evaluando entre las mujeres de la población de estudio. Como puede observarse en las tablas 12 y 13, los estudios tratan de forma diferente estos dos aspectos al seleccionar las poblaciones. La valoración ideal de la efectividad preventiva de la MBP (en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama ni ovario y sin ooforectomía previa) sólo puede hacerse en los análisis 2 y 4 de Rebbeck 04. La evaluación ideal de la efectividad preventiva de la cirugía ginecológica (en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama ni ovario y sin MBP previa) puede hacerse en los estudios Rebbeck 99 y análisis 2 de Rebbeck 02.

Por último, hay que aclarar que los estudios que incluyen varios análisis parten de una muestra inicial, a la que se van aplicando criterios de selección más estrictos para obtener subgrupos de la misma, en cada uno de los cuales se analiza la efectividad de la cirugía.

Como se ha comentado anteriormente, hay dos estudios sobre mastectomía profiláctica que incluyen varios análisis (Rebbeck 04 y van Sprundel 05). En el estudio de Rebbeck 04 las mujeres de los análisis 1 y 2 se diferenciaban de las de los análisis 3 y 4 en los centros médicos donde se sometieron a la MBP (mayor número de centros en los análisis 1 y 2). Los análisis 1 y 3 incluyeron mujeres con y sin ovarios, mientras que en los análisis 2 y 4 se excluyeron las mujeres ooforectomizadas. En el estudio de van Sprundel 05, las diferencias entre las poblaciones evaluadas en los dos análisis radica en el momento en el que se inicia el seguimiento: diagnóstico del primer cáncer (análisis 1) y conocimiento del resultado de la prueba genética o fecha de la MCP (análisis 2).

En el caso de la cirugía ginecológica, las mujeres del estudio de Rebbeck 99 están incluidas en el artículo de Rebbeck 02. El primero incluyó sólo a mujeres con mutaciones BRCA 1 de una serie de centros de EEUU, mientras que el segundo incorporó además a otras mujeres, con mutaciones BRCA 1 y BRCA 2, localizadas en los mismos centros y en otros 6 de características similares ubicados en EEUU y Europa. Por otra parte, tanto en el estudio Rebbeck 02 como en el de Kauff 02, ambos sobre cirugía ginecológica, se hicieron dos análisis: en el análisis 1, la

** En relación con la coexistencia de otro tipo de cirugía profiláctica, cabe destacar que la ooforectomía provoca una ausencia de estímulo estrogénico, hecho que por sí solo puede influir en el desenlace final. Por ello, incluir a mujeres sometidas a una ooforectomía puede modificar los resultados obtenidos mediante la mastectomía profiláctica en cuanto a incidencia y mortalidad por cáncer de mama.

población estaba compuesta por mujeres con y sin MBP, mientras que en el análisis 2 se excluyeron las mujeres con MBP.

Tabla 12. Criterios de selección de los grupos de comparación en los estudios seleccionados sobre mastectomía profiláctica

	Meijers 01	Rebbeck 04				van Sprundel 05	
VARIABLES		Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3	Análisis 4	Análisis 1	Análisis 2
Edad	>25 años ¹	≥21 años ² GC y GI apareados por edad (±5 años)				>25 años	
Mutación BRCA	BRCA 1/2	BRCA 1/2 GC y GI apareados por tipo de mutación BRCA				BRCA 1/2	
Ooforectomía bilateral	#	#	No ooforectomía	#	No ooforectomía	#	
Antecedentes personales oncológicos	No cáncer de mama invasivo	No cáncer mama No cáncer ovario				Cáncer mama invasivo unilateral (estadio I-IIIa)	
Centro/s de captación de las mujeres	Daniel den Hoed Cancer Center (Países Bajos)	Creighton University, The Dana-Farber Cancer Institute, The Fox Chase Cancer Center, Georgetown University, University of Chicago, University of Pennsylvania, University of Utah, the Netherlands Cancer Institute, St. Mary's Hospital, Women's College Hospital and Yale University (EEUU y Europa)				The Neetherlands Cancer Institute y Leiden University Medical Center (Países Bajos)	
Centro/s de realización de la cirugía preventiva	Daniel den Hoed Cancer Center (Países Bajos)	Centros médicos participantes o en cualquier otra institución		Exclusivamente en los centros médicos participantes		The Neetherlands Cancer Institute y Leiden University Medical Center (Países Bajos)	
		GC y GI apareados por centro médico					
Secuencia test-incorporación a GI o GC	#	#				#	Test/MCP-incorporación GI o GC

¹Se incluían mujeres <25 años con antecedentes familiares de cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años.

²Datos obtenidos de la página web del proyecto Rebbeck 04 (<http://www.cceb.upenn.edu/prose/faq.html>) para completar la información incluida en el artículo.

GI: Grupo Intervención; GC: Grupo Control.

No se utiliza como criterio de selección o no se aportan datos al respecto.

Tabla 13. Criterios de selección de los grupos de comparación en los estudios sobre cirugía ginecológica profiláctica

VARIABLES	Rebbeck 99	Rebbeck 02		Kauff 02		Meeuwissen 05	Moller 02	Laframboise 02	Olivier 04
		Análisis1	Análisis 2	Análisis 1	Análisis 2				
Edad	GC y GI apareados por edad (± 5 años)		≥ 35 años		$\geq 30^{***}$	#	#	#	
Mutación BRCA	BRCA 1	BRCA 1/2 GC y GI apareados por tipo de mutación BRCA		BRCA 1/2		BRCA ½	BRCA 1	BRCA 1/2	BRCA 1/2
MBP	No MBP	#	No MBP	#	No MBP	#	#	#	#
Antecedentes personales oncológicos	No cáncer mama No cáncer ovario	No cáncer ovario	No cáncer mama No cáncer ovario	No cáncer ginecológico		No cáncer ovario	No cáncer ovario	#	No cáncer ovario
Centro/s participantes	Creighton University, the Dana-Farber Cancer Institute, the Fox Chase Cancer Center, the University of Pennsylvania, and the University of Utah (EEUU) GC y GI apareados por centro médico	Creighton University, The Dana-Farber Cancer Institute, The Fox Chase Cancer Center, Georgetown University, University of Chicago, University of Pennsylvania, University of Utah, the Netherlands Cancer Institute, St. Mary's Hospital, Women's College Hospital, and Yale University (EEUU y Europa)		Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (EEUU)		Róterdam Family Cancer Clinic (Países Bajos)	11 centros de genética clínica europeos (Noruega, Escocia, Inglaterra y Holanda)	Familial Ovarian Cancer Center (Canadá)	Antoni van Leeuwenhoek Hospital (Países Bajos)
Secuencia test-incorporación a GI o GC	#		Test-incorporación a GI o GC		#	#	#	#	

MBP: mastectomía bilateral profiláctica; GI: grupo intervención; GC: grupo control.
No se utiliza como criterio de selección o no se aportan datos al respecto.

2.2 VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS

Los aspectos metodológicos para valorar la calidad de los estudios se recogen de forma resumida en el Anexo IV. Como ya se ha comentado anteriormente, debido a la falta de información, no pudo evaluarse la calidad de aquellos estudios de los cuales sólo se seleccionaron resultados parciales, los referentes a los subgrupos de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 (Meeuwissen 05, Moller 02, Laframboise 02, Olivier 04). A continuación se describen los aspectos más destacables de los estudios de cohorte en que se pudo valorar la calidad metodológica (los 3 sobre mastectomía profiláctica y 3 de los 7 sobre cirugía ginecológica).

❖ Diseño

Todos los estudios que evalúan la cirugía profiláctica son estudios de cohortes.

En los 2 estudios sobre MBP, el seguimiento de las cohortes fue prospectivo durante parte del período de estudio (Meijers 01, Rebbeck 04 –Análisis1 y Análisis 2-) o en su totalidad (Rebbeck 04 –Análisis 3 y Análisis 4-). En el trabajo sobre MCP el seguimiento fue retrospectivo (van Sprundel 05).

En cuanto a los estudios sobre cirugía ginecológica profiláctica, el seguimiento de las cohortes fue retrospectivo en el de Rebbeck (tanto en la publicación de Rebbeck 99 como de Rebbeck 02), y prospectivo en el de Kauff 02.

❖ Composición de los grupos de comparación

Los criterios de selección establecidos explícitamente por los autores para la inclusión y exclusión de mujeres fueron similares en los grupos intervención y control en todos los trabajos evaluados. Sin embargo, existen diversos factores no tenidos en cuenta durante el proceso de selección en la mayoría de los estudios evaluados y que han contribuido a una distribución heterogénea del riesgo entre los grupos de comparación. Estos factores o circunstancias y sus posibles consecuencias se exponen a continuación.

Inclusión en el grupo control tras haber desarrollado un cáncer

En la mayoría de los estudios de cohortes sobre intervenciones quirúrgicas no queda claro que se haya evitado este sesgo de selección. El origen del sesgo estaría en que algunas mujeres se pueden incluir en el estudio después de haber desarrollado el resultado de interés (cáncer), siendo directamente adjudicadas al grupo control, al no poder tener ya una cirugía con carácter preventivo. Esto hace que la incidencia de cáncer de mama esté sobrestimada en el grupo control respecto al grupo de cirugía profiláctica.

En algunos de los estudios, existen dos momentos posibles para incluir a las mujeres en los mismos. Por una parte, la mayoría de las mujeres se incluyen tras realizarse la prueba genética, tener un resultado positivo (mutación) y tomar la decisión de someterse o no a una intervención quirúrgica preventiva. Según esta decisión, pasarían a formar parte del grupo de intervención (GI) o del grupo control (GC). Por otra parte, cabe la posibilidad de que algunas mujeres atendidas en los mismos centros sanitarios en que se llevan a cabo estos estudios, puedan realizarse la prueba genética después de haber desarrollado un cáncer. Cuando el resultado de la prueba es positivo, pueden pasar en ese momento a formar parte del estudio, siendo incluidas en el grupo control. Este es el origen de este sesgo de selección, que sobrestimaría los efectos de la cirugía preventiva.

Esto parece ocurrir en el estudio de Meijers 01, ya que la mitad de los cánceres contabilizados en el grupo control (4 de 8) correspondían a mujeres donde se verificó el criterio de inclusión de tener una mutación BRCA después del diagnóstico de cáncer.

En los diversos artículos del estudio de Rebbeck et al (Rebbeck 99, Rebbeck 02, Rebbeck 04) sobre MBP y cirugía ginecológica, no queda claro si se incurre en este mismo tipo de sesgo. De hecho, con la información aportada no puede descartarse que se hayan incluido mujeres con la mutación detectada tras el diagnóstico de cáncer.

El estudio de Kauff 02, sobre cirugía ginecológica, deja claro que los antecedentes de cáncer de ovario fueron un criterio de exclusión, y aporta bastante información sobre la prospectividad del estudio y la secuencia

temporal entre la realización de la prueba genética, la inclusión en el estudio y el posterior seguimiento para detectar la aparición del desenlace de interés. Con ello, parece descartada la posibilidad de este sesgo de selección.

En el estudio de van Sprundel 05 sobre MCP se realizan dos análisis: uno con toda la población y otro con un subgrupo de mujeres. En el primero (análisis 1) queda claro que se incurre en el sesgo de selección y en el segundo (análisis 2) que éste se puede descartar. De hecho, en este segundo análisis se excluyen aquellas mujeres que desarrollaron un cáncer contralateral antes de someterse a la prueba genética.

Experiencia de exposición

Los estudios establecen diferentes criterios para el inicio del seguimiento dependiendo del grupo de comparación al que pertenezcan las mujeres. Así, comenzará el seguimiento desde la fecha de la intervención preventiva para las mujeres de los grupos intervención y desde la fecha de inicio de los controles periódicos para las mujeres que deciden no someterse a una cirugía de reducción de riesgo. El hecho de excluir el tiempo de seguimiento mediante revisiones periódicas que descartaron la enfermedad entre las mujeres del GI previamente a la fecha de cirugía preventiva puede hacer que se sobreestime la incidencia de cáncer en el grupo control*.

Sólo uno de los estudios sobre MP (Meijers 01) recoge el incremento en el número total de mujeres-año de vigilancia cuando se contabiliza el tiempo que transcurre hasta la fecha de la cirugía en el GI.

En el análisis 1 de dos estudios sobre cirugía ginecológica (Rebbeck 02, Kauff 02) se estimó la reducción de riesgo de la intervención evaluada contabilizando el tiempo de seguimiento desde distintos puntos de partida; por un lado desde la fecha de la cirugía preventiva y por otro, desde la fecha de realización de la prueba genética, en ambas situaciones hasta el diagnóstico de cáncer o la aparición de algún motivo de censura.

* Esas mujeres del GI, en el período antes de la cirugía, deberían contabilizarse como GC.

Cánceres detectados en las piezas quirúrgicas

En las piezas quirúrgicas de la cirugía preventiva se diagnostican cánceres indetectables por otras técnicas. El hecho de no contabilizar estos cánceres en el análisis estadístico final o la exclusión de dichas mujeres del estudio puede sobreestimar los efectos preventivos de la cirugía.

Dos estudios sobre MP aportan información al respecto; en uno de ellos (Meijers 01) se detectó un carcinoma lobular in situ en la MBP de una mujer, que no fue contabilizado en el análisis final; en el otro estudio (van Sprundel 05) se excluyeron 4 mujeres del GI en las que se detectaron 3 carcinomas in situ más 1 invasor en el examen de la pieza quirúrgica de la MCP.

Por otra parte, dos de los tres estudios evaluados sobre cirugía ginecológica también aportan datos al respecto; en uno sobre OBP (Rebbeck 02) se detectaron 6 cánceres de ovario en estadio I en las piezas quirúrgicas, que no fueron contabilizados en el análisis final; en el otro, sobre SOBP (Kauff 02), se excluyeron del estudio 3 mujeres a las que se diagnosticaron 2 cánceres de ovario y uno de trompa en estadio precoz durante el examen anatomopatológico.

Autoselección

Los estudios que evalúan tanto la MP como la cirugía ginecológica incluyen grupos de comparación autoseleccionados. El número y el tipo de cánceres diagnosticados en una familia, así como las características individuales de cada mujer, pueden condicionar las recomendaciones de los sanitarios y la decisión final de las mujeres, influyendo en los resultados finales.

Existen pocos trabajos que tengan en cuenta los antecedentes oncológicos familiares. Sólo en un estudio sobre MP (van Sprundel 05) se especifica que las mujeres del GI tenían una historia familiar de cáncer más severa que las del GC. Por el contrario, en un estudio sobre SOBP (Kauff 02) el número medio de familiares con cáncer entre las mujeres del GI fue ligeramente inferior a las del GC (1,64 vs 1,86).

❖ Comparabilidad de los grupos

La comparabilidad de los grupos en función de las variables evaluadas en los artículos seleccionados sobre mastectomía y cirugía ginecológica profiláctica se describen con detalle en los Anexos V y VI. Se detectaron diferencias en la mayoría de las variables de las que se aporta información. Este hecho puede influir sobre o infraestimando los resultados finales si no se controla adecuadamente en el análisis estadístico.

Comparabilidad de los grupos en los estudios sobre mastectomía profiláctica

En los estudios que evalúan la MP, se detectaron las siguientes diferencias entre los grupos de comparación:

a.- Variables sociodemográficas:

- Edad de las mujeres: las mujeres del GC fueron mayores que las del GI en 5 análisis y esta diferencia fue estadísticamente significativa en 3 de ellos (Rebbeck 04 –análisis 1 y 2-, van Sprundel 05 –análisis 1-).

b.- Variables clínicas:

- Porcentaje de mutación BRCA: el porcentaje de mutación BRCA 1 fue menor y, por lo tanto, el de BRCA 2 fue mayor entre las mujeres del GI que entre las del GC en todos los análisis evaluados.
- Edad de la menarquia: Fue mayor entre las mujeres del GI en todos los análisis del estudio Rebbeck 04, único trabajo que ofrece esta información.
- Paridad: Fue mayor entre las mujeres del GI en todos los análisis del estudio Rebbeck 04, único trabajo que ofrece esta información.
- Consumo de terapia hormonal: Fue mayor entre las mujeres del GI en todos los análisis del estudio Rebbeck 04, único trabajo que ofrece esta información. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los análisis 1 y 3.
- Cirugías profilácticas: El porcentaje de mastectomías unilaterales fue significativamente superior en el GI en el único estudio en el que procedía evaluar esta variable (van Sprundel 05). El porcentaje de ooforectomías fue superior entre las mujeres del GI en los 4 análisis sobre MBP que no excluían a las mujeres ooforectomizadas al inicio del seguimiento (Meijers

01, Rebbeck 04 –análisis 1 y 3-, van Sprundel 05). En 3 de ellos, se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

- Antecedentes personales oncológicos: Fue mayor entre las mujeres del GC en los dos estudios que ofrecen información al respecto (Meijers 01, van Sprundel 05).
- Aspectos relacionados con el primer cáncer diagnosticado (sólo valorable en el estudio que evalúa la efectividad de la MCP en mujeres con antecedentes de cáncer de mama –van Sprundel 05-): El tipo de morfología agresiva (cánceres ductales) y el porcentaje de cánceres tratados con quimioterapia fue superior entre las mujeres del GI. Por otra parte, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del primer cáncer y el inicio del seguimiento fue mayor entre las mujeres del GC. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

En la tabla 14 se detallan las variables en las que se han detectado diferencias entre los grupos de comparación, la mayor o menor proporción de las mismas en cada grupo de comparación, el potencial efecto sobre los resultados finales y los estudios donde se localizaron dichas diferencias.

Tabla 14. Potencial efecto sobre los resultados finales de las diferencias detectadas entre los grupos de comparación en los estudios sobre mastectomía profiláctica

	SOBRESTIMAR LA EFECTIVIDAD DE LA CIRUGÍA	Estudios	INFRAESTIMAR LA EFECTIVIDAD DE LA CIRUGÍA	Estudios
GI > GC	Paridad	Rebbeck 04-A_1 Rebbeck 04-A_2 Rebbeck 04-A_3 Rebbeck 04-A_4	Edad de la menarquia	Rebbeck 04-A_1 (DES) Rebbeck 04-A_2 (DES) Rebbeck 04-A_3 (DES) Rebbeck 04-A_4 (DES)
	Mastectomías unilaterales	van Sprundel 05 (DES)	Cánceres con morfología agresiva (ductales)	van Sprundel 05 (DES)
	Ooforectomías profilácticas	Meijers 01 (DES) Rebbeck 04-A_1 (DES) Rebbeck 04-A_3 (DES) van Sprundel 05 (DES)		
	Tratamiento quimioterápico	van Sprundel 05 (DES)		
	Porcentaje BRCA 2	Meijers 01 Rebbeck 04-A_1 Rebbeck 04-A_2 Rebbeck 04-A_3 Rebbeck 04-A_4 van Sprundel 05		
GI < GC	Edad de las mujeres	Meijers 01 Rebbeck 04-A_1 (DES) Rebbeck 04-A_2 (DES) Rebbeck 04-A_4 (DES) van Sprundel 05 (DES)	Consumo de terapia hormonal	Rebbeck 04-A_1 (DES) Rebbeck 04-A_2 (DES) Rebbeck 04-A_3 (DES) Rebbeck 04-A_4 (DES)
	Porcentaje BRCA 1	Meijers 01 Rebbeck 04-A_1 Rebbeck 04-A_2 Rebbeck 04-A_3 Rebbeck 04-A_4 van Sprundel 05		
	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico del primer cáncer y el inicio del seguimiento	van Sprundel 05 (DES)		

GI: Grupo intervención; GC: Grupo control; DES: Diferencias estadísticamente significativas.

Como puede observarse en la tabla 14, la mayoría de las diferencias entre los grupos intervención y control tendrían un efecto de sobreestimación de la efectividad de la mastectomía profiláctica:

- Meijers 01: diferencias en 4 variables que sobrestimarían el efecto de la MBP y en ninguna que lo infraestime.

- Rebbeck 04 –análisis 1-: diferencias en 5 variables que sobrestimarían el efecto de la MBP y en 2 que lo infraestimarían.
- Rebbeck 04 –análisis 2, 3 y 4-: diferencias en 4 variables que sobrestimarían el efecto de la MBP y en 2 que lo infraestimarían.
- van Sprundel 05: diferencias en 7 variables que sobrestimarían el efecto de la MCP y en 2 que lo infraestimarían.

Comparabilidad de los grupos en los estudios sobre cirugía ginecológica profiláctica

En los estudios que evalúan la cirugía ginecológica, se detectaron las siguientes diferencias entre los grupos de comparación:

a.- Variables sociodemográficas:

- Edad de las mujeres: las mujeres del GI fueron mayores que las del GC en 4 análisis (Rebbeck 99, Rebbeck 02 –análisis 1 y 2-, Kauff 02 –análisis 1-).

b.- Variables clínicas:

- Porcentaje de mutación BRCA: el porcentaje de mutación BRCA 1 fue mayor y, por lo tanto, el de BRCA 2 fue menor entre las mujeres del GI en 1 análisis (Rebbeck 02 –análisis 1-), y al contrario en 2 análisis (Rebbeck 02 –análisis 2-, Kauff 02 –análisis 1-).
- Paridad: Fue mayor entre las mujeres del GI en todos los análisis que ofrecen esta información (Rebbeck 99, Rebbeck 02 –análisis 1-).
- Consumo de terapia hormonal: Fue mayor entre las mujeres del GI en 4 análisis (Rebbeck 99, Rebbeck 02 –análisis 1 y 2-, Kauff 02). En 3 de ellos las diferencias fueron estadísticamente significativas.
- Antecedentes personales oncológicos: Fue mayor entre las mujeres del GI en el único estudio que ofrece información al respecto (Kauff 02).

En la tabla 15 se detallan las variables en las que se han detectado diferencias entre los grupos de comparación, la mayor o menor proporción de las mismas en cada grupo de comparación, el potencial efecto sobre los resultados finales y los estudios donde se localizaron dichas diferencias.

Tabla 15. Potencial efecto sobre los resultados finales de las diferencias detectadas entre los grupos de comparación en los estudios sobre cirugía ginecológica

	SOBRESTIMAR LA EFECTIVIDAD DE LA CIRUGÍA	Estudios	INFRAESTIMAR LA EFECTIVIDAD DE LA CIRUGÍA	Estudios
GI > GC	Paridad	Rebbeck 99 Rebbeck 02-A_1	Edad de las mujeres	Rebbeck 99 Rebbeck 02-A_1 Rebbeck 02-A_2 Kauff 02-A_1
	Porcentaje BRCA 2	Rebbeck 02-A_2 Kauff 02-A_1	Porcentaje BRCA 1	Rebbeck 02-A_1
			Antecedentes personales oncológicos	Kauff 02-A_1
GI < GC	Porcentaje BRCA 1	Rebbeck 02-A_2 Kauff 02-A_1	Porcentaje BRCA 2	Rebbeck 02-A_1
			Consumo de terapia hormonal	Rebbeck 99 (DES) Rebbeck 02-A_1 (DES) Rebbeck 02-A_2 (DES) Kauff 02-A_1

GI: Grupo intervención; GC: Grupo control; DES: Diferencias estadísticamente significativas.

Como puede observarse en la tabla 15, la mayoría de las diferencias entre los grupos intervención y control tendrían un efecto de infraestimación de la efectividad de la cirugía ginecológica, al contrario que ocurre en los estudios sobre MP:

- Rebbeck 99: diferencias en 1 variable que sobrestimaría el efecto de la cirugía ginecológica y en 2 que lo infraestimarían.
- Rebbeck 02 –análisis 1-: diferencias en 1 variable que sobrestimaría el efecto de la cirugía ginecológica y en 4 que lo infraestimarían.
- Rebbeck 02 –análisis 2-: diferencias en 2 variables que sobrestimarían el efecto de la cirugía ginecológica y en 2 que lo infraestimarían.
- Kauff 02: diferencias en 2 variables que sobrestimarían el efecto de la cirugía ginecológica y en 3 que lo infraestimarían.

Por último, en ninguno de los estudios sobre MP ni sobre cirugía ginecológica, se aportan datos sobre otras variables de interés, tales como nivel socioeconómico, estilos de vida, raza/etnia, riesgo individual basado en el diagnóstico de imágenes radiológicas y/o lesiones histológicas precursoras de malignidad, exposición a determinados factores ambientales, etc.

❖ Ajuste/ estratificación por posibles variables confusoras

Aunque el total de los estudios evaluados sobre cirugía profiláctica indican que se llevó a cabo un análisis estadístico multivariante, en la obtención de los resultados finales no siempre se controla por el total de posibles factores de confusión, es decir, no siempre se incluyen en el modelo al menos las variables en las que se habían detectado diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante.

En 2 de los 3 estudios sobre MP, sí se controló por los posibles factores de confusión (Meijers 01, van Sprundel 05). En dos análisis del tercer estudio sobre esta cirugía de reducción de riesgo (Rebbeck 04 –análisis 1 y 3-), sólo se controló por alguna de las variables en las que se habían detectado diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante. En los análisis 2 y 4 del mismo trabajo (Rebbeck 04) no se ajustó por ninguna variable y, por lo tanto, la posibilidad de confusión es alta.

Sólo 1 de los 3 estudios evaluados sobre cirugía ginecológica (Rebbeck 99), ajusta por la variable en la que, según los autores, se había detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación en el análisis bivariante y estratifica por otras variables de interés para el estudio. Kauff 02 no especifica las variables de ajuste en el análisis multivariante y por lo tanto, se desconoce si se llevó a cabo un control conjunto de todos los posibles factores de confusión. Por último, en el estudio Rebbeck 02 no se ajusta por ninguna variable para la obtención de los resultados finales. Por lo tanto, en este caso, la posibilidad de confusión es alta.

❖ Clasificación de la población

- **Por desenlace**

La información sobre el diagnóstico del cáncer de mama o ginecológico y la mortalidad por cualquier causa se obtiene o se confirma con fuentes de datos fiables, historias clínicas o informes de anatomía patológica en todos los estudios. Por otra parte, el método de diagnóstico para el cáncer de mama y ginecológico es fiable y el esfuerzo para la detección de la enfermedad es similar para ambos

grupos de comparación en los trabajos que lo especifican (Meijers 01, van Sprundel 05, Kauff 02).

- Por exposición

La información sobre la cirugía preventiva se localizó o contrastó con fuentes de información objetivas (historias clínicas, informes de anatomía patológica) en tres estudios (Meijers 01, van Sprundel 05, Kauff 02).

Con estos datos, la posibilidad de sesgo de mala clasificación por desenlace o por exposición parece mínima.

❖ Pérdidas durante el seguimiento

En los estudios sobre MP, dos trabajos no aportan información sobre las pérdidas (Rebbeck 04, van Sprundel 05). En el tercero (Meijers 01) la posibilidad de un sesgo de desgaste es baja, ya que existen pocas pérdidas y se describen las razones de las mismas (Meijers 01).

En los estudios sobre cirugía ginecológica, todos los trabajos describen la existencia de pérdidas. En un caso, las pérdidas son mínimas y se describen las razones de las mismas (Kauff 02); sin embargo, en los otros dos estudios la situación es diferente. Aproximadamente la mitad de las mujeres en los trabajos Rebbeck 99 y Rebbeck 02 fueron seguidas menos de 5 años. En cuanto a las razones de este hecho se incluye el diagnóstico de cáncer de mama como resultado final o la censura de las participantes tras el diagnóstico de cáncer de ovario o peritoneo, el hecho de someterse a una MBP, fallecer, perderse en el seguimiento o la fecha de la última visita en la clínica. Al final del estudio se detectaron diferencias en el porcentaje de mujeres censuradas entre los grupos de intervención y control: Rebbeck 99: 76,7% en GI vs 62% en GC; Rebbeck 02 – análisis 1-: 71,4% en GI vs 52,4% en GC; Rebbeck 02 –análisis 2-: 78,8% en GI vs 45,1% en GC. En los dos análisis del estudio Rebbeck 02, las diferencias fueron estadísticamente significativas. No se aportan datos desagregados sobre las razones de las pérdidas. En ninguno de los estudios se realiza un análisis por intención de tratar. Según estos datos, la posibilidad de un sesgo de desgaste en estos dos trabajos es alta.

❖ Conflictos de interés

En ninguno de los estudios los autores aportaron información sobre posibles conflictos de interés.

2.3 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Los resultados que se muestran a continuación se obtienen de los 10 estudios de cohortes sobre cirugía preventiva (los 6 evaluados y los 4 que no pudieron evaluarse).

En las piezas quirúrgicas de las mastectomías profilácticas se detectó 1 carcinoma in situ (Meijers 01) y 3 carcinomas in situ más 1 invasor (van Sprundel 05). En las piezas quirúrgicas de las cirugías ginecológicas profilácticas se detectaron 10 cánceres de ovario (Rebbeck 02: 6; Olivier 04: 2; Kauff 02: 2), 4 cánceres de trompa (Meeuwisen 05: 1; Olivier 04: 2; Kauff 02: 1) y 1 de ovario/trompas (Olivier 04). Como ya se ha comentado en el apartado anterior, estos cánceres no fueron contabilizados en el análisis estadístico final.

2.3.1 Incidencia de cáncer de mama y ginecológico

2.3.1.1 Incidencia de cáncer de mama

Dos estudios evalúan la efectividad de la MBP frente a la vigilancia en términos de reducción de la incidencia del cáncer de mama en 619 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (Meijers 01, Rebbeck 04). Los dos estudios detectaron, en todos los análisis, una reducción significativa en la incidencia de dicha enfermedad entre las mujeres del grupo intervención frente a las del grupo control. El período de seguimiento osciló entre 3 y 7 años (Tabla 16). Los riesgos relativos en ambos trabajos fueron cercanos a cero y muy similares.

Un estudio evalúa la efectividad de la MCP frente a la vigilancia en términos de reducción de la incidencia del cáncer de mama contralateral en 148 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (van Sprundel 05). Este trabajo detectó, en sus dos análisis, una reducción significativa en la incidencia del cáncer

de mama contralateral entre las mujeres del grupo intervención frente a las del grupo control. El periodo de seguimiento osciló entre 3 y 10 años. Los riesgos relativos en ambos análisis fueron cercanos a cero (Tabla 16).

Dos estudios (Rebbeck y Moller 02) evalúan la efectividad de la OBP frente a vigilancia en términos de reducción de la incidencia del cáncer de mama en 277 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA. Uno de ellos presenta sus resultados en 2 publicaciones (Rebbeck 99 y Rebbeck 02–Análisis 2), de las que sólo se tendrá en cuenta la más reciente, ya que incluye un mayor número de mujeres y tiempo de seguimiento. Los dos estudios detectaron una reducción en la incidencia de cáncer de mama asociada a la OBP, si bien tanto la magnitud del efecto como algunas características clave (tamaño muestral, seguimiento, etc) fueron diferentes entre ambos. Así, el estudio de Rebbeck-Análisis 2 encontró un riesgo relativo de 0,47 en 241 mujeres seguidas en torno a 11 años; mientras que el de Moller 02 halló un riesgo relativo de 0,10 en 36 mujeres seguidas durante 3 años.

En el estudio de Rebbeck 99 se realizaron varios análisis estratificando por distintas variables (paridad, consumo de terapia hormonal, cirugía profiláctica previa a los 50 años -supuestamente mujeres premenopáusicas- y tiempo de seguimiento tras la cirugía profiláctica). En todos los estratos se mantuvo el efecto protector de la cirugía ginecológica en términos de reducción de la incidencia de cáncer de mama, salvo en las mujeres que se sometieron a la cirugía después de los 50 años – supuestamente postmenopáusicas en su mayoría- (*Hazard ratio* (HR): 0,93; IC95%: 0,22-3,92). El efecto se redujo en los 5 primeros años de seguimiento en las mujeres operadas antes de los 50 años (HR:0,60; IC95%:0,39-0,93) y se incrementó con el tiempo de seguimiento y con el no consumo de terapia hormonal. La mayor reducción de riesgo la experimentaron las mujeres que habían parido y tras un período de seguimiento entre 5 y 10 años (HR:0,27; IC95%:0,08-0,91). Al excluir del análisis a las mujeres consumidoras de terapia hormonal y aquellas en las que no había información al respecto, el efecto protector de la OBP aumentó (HR:0,42; IC95%:0,22-0,81).

La efectividad de la SOBP frente a vigilancia en términos de reducción de la incidencia del cáncer de mama sólo se valoró en el estudio de Kauff 02-Análisis 2, que incluyó a 131 mujeres con mutaciones en los genes BRCA y las siguió durante

algo menos de un año. El efecto protector encontrado (riesgo relativo de 0,32) no alcanzó significación estadística.

Tabla 16. Resultados sobre incidencia de cáncer de mama en los artículos evaluados

Referencia	Intervenciones evaluadas	Población (n)		Seguimiento		Cánceres incidentes (No se contabilizan los cánceres detectados en las piezas quirúrgicas)			
		GI	GC	GI	GC	GI	GC	Hazard ratio (IC 95%)	VARIABLES DE AJUSTE
Meijers 01	Mastectomía Bilateral Profiláctica vs Vigilancia	76	63	2.9 años	3.0 años	0	8	0	Menopausia
Rebbeck 04_A1		102	378	5,4 años	7,5 años	2	184	0,05 (0,01-0,22)	Tiempo de exposición a hormonas ováricas
Rebbeck 04_A2		59	305	4,8 años	7,1 años	2	149	0,09 (0,02-0,38)	Ninguna
Rebbeck 04_A3		57	107	3.0 años	2.3 años	0	24	0	Tiempo de exposición a hormonas ováricas
Rebbeck 04_A4		28	69	2.9 años	2.9 años	0	19	0	Ninguna
Sprundel 05_A1	Mastectomía Contralateral Profiláctica vs Vigilancia	79	69	7,4 años	10,5 años	1	32	0,03 (0-0,19)*	Ninguna
Sprundel 05_A2		75	43	3,4 años	3,1 años	1	6	0,09 (0,01-0,78)	Ninguna
Rebbeck 99	Ooforectomía Bilateral Profiláctica vs Vigilancia	43	79	9,6 años	8,1 años	10	30	0,53 (0,33-0,84)	Edad de la menarquia**
Rebbeck 02 Análisis 2		99	142	10,7 años	11,9 años	21	60	0,47 (0,29-0,77)	Ninguna
Moller 02		21	15	3,1 años	3,1 años	1	7	0,10 (0,01-0,74)*	Ninguna
Kauff 02 Análisis 2	Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica vs Vigilancia	69	62	0,8 años	1 año	3	8	0,32 (0,08-1,20)	No se especifican

*Datos no mostrados en el artículo. Se calculan para este trabajo mediante el programa informático StatCalc.

** El efecto de la ooforectomía bilateral profiláctica sobre el cáncer de mama varía al estratificar por otras variables. Estos datos se describen en el texto.

2.3.1.2 Incidencia de cánceres ginecológicos

Dos estudios evalúan la efectividad de la OBP frente a la vigilancia en términos de reducción de la incidencia de cánceres ginecológicos en 582 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (Rebbeck 02-Análisis 1 y Laframboise 02)(Tabla 17). En el estudio de Laframboise 02, que incluía a 31 mujeres portadoras de mutaciones BRCA, no se pudo calcular el riesgo relativo porque no se diagnosticó ningún cáncer ni en GI ni en GC durante 7 años de seguimiento. En el estudio de Rebbeck 02-análisis 1, que incluyó un mayor número de mujeres (551) y un mayor tiempo de seguimiento de las cohortes (más de 8 años), se detectó una reducción significativa en la incidencia de cánceres ginecológicos en el grupo intervención (HR: 0,04; IC95%: 0,01-0,16).

Dos estudios de similar tamaño muestral y tiempo de seguimiento (en torno a 2 años) evalúan la efectividad de la SOBP frente a la vigilancia en términos de reducción de la incidencia de cánceres ginecológicos, incluyendo a 322 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (Kauff 02-Análisis 1 y Meeuwissen 05) (Tabla 17). En el estudio de Meeuwissen 05 no se pudo calcular el riesgo relativo, dado que no se diagnosticó ningún cáncer en el GC y sólo uno de peritoneo en el GI. En el estudio de Kauff 02 -análisis 1, se detectó una reducción en la incidencia del cáncer ginecológico entre los grupos intervención y control que no llegó a ser estadísticamente significativa (HR: 0,15; IC95%: 0,02-1,31).

Por último, en el único estudio que comparó la OBP con la SOBP (Olivier 04) se detectaron 3 cánceres de peritoneo entre las mujeres sometidas a una OBP y ninguno entre las sometidas a una SOBP. Sin embargo, la diferencia en el tiempo de seguimiento entre ambos grupos de comparación, no permite evaluar la efectividad de las técnicas que se comparan en cuanto a reducción de la incidencia de cáncer ginecológico (Tabla17). Por otra parte, en el grupo sometido a una SOBP se detectaron más cánceres en las piezas quirúrgicas que el grupo sometidos a una OBP (5 vs 0 -datos no mostrados en la tabla sobre cánceres incidentes-).

Tabla 17. Resultados sobre incidencia de cáncer ginecológico vinculado a mutaciones BRCA (ovario, trompa, peritoneo)

Referencia	Intervenciones evaluadas	Población (n)		Seguimiento		Cánceres incidentes (No se contabilizan los cánceres detectados en las piezas quirúrgicas)			
		GI	GC	GI	GC	GI	GC	Hazard ratio (IC95%)	Variables de ajuste
Rebbeck 02 Análisis 1	Ooforectomía Bilateral Profiláctica (OBP) vs Vigilancia	259	292	8,2 años	8,8 años	Peritoneo 2	Ovario 58	0,04 (0,01-0,16) ¹	Ninguna
Laframboise 02		15	16	5 años*	7 años	0	0	-----	-----
Kauff 02 Análisis 1	Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) vs Vigilancia	98	72	1,95 años	2,1 años	Peritoneo 1	Ovario 4 Peritoneo 1	0,15 (0,02-1,31)	No se especifican
Meeuwissen 05		86	66	2,4 años	2,6 años*	Peritoneo 1	0 ²	-----	-----
Olivier 04	OBP vs SOBP	29	65	3,4 años*	1 año	Peritoneo 3	0	-----	-----

¹Si se contabiliza el tiempo de seguimiento desde la prueba genética hasta el diagnóstico de cáncer o la censura, el HR: 0,02 (0,01-0,14).

²Se diagnosticó un cáncer secundario (metástasis cáncer de mama en el ovario).

* Datos del total de mujeres con riesgo elevado de cáncer incluidas por cada estudio en el grupo de comparación. No datos específicos en mujeres BRCA.

2.3.1.3 Incidencia de cánceres de mama y ginecológicos

En el estudio de Kauff 02 se detectaron diferencias estadísticamente significativas al combinar el resultado de incidencia de cáncer de mama con el de cáncer ginecológico. La frecuencia de este resultado compuesto entre las mujeres sometidas a una SOBP fue menor que entre las que decidieron continuar con controles periódicos. Según este estudio, la SOBP reduce en un 75% el riesgo de cáncer de mama /ginecológico vinculado a mutaciones BRCA tras una media de 22,7 meses de seguimiento (HR: 0,25; IC95%: 0,08-0,74).

2.3.1.4 Incidencia de cánceres según antecedentes personales oncológicos y de cirugías profilácticas

Dada la importancia que pueden tener en la efectividad de la cirugía, los antecedentes personales oncológicos de la población de estudio así como la existencia o no de otro tipo de cirugía preventiva directamente relacionada con el desenlace final, se mostrarán los datos de reducción relativa del riesgo del cáncer de mama y ginecológico atribuidos a cada tipo de cirugía preventiva según estas dos variables, en aquellos casos donde existe alguna información al respecto.

En los distintos análisis realizados en los dos estudios que evaluaban la MBP, se dan las siguientes reducciones relativas del riesgo de cáncer de mama atribuidas a la cirugía:

- En los análisis en que ninguna de las mujeres incluidas habían tenido una OBP: 91-100%.
- En los análisis en que algunas de las mujeres habían tenido OBP: 95-100%.

En todos estos análisis ninguna mujer o un porcentaje muy pequeño habían tenido antecedentes de cáncer ginecológico.

Los resultados obtenidos mediante la cirugía ginecológica preventiva (OBP/SOBP) en cuanto a incidencia de cáncer de mama en mujeres no sometidas a una mastectomía profiláctica, fueron diferentes en función de los antecedentes personales de cáncer de mama en la población de estudio:

- En poblaciones compuestas por mujeres sin antecedentes personales de cáncer de mama se detectó una reducción del 50% en la incidencia de cáncer de mama (primario).
- En poblaciones compuestas por mujeres con y sin antecedentes personales de cáncer de mama se detectó una reducción del 68% en la incidencia de cánceres de mama (primarios y recidivas), pero no fue estadísticamente significativa.
- En poblaciones donde todas las mujeres tenían antecedentes personales de cáncer de mama, se detectó una reducción del 90% en la incidencia de recidivas.

En el caso de la reducción de cánceres ginecológicos mediante OBP, no se pudo diferenciar la incidencia de este resultado según los antecedentes de cáncer de mama, ya que en el único análisis en el que se aportaba información al respecto, se mezclaban mujeres con y sin antecedentes (Rebbeck 02- análisis 1). Lo mismo ocurrió al valorar la efectividad de la SOBP en términos de reducción de la incidencia de cánceres ginecológicos: el único estudio que aportaba datos, no daba resultados desagregados en base a los antecedentes personales de cáncer de mama, sino que mezclaba mujeres con y sin ellos (Kauff 02-análisis 1).

2.3.2 Mortalidad por cualquier causa

Sólo uno de los dos estudios sobre MBP aporta información sobre mortalidad (Meijers 01). En este trabajo se contabilizaron 4 muertes durante 3 años de seguimiento, 1 por cáncer de mama y 3 por cáncer de ovario, todas en mujeres del GC. La escasez de muertes por cáncer de mama durante el período de estudio impide calcular la efectividad de la MBP en cuanto a reducción de la mortalidad por dicha enfermedad.

En el único estudio sobre MCP (van Sprundel 05) se contabilizaron 14 muertes durante 10 años de seguimiento, 3 en el GI (todas por cáncer de mama) y 11 en el GC (8 por cáncer de mama, 2 por cáncer de ovario y 1 por cáncer de pulmón). El análisis de supervivencia no mostró una diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de mama entre los grupos de comparación ($p=0,11$). En cuanto a la mortalidad por todas las causas, se detectó una reducción significativa en el análisis

univariante (HR: 0,26; IC95%: 0,07-0,94), pero dicha significación se perdió tras ajustar por posibles variables confusoras en el análisis multivariante (HR: 0,35; IC95%: 0,09-1,39). En este estudio, hubo un subgrupo de mujeres a las que además de la MCP se les realizó una OBP; al compararlas con las mujeres sin ninguna de las dos intervenciones quirúrgicas, se detectó una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama (HR: 0,16; IC95%: 0,04-0,61) y por todas las causas (HR: 0,12; IC95%: 0,03-0,46), tras ajustar por posibles variables confusoras.

En los estudios sobre cirugía ginecológica, sólo uno llevado a cabo en mujeres con mutaciones BRCA 1 y antecedentes personales de cáncer de mama (Moller 02), mostró un aumento significativo de la supervivencia a los 5 años entre las mujeres sometidas a una OBP frente a las que decidieron seguir con vigilancia (67% vs 44%; $p=0,01$). Estos datos se obtuvieron sin ajustar por posibles variables confusoras.

2.3.3 Otros resultados en salud

Ninguno de los trabajos sobre MP aportó datos sobre otros resultados en salud, como morbilidad física o psíquica, calidad de vida, etc.

Entre los estudios que evaluaron la cirugía ginecológica preventiva, sólo dos aportaron datos sobre morbilidad física en las mujeres estudiadas. Uno de ellos (Meeuwissen 05) especificó las complicaciones detectadas entre las mujeres con y sin mutación BRCA sometidas a una cirugía profiláctica o exploradora*, pero no aportó datos desagregados para las mujeres con mutación BRCA. En el otro (Kauff 02) sí se recogen las complicaciones en 4 de las 80 participantes portadoras de mutaciones BRCA que se sometieron a una SOBP; una infección de la herida quirúrgica, una obstrucción distal del intestino delgado por adherencias y dos perforaciones iatrogénicas, una de vejiga y otra de útero.

En cuanto a la incidencia de cánceres diferentes al de mama y ginecológico, sólo un estudio aportó alguna información (van Sprundel 05, comparación de MCP frente a vigilancia en mujeres que habían tenido un cáncer de mama unilateral);

* Cirugía llevada a cabo entre las mujeres del GC cuando se detectan anomalías en las pruebas de vigilancia con el fin de descartar la enfermedad, en este caso, un cáncer ginecológico (laparoscopias transformadas en laparotomías, hemorragias, hematomas, infecciones, etc).

especificando que se había diagnosticado un cáncer de pulmón en una mujer del GC.

2.4 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Con el fin de resumir en una única medida los resultados obtenidos a través de los diferentes estudios seleccionados sobre una misma intervención preventiva, se realizó un análisis de la heterogeneidad mediante el programa estadístico Epidat 3.1 (Anexo VII).

En los 2 estudios sobre MBP (Meijers 01, Rebbeck 04), la prueba de Dersimonian y Laird's indicó, con un nivel de confianza del 95%, que no había evidencia estadística de heterogeneidad ($p=0,5073$). Sin embargo, el gráfico de Galbraith pone de manifiesto que los estudios no son homogéneos y el gráfico de L'Abbé confirma esta hipótesis de heterogeneidad, con 2 puntos que no se alinean en torno a una recta.

En los 4 análisis que evalúan la efectividad de la cirugía ginecológica profiláctica en cuanto a reducción de la incidencia del cáncer de mama (Rebbeck 99, Rebbeck 02 –análisis 2-, Moller 02, Kauff 02 –análisis 2-), la prueba de Dersimonian y Laird's indica, con un nivel de confianza del 95%, que no hay evidencia estadística de heterogeneidad ($p=0,3562$). Al igual que en el caso anterior, la falta de heterogeneidad estadística no se puede considerar como evidencia de homogeneidad. Así, el gráfico de Galbraith sugiere cierto grado de heterogeneidad y el gráfico de L'Abbé confirma dicha hipótesis.

En los 4 análisis que evalúan la efectividad de la cirugía ginecológica profiláctica en cuanto a reducción de la incidencia del cáncer ginecológico (Rebbeck 02 –análisis 1-, Laframboise 02, Kauff 02 –análisis 1-, Meeuwissen 05), la prueba de Dersimonian y Laird's indica, con un nivel de confianza del 95%, que hay evidencia estadística de heterogeneidad ($p=0,0257$). En este caso, la falta de homogeneidad entre los estudios se confirma con los gráficos de Galbraith y de L'Abbé.

Dada la falta de homogeneidad entre los estudios seleccionados, se llevó a cabo una síntesis cualitativa de los resultados matizados por su calidad metodológica. Dichos resultados se presentan en base a la efectividad de cada estrategia de intervención preventiva evaluada (mastectomía y cirugía ginecológica) en términos

de disminución de la incidencia y/o mortalidad por cáncer de mama y/o ginecológico en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2.

2.4.1 Mastectomía profiláctica

2.4.1.1 Incidencia de cáncer de mama

- ✓ La MBP redujo la incidencia de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, la mayoría de las cuales no habían tenido antecedentes personales de cáncer ginecológico. Estos resultados fueron similares en los dos estudios en los que se basan (incluían a 619 mujeres entre ambos), oscilando los *hazards ratio* entre 0 y 0,09 (estimaciones estadísticamente significativas), a pesar de los distintos tiempos de seguimiento (entre 3 y 7 años). Hay que tener en cuenta que en 3 de los 5 análisis realizados en estos dos estudios, el porcentaje de mujeres que se habían sometido a una OBP era sustancialmente mayor en el grupo intervención que en el control, por lo que parte de los efectos podrían deberse a la OBP. Sin embargo, en los 2 análisis que excluyeron a las mujeres con OBP previa, los *hazards ratio* fueron similares (0 y 0,09) a los detectados en los 3 análisis anteriores (entre 0 y 0,05).

- ✓ El efecto de la MCP en términos de reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral en mujeres con cáncer de mama unilateral y portadoras de mutaciones en los genes BRCA, se estimó en un único estudio, que incluía a 148 mujeres. El *hazard ratio* fue de 0,09 (estimación estadísticamente significativa), en algo más de 3 años de seguimiento. Hay que tener en cuenta que un porcentaje alto de mujeres se había sometido a una OBP, siendo mayor este porcentaje en el grupo intervención que en el control, por lo que la OBP puede ser responsable de parte de las diferencias.

Los problemas metodológicos detectados en los estudios sobre MBP y MCP, principalmente el potencial sesgo de selección, podrían llevar a una sobrestimación de la efectividad de estas técnicas quirúrgicas en términos de reducción de la incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, dada la magnitud de la asociación encontrada (con *hazards ratio* cercanos a 0 en todos los análisis), no parece

probable que esta sobrestimación invalide el sentido del resultado final (efecto protector de la cirugía).

2.4.1.2 Mortalidad por cualquier causa

- ✓ Sólo hay un estudio sobre MBP que aporte datos sobre las muertes ocurridas durante el periodo de seguimiento (3 años), 4 en las 63 mujeres del grupo control (6%) y ninguna en las 76 mujeres intervenidas. Sólo una de las muertes fue por cáncer de mama.

Con la información aportada por este estudio no puede concluirse que la MBP reduzca la mortalidad por cáncer de mama. Esto se debe principalmente al pequeño número de casos y a que el periodo de seguimiento es muy corto para valorar la mortalidad por este cáncer. Además, se trataba de un estudio con diferencias importantes entre los grupos de comparación, todas las cuales tienden a sobrestimar los efectos de la MBP.

- ✓ El único estudio sobre MCP, llevado a cabo en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 y con antecedentes personales de cáncer de mama, encontró 3 muertes por cáncer de mama en las 79 mujeres intervenidas (3,7 % en 7,4 años de seguimiento) y 8 en las 69 mujeres del grupo control (11,5% en 10,5 años de seguimiento). La diferencia detectada en cuanto a supervivencia por cáncer de mama entre los grupos de comparación no fue estadísticamente significativa. Además, se contabilizaron 3 muertes más entre las mujeres del grupo control (2 por cáncer de ovario y 1 de pulmón). Sólo en el subgrupo de mujeres con MCP y ooforectomía bilateral (la mayor parte con intención preventiva) se encontró una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama y por todas las causas, frente a las que no habían tenido ninguna intervención.

Los resultados de este estudio no permiten concluir que la MCP reduzca la mortalidad por cáncer de mama, dada la falta de significación estadística, el menor tiempo de seguimiento en el grupo intervención y otros problemas metodológicos.

2.4.2 Cirugía ginecológica preventiva

2.4.2.1 Incidencia de cáncer de mama y ginecológico

- ✓ Los resultados obtenidos mediante la cirugía ginecológica preventiva en cuanto a incidencia de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA se basan en tres estudios. Estos resultados fueron diferentes en función de los antecedentes personales de cáncer de mama y el tiempo de seguimiento de cada estudio. Así, se detectaron reducciones del riesgo de cáncer de mama de alrededor del 50% (*hazard ratio* entre 0,47 y 0,53) -cáncer de mama primario durante 11 años de seguimiento en 241 mujeres sin antecedentes- y 90% (*hazard ratio* de 0,10) -recidivas de cáncer de mama durante 3 años en 36 mujeres con antecedentes-. En el estudio que mezclaba mujeres con y sin antecedentes, la reducción del riesgo de cáncer de mama (primarios y recidivas) durante un año de seguimiento en 131 mujeres fue de 68% (*hazard ratio* de 0,32), pero no alcanzó significación estadística.

En todos los estudios que evalúan los efectos de la cirugía ginecológica en términos de incidencia de cáncer de mama, se observó una reducción del riesgo de este tipo de cáncer. Entre ellos, cabe destacar uno de los estudios, por su mayor tamaño muestral y el largo periodo de seguimiento, que encontró una reducción cercana al 50%, tanto antes como después de ajustar por las diferencias entre los grupos de comparación. Es difícil conocer el efecto global del posible sesgo de selección de estos estudios, aunque las diferencias entre los grupos de comparación van más en el sentido de infraestimar la efectividad de la cirugía que en sentido contrario.

- ✓ Los efectos de la cirugía ginecológica preventiva en términos de reducción de cánceres ginecológicos se evaluaron en 4 estudios con diferentes poblaciones y tiempos de seguimiento. Estos estudios también llegaron a conclusiones distintas. Así, en uno de ellos, con pequeño tamaño muestral (31 mujeres), no se detectó ningún cáncer en un seguimiento de 5-7 años en ninguno de los grupos. Los dos estudios de mayor tamaño muestral (551 y 170 mujeres respectivamente) encontraron una reducción de la incidencia de cánceres ginecológicos del 96% (*hazard ratio* de 0,04) en 8 años y del

85% (*hazard ratio* de 0,15) en 2 años, respectivamente; aunque en este último caso no se alcanzó significación estadística. Por último, uno de los estudios (con 152 mujeres seguidas durante dos años y medio) sólo encontró un cáncer de peritoneo en el grupo que había tenido una SOBP.

Aunque sólo un estudio muestra con claridad la efectividad de la cirugía ginecológica en términos de reducción de cáncer ginecológico, hay que tener en cuenta que el sentido de la asociación es similar en los dos estudios de mayor tamaño y diseñados para este objetivo en mujeres con mutaciones en los genes BRCA*. Por otra parte, los problemas metodológicos detectados en estos dos estudios, principalmente el potencial sesgo de selección, tendían al efecto de infraestimación de la efectividad de la cirugía.

2.4.2.2 Mortalidad por cualquier causa

- ✓ Sólo hay un estudio sobre cirugía ginecológica profiláctica que aporta alguna información sobre supervivencia. En este estudio, que incluía a 36 mujeres con mutación BRCA 1 y antecedentes de cáncer de mama, se observó que a los 5 años sobrevivían el 67% de las que se habían sometido a una OBP frente al 44% de las sometidas a vigilancia. Aunque fue significativa la diferencia detectada en cuanto a supervivencia entre los grupos de comparación ($p=0,01$), no se ajustó por posibles variables confusoras.

Con la información cruda aportada por un único estudio, de pequeño tamaño muestral y del que no se ha podido valorar la comparabilidad de los grupos**, no se puede obtener una conclusión firme sobre el efecto de la cirugía ginecológica sobre la supervivencia.

* En los otros dos estudios, la población incluía a mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ginecológico, tuvieran o no mutación en los genes BRCA. De hecho, se trata de estudios donde – de cara a esta revisión – sólo se han tomado los datos del subgrupo de mujeres con mutaciones. Además, no había en ellos suficiente información para valorar la comparabilidad de las mujeres con mutaciones BRCA de los grupos intervención y control.

** En este estudio se incluían mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ginecológico, tuvieran o no mutación en los genes BRCA. De cara a esta revisión, sólo se han tomado los datos del subgrupo de mujeres con mutaciones. No había suficiente información para valorar la comparabilidad de las mujeres con mutaciones BRCA de los grupos intervención y control.

2.4.2.3 Seguridad de la cirugía ginecológica

- ✓ Aunque sólo se aportan datos en un estudio, hay que tener en cuenta que la cirugía ginecológica no está exenta de riesgos, si bien las complicaciones postquirúrgicas no llegaron al 1%.

3 ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES QUE COMPARAN DISTINTAS INTERVENCIONES EN MUJERES CON MUTACIÓN BRCA

3.1 ASPECTOS GENERALES

3.1.1 Número de estudios e intervenciones que se comparan

Se han encontrado 6 estudios de casos y controles. Uno de ellos compara una opción quirúrgica (ligadura de trompas) frente a no hacerla (Narod 01) en mujeres con mutación BRCA. Los cinco restantes comparan los efectos del consumo o no de fármacos: uno evalúa el efecto del tratamiento con tamoxifeno sobre el cáncer de mama contralateral (Narod 00), dos investigan si el consumo de anticonceptivos orales (ACO) modifica el riesgo de cáncer de mama (Narod 02, Heimdal 02) y por último, los dos restantes investigan si el consumo de anticonceptivos orales modifica el riesgo de cáncer de ovario (Whittemore 04, Narod 98) (Tabla 18).

Aunque todos estos estudios incluyen a mujeres de alto riesgo de cáncer familiar, no todos se ciñen exclusivamente a mujeres con mutación en los genes BRCA. De hecho, en 2 de los trabajos que evalúan los anticonceptivos orales (Heimdal 02, Narod 98), las mujeres portadoras de este tipo de mutación sólo eran una parte de la población estudiada. Se han incluido en esta revisión porque aportan alguna información desagregada para ellas, aunque dicha información es insuficiente para realizar una evaluación crítica de estos estudios.

3.1.2 Población de estudio

❖ Tamaño muestral

Los datos sobre el tamaño muestral de los estudios de casos y controles que comparan distintas intervenciones en mujeres con mutación BRCA se describen en la tabla 18.

Existen varios trabajos llevados a cabo por el Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group en el que participan centros médicos e instituciones de investigación ubicadas en diferentes países, especialmente de Norteamérica y Europa (Narod 98, Narod 00, Narod 01, Narod 02). Parte de la población de estudio puede ser común

a varios trabajos, sin embargo al no disponer de esta información desagregada, se contabilizan las participantes de manera independiente.

El estudio sobre ligadura de trompas en mujeres con mutación BRCA incluye un total de 232 casos y 232 controles. El estudio que evalúa la efectividad del tamoxifeno incluye un total de 209 casos y 384 controles. Los estudios que evalúan el efecto de los ACO sobre el cáncer de mama obtienen resultados de un total de 1344 casos y 1376 controles y el efecto de dichos fármacos sobre el cáncer de ovario de 354 casos y 357 controles (Tabla 18).

En esta revisión, se utilizan los datos de aquellas mujeres del estudio de Narod 98 que tenían una mutación BRCA. Dado que este criterio lo cumplían todos los casos y sólo parte de los controles, los grupos son de tamaño muy diferente.

Tabla 18. Tamaño muestral de los estudios casos y controles e intervenciones que evalúan

Referencia	Intervenciones evaluadas	Población (n)	
		Casos	Controles
Narod 01	Ligadura de trompas vs No ligadura	232	232
Narod 00	Tamoxifeno vs No tamoxifeno	209	384
Narod 02	Anticonceptivos orales vs No anticonceptivos orales	1311	1311
Heimdal 02		33	65
Whittemore 04		147	304
Narod 98		207	53

❖ Características de la población de estudio

Las participantes en todos los estudios, tanto del grupo intervención como control, fueron captadas a través de los registros de instituciones que investigan y/o siguen a mujeres que presentan un riesgo más elevado que la población general de padecer cáncer de mama, basándose principalmente en los antecedentes oncológicos familiares. Todos los trabajos evaluados restringieron la selección de la población a mujeres vivas.

La definición de caso en los diferentes estudios fue:

- Para el estudio sobre ligadura de trompas: haber tenido un cáncer de ovario.
- Para el estudio sobre tamoxifeno: haber tenido un cáncer de mama bilateral.
- Para los 4 estudios sobre anticonceptivos orales: en 2 fue haber tenido un cáncer de mama y en otros 2, un cáncer de ovario.

Los controles fueron mujeres incluidas en los registros de las mismas instituciones, que no habían tenido el resultado de interés en el momento de la selección. En el estudio sobre tamoxifeno, los controles fueron mujeres con cáncer de mama unilateral.

Las características de los grupos de comparación en los estudios seleccionados sobre ligadura de trompas, tamoxifeno y anticonceptivos orales se describen en la tabla 19. En todos los estudios, salvo uno sobre anticonceptivos orales (Narod 98), casos y controles se aparearon por tipo de mutación BRCA y edad.

En 2 de los 3 estudios cuya definición de caso fue haber tenido un cáncer de ovario, no se incluyeron mujeres con OBP previa (el que evaluaba la ligadura de trompas y uno sobre anticonceptivos); no habiendo información al respecto en el tercer estudio (Narod 98). En los 3 estudios cuya definición de caso fue haber tenido un cáncer de mama (el de tamoxifeno y dos sobre anticonceptivos orales), se excluyeron las mujeres que habían tenido un cáncer de ovario previo y en dos de ellos también se excluyeron las mujeres que habían tenido una OBP.

Tabla 19. Criterios de selección de los casos y controles en los estudios evaluados

VARIABLES	Narod 01		Narod 00		Narod 02		Heimdal 02		Whittemore 04		Narod 98	
	Caso	Control	Caso	Control	Caso	Control	Caso	Control	Caso	Control	Caso	Control
Edad	Casos y controles apareados por edad						40-60 años al inicio del estudio Casos y Controles apareados por edad		Casos y controles apareados por edad (± 3 años)		Nacimiento entre 1925-1960	
Mutación BRCA	BRCA 1 ó 2 Casos y controles apareados por tipo de mutación BRCA						BRCA 1		BRCA 1 ó 2 Casos y controles apareados por tipo de mutación BRCA		BRCA 1 ó 2 Casos y controles apareados por tipo de mutación BRCA	
Mastectomía profiláctica	#		No mastectomía contralateral		No mastectomía profiláctica**		#		#		#	
Ooforectomía bilateral	No ooforectomía*		#		No ooforectomía**		No ooforectomía**		No ooforectomía*		#	
Antecedentes personales oncológicos	Cáncer ovario	No cáncer ovario	No cáncer ovario		No cáncer ovario**		No cáncer ovario**		Cáncer ovario	No cáncer ovario	Cáncer ovario	No cáncer ovario
			Cáncer mama bilateral	Cáncer mama unilateral	Cáncer mama	No cáncer mama	Cáncer mama	No cáncer mama				
Año/Edad al diagnóstico del primer cáncer	#		Casos y controles se aparean por edad al diagnóstico del primer cáncer (± 5 años)		Casos y Controles apareados \geq edad***		#		#		#	
Centro/s participantes	Multicéntrico (Norteamérica, Europa) Casos y controles apareados por país de residencia						Unicéntrico (Noruega)		Multicéntrico (EEUU, Canadá, UK y Australia) Casos y controles apareados por país de residencia		Multicéntrico (Norteamérica, Europa) Casos y controles apareados por país de residencia	

* Caso: Anterior al diagnóstico del cáncer de ovario; Control: Previa a la fecha de diagnóstico de cáncer de ovario en el caso con el que se aparean.

**Caso: Anterior al diagnóstico del cáncer de mama; Control: Previa a la fecha de diagnóstico de cáncer de mama en el caso con el que se aparean.

***Variable utilizada para los cánceres de ovario diagnosticados en los casos y controles tras la fecha de diagnóstico del cáncer de mama en los casos.

No se utiliza como criterio de selección o no se aportan al respecto.

3.2 VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS

Los aspectos metodológicos para valorar la calidad interna de los estudios se recogen de manera resumida en el Anexo VIII. Como ya se ha comentado previamente, debido a la falta de información, no pudo evaluarse la calidad de aquellos estudios de los cuales sólo se seleccionaron resultados parciales, los referentes a los subgrupos de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (Narod 98, Heimdal 02). A continuación se describen los aspectos más destacables de los estudios de caso-control en que se pudo valorar la calidad metodológica (1 sobre ligadura de trompas, 1 sobre tamoxifeno y 2 sobre anticonceptivos orales).

❖ Diseño

Todos los estudios, independientemente de la intervención evaluada, son estudios caso-control con casos prevalentes; por lo que están sujetos a los dos principales inconvenientes de los estudios de tipo transversal: la ambigüedad de la secuencia temporal exposición-resultado y la imposibilidad de estudiar la relación entre exposición y resultado en los individuos que han fallecido o no son localizables en el momento del estudio.

❖ Composición de los grupos de comparación

La selección de los casos y los controles se llevó a cabo a través de los registros de las mismas instituciones colaboradoras y los controles fueron apareados a los casos en variables de interés. Los criterios de selección establecidos para la inclusión y exclusión de mujeres son similares para casos y controles en todos los trabajos evaluados. En cuanto al número de controles, existe una proporción de 1 ó más controles por cada caso en todos los estudios.

❖ Comparabilidad de los grupos

La comparabilidad de los grupos en los estudios seleccionados para evaluar su calidad metodológica se describe con detalle en el Anexo IX.

En el estudio que evalúa el potencial efecto de la ligadura de trompas sobre el cáncer de ovario en mujeres con mutación BRCA (Narod 01), se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en las siguientes variables: ligadura de trompas, paridad, consumo de ACO, y antecedentes oncológicos, siendo mayor el porcentaje, para todas ellas, en los controles que en los casos.

En el estudio que evalúa el efecto del tratamiento con tamoxifeno del cáncer de mama unilateral sobre la reducción de riesgo del cáncer de mama contralateral en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (Narod 00), se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de mujeres en tratamiento con tamoxifeno y con quimioterapia, y ooforectomizadas, siendo mayor el porcentaje, para ambas variables, en los controles.

Por último, en los estudios evaluados que investigan si el consumo de ACO modifica el riesgo de cáncer de mama (Narod 02) u ovario (Whittemore 04), se detectaron porcentajes similares entre casos y controles en las variables de las que se aporta información.

❖ Ajuste por posibles variables confusoras

Los trabajos evaluados ajustaron en el análisis multivariante o estratificaron por posibles variables confusoras, incluyendo, en todos ellos, aquellas en las que se habían detectado diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante.

❖ Clasificación de la información

- **Por desenlace**

La clasificación en función del desenlace (caso-control) se hizo a través de la información registrada en las bases de datos de los centros colaboradores. Dada la relevancia de la entidad diagnóstica que se investiga (cáncer de mama y ovario), la posibilidad de un error de diagnóstico y, por lo tanto, de un sesgo de mala clasificación por desenlace, es mínima.

- **Por exposición**

La información para clasificar a las participantes en función de la exposición se obtuvo mediante cuestionarios en todos los estudios evaluados. Las encuestas se llevaron a cabo muchos años después del diagnóstico de la enfermedad en los casos; una media de 5 años en el estudio sobre ligadura de trompas (Narod 01); 12 años en el estudio sobre tamoxifeno (Narod 00) y más de 8 años en uno de los estudios sobre ACO (Narod 02). El método de recogida de información de la exposición mediante encuesta realizada varios años después, puede estar sujeto - cuando los casos son enfermedades graves- a un sesgo de mala clasificación diferencial; lo que aquí es aplicable especialmente a los estudios sobre fármacos. Esto, sumado a que en ningún estudio se contrastó la información con fuentes fiables, impide descartar una sobreestimación del potencial riesgo de cáncer de mama asociado a los ACO así como una infraestimación del potencial efecto protector de los mismos sobre el cáncer de ovario y del tamoxifeno sobre el cáncer de mama contralateral.

❖ **Conflictos de interés**

En ninguno de los estudios, los autores aportan información sobre posibles conflictos de interés.

3.3 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Los resultados que se muestran a continuación se obtienen de los 6 estudios de casos y controles y se presentan en función de la exposición evaluada (Tabla 20).

3.3.1 Ligadura de trompas

La ligadura de trompas se asoció a menor riesgo de cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA 1 (OR: 0,39; IC95%: 0,22-0,70), pero no en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA 2 (OR: 1,19; IC95%: 0,38-3,68).

3.3.2 Tamoxifeno

En el análisis univariante, el tamoxifeno se asoció a un menor riesgo de cáncer de mama contralateral en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 (OR: 0,38; IC95%: 0,19-0,74) y BRCA 2 (OR: 0,63; IC95%: 0,20-1,50), si bien la asociación fue significativa sólo en las primeras.

El tiempo de tratamiento con tamoxifeno influyó en los resultados finales: < 2 años: 0,47 (IC95%: 0,23, 0,99); 2-4 años: 0,25 (IC95%: 0,07-0,91); >4 años: 1,53 (IC95%: 0,44-5,27)*. Al estratificar por ooforectomía, la asociación de tamoxifeno y menor frecuencia de cáncer de mama contralateral, se mantuvo en el subgrupo de mujeres sin ovarios (OR: 0,49; IC95%: 0,28-0,83) y perdió la significación estadística en las mujeres con ovarios (OR: 0,36; IC95%: 0,07-1,81). La asociación protectora de mayor magnitud se detectó tras combinar los efectos del tamoxifeno y de la ooforectomía (OR:0,16; IC95%: 0,04-0,69) -datos no mostrados en la tabla-.

3.3.3 Anticonceptivos orales

Ninguno de los trabajos evaluados especificó la composición hormonal de los anticonceptivos orales.

En los dos estudios que investigan el efecto de los ACO sobre el cáncer de mama (Narod 02, Heimdal 02), se detectó una asociación positiva en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1. Sin embargo, sólo alcanzó significación estadística en el estudio realizado con 1622 mujeres (OR ajustada de 1,20; IC95%: 1,02-1,40). No se detectó una modificación en el riesgo de cáncer de mama asociado al consumo de ACO en mujeres con mutación BRCA 2.

El estudio Narod 02 aporta además información sobre el efecto de los ACO en portadoras de mutaciones BRCA, estratificando por algunas variables de interés. La asociación entre consumo de ACO y cáncer de mama se incrementó tras 5 años de tratamiento (OR:1,33; IC95%: 1,11-1,60), cuando se inició el consumo antes de los 30 años (OR: 1,29; IC95%: 1,09-1,52), con el consumo previo al 1975 (OR=1,42; IC95%: 1,17-1,75) y cuando el diagnóstico del cáncer fue a una edad inferior a los 40 años (OR=1,38; IC95%: 1,11-1,72) –datos no mostrados en la tabla 20-.

* Datos obtenidos con 6 casos y 12 controles.

En los dos estudios que investigan el efecto de los ACO sobre el cáncer de ovario (Whittemore 04, Narod 98), se detectó una asociación protectora en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2, aunque sólo fue significativa en el estudio de Narod 98 (OR ajustada de 0,4; IC95%: 0,2-0,7). Según este mismo estudio, la asociación protectora fue similar si el consumo de ACO era menor de 3 años (OR de 0,4; IC95%: 0,3-0,9) o mayor a 6 años (OR=0,3; IC95%: 0,1-0,7) -datos no mostrados en la tabla 20-).

Tabla 20. Resultados sobre el potencial riesgo o protección de distintas intervenciones frente al cáncer de mama u ovario

Referencia	Desenlace	Población (n)		Exposición	Odds Ratio (IC95%)			Variables de ajuste
		Casos	Controles		BRCA 1	BRCA 2	BRCA 1 ó 2	
Narod 01	Cáncer de ovario	232	232	Ligadura de trompas	0,39 (0,22-0,70)	1,19 (0,38-3,68)	-----	- Consumo de ACO - Paridad, - Historia personal de cáncer de mama - Grupo étnico
Narod 00	Cáncer de mama contralateral	209	384	Tamoxifeno	0,38* (0,19-0,74)	0,63* (0,20-1,50)	0,50 (0,28-0,89)	- Hábito tabáquico - Etnia - Paridad - Otros tratamientos
Narod 02	Cáncer de mama	1311	1311	Anticonceptivos orales	1,20 (1,02-1,40)	0,94 (0,72-1,24)	-----	- Paridad - Etnia
Heimdal 02		33	65		2,00 (0,36-10,9)	-----	-----	- Menarquia - Paridad
Whittemore 04	Cáncer de ovario	147	304		-----	-----	0,85 (0,53-1,4)	- Edad - Paridad - Centro de estudio
Narod 98		207	53		-----	-----	0,4 (0,2-0,7)**	- Edad - Paridad - Edad a la que tuvo primer y último hijo vivo

ACO: Anticonceptivos orales.

*Únicos valores de OR obtenidos mediante análisis univariante del total de datos mostrados en la tabla.

**Datos obtenidos utilizando como controles, sólo mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2.

3.4 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Con los estudios caso control con casos prevalentes que evalúan una misma intervención preventiva (anticonceptivos orales), no se realizó un análisis de la heterogeneidad dada las limitaciones propias del diseño. Así, se llevó a cabo una síntesis cualitativa de los resultados matizados por su calidad metodológica.

3.4.1 Ligadura de trompas

- ✓ La evidencia sobre un posible efecto protector de la ligadura de trompas sobre el cáncer de ovario en mujeres con mutaciones BRCA es muy limitada, ya que se circunscribe a un único estudio con un tipo de diseño que tiene problemas de validez importantes (casos y controles con casos prevalentes). La asociación protectora hallada en este estudio se limitó a las mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA 1 (OR ajustada de 0,39; IC95%: 0,22-0,70), no hallándose efecto protector en las portadoras de mutaciones en el gen BRCA 2.

3.4.2 Tamoxifeno

- ✓ Igualmente, los efectos del tamoxifeno en términos de prevención de un cáncer de mama contralateral en mujeres con cáncer de mama y mutación BRCA, sólo se han valorado en un estudio de casos y controles con casos prevalentes, por lo que la evidencia es limitada. Este estudio detectó una asociación protectora del tamoxifeno, que sólo alcanzó significación estadística en las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 (OR cruda de 0,38; IC95%: 0,19-0,74).

3.4.3 Anticonceptivos orales (ACO)

- ✓ La asociación entre el consumo de ACO y el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA se ha valorado en dos estudios de casos y controles con casos prevalentes (uno con más de 2000 mujeres y otro de pequeño tamaño). En ellos se detectó un posible sesgo de mala clasificación diferencial de la exposición (encuesta sobre consumo de ACO)

llevadas a cabo mucho tiempo después), que en este caso tendería a sobrestimar la asociación. Los estudios encontraron una asociación positiva entre consumo de ACO y cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA 1; sin embargo, el resultado fue significativo sólo en el estudio de gran tamaño muestral (OR de 1,20; IC95%: 1,02-1,40). Este mismo estudio fue el único que valoró la posible asociación en mujeres con mutación BRCA 2, no hallando ninguna relación entre el consumo de ACO y la aparición de cáncer de mama en ellas.

- ✓ La asociación entre el consumo de ACO y el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutación BRCA se ha valorado también en dos estudios de casos y controles con casos prevalentes. En ambos se detectó un posible sesgo de mala clasificación diferencial de la exposición (encuesta sobre consumo de ACO llevadas a cabo mucho tiempo después), y en uno de ellos, un problema de falta de controles para todos los casos. Los dos estudios encontraron una asociación negativa entre consumo de ACO y cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2. Sin embargo, el resultado fue significativo sólo en uno de ellos (OR de 0,40; IC95%: 0,2-0,7), concretamente el que tenía un escaso número de controles. Es posible que en este caso, la mala clasificación diferencial de la exposición, haya llevado a una infraestimación de la asociación protectora.

A modo de síntesis final, dado los problemas de validez de los estudios de casos y controles con casos prevalentes, así como otros posibles problemas metodológicos (como el sesgo de mala clasificación diferencial de la exposición en los estudios con fármacos), la evidencia sobre los efectos de todas estas intervenciones es muy limitada. Por último, la falta de información sobre la composición química de una de las exposiciones investigadas (ACO), limita la validez externa de los estudios.

4 ESTUDIOS SOBRE VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA Y GINECOLÓGICO EN MUJERES CON MUTACIÓN BRCA

4.1 ASPECTOS GENERALES

4.1.1 Número de estudios

Se han localizado 12 artículos nuevos que aportan información sobre programas y técnicas de vigilancia en mujeres portadoras de mutaciones BRCA. Además, a los efectos de revisar los resultados de la vigilancia del cáncer de mama, se ha añadido un estudio de los ya incluidos en la revisión sobre cirugía preventiva, ya que aporta datos sobre el programa de vigilancia al que se sometieron las mujeres del GC (Meijers 01).

De estos 13 estudios, 8 aportan datos sobre el rendimiento de los programas de vigilancia y 8 sobre los parámetros de exactitud de las pruebas diagnósticas de cribado utilizadas en el marco de ese tipo de programas. Por tanto, hay 3 estudios que dan ambos tipo de información (Warner 04, Meijers 01, MARIBS 05).

El rendimiento de los programas de vigilancia se midió en términos de sensibilidad^{*}. Estos programas utilizan combinaciones de pruebas diagnósticas^{**} con periodicidad variable (anual o bianual) dependiendo del estudio. De los 8 trabajos que dan información al respecto, 6 son sobre vigilancia del cáncer de mama, 1 sobre cáncer ginecológico y 1 que aporta datos sobre ambos tipos de cánceres (Tabla 21).

Los parámetros de exactitud de las pruebas diagnósticas utilizadas para el cribado son fundamentalmente la sensibilidad y especificidad frente al resultado anatómico-patológico. De los 8 trabajos que aportaban este tipo de información, todos valoraron pruebas de cribado del cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA (ecografía, mamografía, resonancia nuclear magnética –RNM-) (Tabla 22). No se encontraron estudios con información sobre parámetros de

^{*}
$$\frac{(\text{Cánceres detectados a partir de las pruebas programadas para el cribado}) \times 100}{\text{Cánceres detectados a partir de las pruebas programadas para el cribado} + \text{Cánceres de intervalo}}$$

^{**} Vigilancia cáncer de mama: autoexploración, exploración clínica, mamografía, ecografía y/o resonancia nuclear magnética. Vigilancia cáncer ginecológico: exploración clínica, ecografía vaginal y/o determinación sérica de CA-125.

exactitud de las pruebas diagnósticas utilizadas para la vigilancia del cáncer ginecológico.

4.1.2 Población de estudio

❖ Tamaño muestral

El rendimiento de los programas de vigilancia sobre cáncer de mama se evaluó mediante la información obtenida en 1083 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, y el rendimiento de los programas de vigilancia sobre cáncer ginecológico en 147 mujeres (Tabla 21).

Tabla 21. Estudios con información sobre programas de vigilancia en mujeres con mutación BRCA 1 ó 2

Referencia	Programas de Vigilancia	N (Mujeres con mutación BRCA)
Warner 04 ⁽¹³¹⁾	Cáncer de mama	236
Meijers 01 ⁽¹⁰⁴⁾		63
Kriege 04 ⁽¹³²⁾		120
MARIBS 05 ⁽¹³³⁾		358
Brekelmans 01 ⁽¹³⁴⁾		128
Komenaka 04 ⁽¹³⁵⁾		13
Vasen 05 ⁽¹³⁷⁾	Cáncer ginecológico	85
Scheuer 02 ⁽¹³⁶⁾	Cáncer de mama y ginecológico	165 para cáncer de mama 62 para cáncer ginecológico

Los parámetros de exactitud de las distintas pruebas diagnósticas para el cáncer de mama se obtuvieron de 8 estudios que incluían entre todos a más de 500 mujeres con mutaciones en los genes BRCA*. En los 8 estudios se diagnosticaron 61 cánceres (Tabla 22).

* Dos de los estudios no aportaban el tamaño muestral.

Tabla 22. Estudios con información sobre las pruebas diagnósticas de cribado del cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA 1 ó 2

Referencia	Vigilancia	N (Mujeres portadoras de mutaciones BRCA/cánceres de mama diagnosticados en mujeres BRCA positivas)
Warner 04 ⁽¹³¹⁾	Cáncer de mama	236/22
Meijers 01 ⁽¹⁰⁴⁾		63/8
MARIBS 05 ⁽¹³³⁾		82*/13
Khul 05 ⁽¹³⁸⁾		43/8
Robson 03 ⁽¹³⁹⁾		53/2
Stoutjesdijk 01 ⁽¹⁴⁰⁾		**/2
Podo 02 ⁽¹⁴¹⁾		**/5
Hartman 04 ⁽¹⁴²⁾		24/1

* Sólo se seleccionan a las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 porque es el único subgrupo de interés para esta revisión del que se aporta información desagregada sobre pruebas diagnósticas.

** No se aportan datos exactos sobre el número de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 incluidas en el estudio.

❖ Características de la población de estudio

De los 13 estudios incluidos, 5 se habían llevado a cabo en poblaciones compuestas exclusivamente por mujeres con mutaciones BRCA^(104;131;135;136;139) y 8 mezclaban mujeres con y sin mutación. Sin embargo, estos 8 aportaban datos desagregados para las mujeres con mutaciones; y a efectos de esta revisión, sólo se han incluido dichos datos.

Las principales características de las mujeres incluidas en los trabajos que aportaban información sobre el rendimiento de los programas de vigilancia del cáncer de mama son las siguientes:

- En 3 estudios: mujeres con una media de edad de 39 años y sin antecedentes personales de cáncer de mama al inicio del estudio (Kriege 04, Meijers 01, MARIBS 05).
- En 3 estudios: mujeres con una media de edad de 46 años, parte de ellas con antecedentes de cáncer de mama y parte sin ellos (Warner 04, Komenaka 04, Scheuer 02).
- En 1 estudio: mujeres con una media de edad de 37 años y el artículo no incluye información sobre sus antecedentes personales oncológicos (Brekelmans 01).

Por otra parte, los dos estudios que aportaban información sobre el rendimiento de los programas de vigilancia del cáncer ginecológico se llevaron a cabo en mujeres con una media de edad de 47 años. Uno de ellos incluía mujeres con y sin antecedentes de dicha enfermedad (Scheuer 02) y el otro no aportaba datos al respecto (Vasen 05).

Los parámetros de exactitud de las pruebas diagnósticas del cáncer de mama se calcularon en mujeres a partir de 39 años (cifra obtenida a partir de los 4 artículos que aportan información sobre la edad). En 3 estudios ninguna mujer tenía antecedentes personales de la enfermedad (Stoutjesdijk 01, Meijers 01, MARIBS 05), en 4 estudios se mezclaban mujeres con y sin antecedentes oncológicos (Warner 04, Kuhl 05, Podo 02, Hartman 04), y 1 estudio no aportó información al respecto (Robson 03).

4.2 VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS

Los aspectos metodológicos para valorar la calidad interna de los estudios se recogen de forma detallada en el Anexo X. No se pudo evaluar la calidad de un trabajo (Robson 03), ya que los resultados fueron obtenidos a partir de una comunicación presentada en un encuentro anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y por lo tanto, no se dispone de información suficiente.

❖ Diseño

De los 13 estudios evaluados, menos de la mitad (5) se habían diseñado con el objetivo de comparar la efectividad de varias pruebas de cribado entre sí^(131-133;138;140) y sólo en 1 de estos 5, la población de estudio estaba compuesta exclusivamente por mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2⁽¹³¹⁾.

A los efectos de esta revisión, todos los estudios seleccionados sobre vigilancia del cáncer de mama y ginecológico se consideraron **estudios sin grupo control**. De ellos:

- 9 estudios no tenían realmente grupo de comparación (es decir, no se comparaba la efectividad de la vigilancia con otras estrategias preventivas ni el rendimiento de las mismas entre diferentes grupos).

- En 2 estudios, el grupo control eran mujeres sin mutación BRCA (no cumplen los criterios de la población de interés para esta revisión, por lo que se desestiman los datos del grupo control)^(132;134).
- En 2 estudios, el grupo control se había sometido a una cirugía de reducción de riesgo^(104;136).

De los 12 trabajos que pudieron evaluarse aportaban información sobre vigilancia del cáncer de mama (programas y/o pruebas diagnósticas), 8 recogieron la información de forma prospectiva^(131-134;136;138;141;142) y 2 de manera retrospectiva^(135;140). Los 2 estudios que aportaban información sobre vigilancia del cáncer ginecológico fueron prospectivos^(136;137).

❖ Gold Estándar

El gold estándar (prueba de referencia) clásico para el diagnóstico de cáncer, tanto de mama como ginecológico, es el resultado anatomopatológico de biopsias o de piezas quirúrgicas. Sin embargo, en ninguno de los estudios evaluados se obtiene un resultado anatomopatológico en toda la población de estudio. Por el contrario, se utilizan diferentes pruebas de referencia, lo que pueden influir en el resultado final sobre el rendimiento del programa de vigilancia o de la técnica evaluada.

Gold estándar inapropiado

En todos los trabajos evaluados sobre **programas de vigilancia del cáncer de mama y ginecológico**, el gold estándar utilizado para clasificar correctamente a las mujeres como enfermas o sanas fue diferente dependiendo del resultado obtenido mediante la batería de pruebas diagnósticas empleadas en los mismos. Así, si el resultado era positivo, la confirmación del diagnóstico se realizaba con una biopsia (anatomía patológica); si era negativo, el tiempo de seguimiento determinaría si el resultado obtenido era un verdadero negativo o un falso negativo. Por último, si el resultado era dudoso, las mujeres volvían a ser sometidas a una batería de pruebas en un intervalo de tiempo inferior al establecido en las mujeres con resultado negativo. Si el nuevo resultado obtenido era positivo se confirmaba con la anatomía patológica y si era negativo con el tiempo de seguimiento (Tabla 23).

Tabla 23. Pruebas de referencia utilizada según el resultado obtenido en el programa de vigilancia

				Prueba de referencia	
				Enfermedad	No enfermedad
Resultados programa vigilancia	Positivo			Anatomía patológica	
	Negativo			Seguimiento* + Anatomía patológica	
	Dudoso	Batería de pruebas en un intervalo de tiempo más corto	Positivo	Anatomía patológica	
			Negativo	Seguimiento* + Anatomía patológica	

* El tiempo de seguimiento será variable dependiendo del estudio evaluado.

La utilización de un doble gold estándar según si el resultado del programa de vigilancia era positivo o negativo puede llevar a clasificar erróneamente a los falsos negativos como verdaderos negativos, sobreestimando tanto la sensibilidad como la especificidad del programa evaluado (*sesgo de verificación diferencial*). Por otra parte, los resultados dudosos tienen una probabilidad diferente de ser clasificados correctamente, mayor que los resultados negativos (vigilancia más intensiva) y menor que los resultados positivos (existe un paso intermedio que filtra el acceso a la prueba de anatomía patológica).

Este sesgo no puede descartarse en ninguno de los 8 estudios evaluados sobre el rendimiento de programas de vigilancia del cáncer de mama.

Confirmación parcial de resultados

En todos los trabajos seleccionados sobre **exactitud de pruebas diagnósticas**, los parámetros de exactitud de cada prueba de cribado evaluada se obtienen al comparar sus resultados con los del gold estándar clásico (anatomía patológica). Sin embargo, no todas las mujeres reciben una valoración con la prueba de referencia. Sólo se hace biopsia a aquellas mujeres en las que se sospecha una lesión maligna por los resultados obtenidos tras la realización de alguna de las pruebas diagnósticas (durante el cribado o por la aparición de algún signo o síntoma en el período entre pruebas). Esto quiere decir que la exactitud de cada técnica evaluada se calcula, comparando con la prueba de referencia, todos sus resultados positivos y aquellos negativos o dudosos detectados en mujeres en las

que resultó positiva alguna de las otras pruebas de diagnóstico (distinta a la que se evalúa). Este sesgo, llamado *sesgo de verificación parcial*, sobreestimaría la sensibilidad de las pruebas evaluadas e infraestimaría su especificidad, ya que las casillas de verdaderos positivos y falsos positivos estarían sobre-representadas.

❖ Tiempo entre gold estándar y pruebas diagnósticas

Este ítem no procede ser evaluado en los estudios que aportan información exclusiva sobre programas de vigilancia, ya que el tiempo es precisamente el gold estándar para parte de la población de estudio (aquellas mujeres con resultados negativos).

Por otra parte, del total de estudios que aportan información sobre exactitud de las pruebas de cribado, sólo dos especificaron el tiempo que transcurrió entre la realización de las mismas y la biopsia (≤ 4 semanas -Warner 04- y ≤ 8 semanas - Stoutjesdijk 01- en mujeres con alguna prueba positiva). En el resto de trabajos no se recogió dicha información. Si el periodo de tiempo entre las pruebas evaluadas y la de referencia es suficientemente largo como para que la enfermedad progrese, podría influir en los resultados atribuidos a las pruebas cuya exactitud diagnóstica se está investigando, sobrestimándolos (resultados previos positivos) o infraestimándolos (resultados previos negativos).

❖ Descripción de las técnicas de vigilancia y del gold estándar

Las técnicas diagnósticas empleadas para el cribado del cáncer de mama y ovario, así como las biopsias llevadas a cabo para confirmar o descartar la enfermedad son prácticas habituales en la clínica. Por lo tanto, el hecho de que no exista una definición exacta de alguna de ellas no interferiría en una futura replicación del estudio.

❖ Evaluación ciega

Todos los estudios evaluados se llevaron a cabo en la práctica clínica habitual en el marco de un programa de vigilancia para el cáncer de mama u ovario. Por lo tanto, en primer lugar las mujeres se sometían a las técnicas diagnósticas del programa y

una vez conocido el resultado de las mismas, este se confirmaba o descartaba con la prueba de referencia.

Algunos estudios especifican que cegaron a los evaluadores de técnicas de imagen con respecto al resultado obtenido a través de la exploración clínica u otras técnicas de imagen diferentes a las que ellos evaluaban (durante el desarrollo del programa –Warner 04, Kriege 04, Kuhl 05, MARIBS 05- o al reinterpretar las pruebas obtenidas de las historias de manera retrospectiva –Stoutjesdijk 01-). Aunque ningún estudio indicó si dichos evaluadores conocían previamente los resultados anatomopatológicos, dada la secuencia de las pruebas, puede suponerse que la interpretación de las pruebas de cribado no estaba influenciada por el resultado del gold estándar (anatomía patológica).

Por el contrario, las personas que interpretan el patrón oro (anatomía patológica) suelen conocer los resultados de las pruebas de cribado. Ningún estudio habla de enmascaramiento del anatomopatólogo, por lo que puede haber un sesgo del observador, que tendería a la sobreestimación de la exactitud de las pruebas de cribado.

❖ Resultados dudosos o indeterminados de las pruebas y pérdidas durante el seguimiento

Tanto las dos intervenciones que se evalúan (programa de vigilancia y pruebas de cribado), como los resultados de las mismas (ya sea seguimiento más anatomía patológica o anatomía patológica sola) pueden tener tres tipos de resultados. En el caso de las intervenciones serían positivo, negativo o dudoso; y en el caso del resultado final, positivo, negativo o indeterminado (este último cuando no se hace anatomía patológica o hay pérdidas en el seguimiento). Por ello, aunque conceptualmente se trabaja con una tabla 2x2, en realidad todos estos tipos de estudio generan una tabla 3x3 (Tabla 24).

Tabla 24. Extensión de la tabla 2x2 para evaluar programas de cribado y pruebas de vigilancia

		Gold estándar		
		Enfermedad	Perdido o indeterminado	No enfermedad
Programa o prueba de vigilancia	Positivo	a	v	b
	Dudoso	w	x	y
	Negativo	c	z	d

La magnitud de las celdas v-w-x-y-z y la forma como se manejen estas 5 situaciones en el estudio pueden condicionar su validez.

Sólo 2 estudios recogieron los resultados dudosos obtenidos mediante las técnicas de vigilancia (Kriege 04, Stoutjesdijk 01), aunque sólo en aquellas mujeres a las que se diagnosticó cáncer tras dar positivo en alguna de las técnicas de cribado.

En cuanto a las pérdidas durante el seguimiento, sólo 6 estudios informaron de la existencia de pérdidas durante el período de seguimiento, todos sobre vigilancia de cáncer de mama (Kriege 04, Komenaka 04, Warner 04, Meijers 01, MARIBS 05, Kuhl 05, Hartman 04). En ninguno de ellos se llevó a cabo un análisis por intención de tratar con las mismas.

❖ Umbral diagnóstico

De los 8 estudios a partir de los cuales se obtiene información sobre los parámetros de exactitud de las técnicas de vigilancia sobre cáncer de mama, sólo 4 especificaban que utilizaron la escala del American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS), para valorar las imágenes obtenidas mediante las pruebas de imagen. Esta escala consta de 5 puntos^{*}. En 2 de estos trabajos utilizaron un BIRADS 4 como umbral diagnóstico (Warner 04, Kuhl 05) y en otros 2 utilizaron un BIRADS 3 (Stoutjesdijk 01, MARIBS 05).

Los restantes 4 trabajos no utilizaron una escala estándar o no aportaron datos al respecto. El umbral diagnóstico establecido en cada trabajo puede influir en el resultado final sobre los parámetros de exactitud de las pruebas evaluadas.

^{*}Puntuación de la escala BIRADS: 0=Necesita evaluación adicional; 1=Prueba negativa; 2=Hallazgo benigno; 3=Hallazgo probablemente benigno, se recomienda seguimiento en un corto período de tiempo; 4=Hallazgo dudoso, se considerará biopsia; 5=Sospecha de malignidad.

4.3 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Los resultados que se presentan a continuación fueron obtenidos de los 12 artículos previamente evaluados y de otro trabajo cuya información fue recuperada a través de una comunicación presentada en un encuentro anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Robson 03).

4.3.1 Evaluación de programas de vigilancia

Las principales características y resultados de los programas de vigilancia de cáncer de mama y ginecológico se presentan en la tabla 25.

4.3.1.1 Vigilancia del cáncer de mama

En 3 de los 7 estudios que evalúan programas de vigilancia del cáncer de mama se utilizó como prueba de cribado la RNM con una periodicidad anual; en todos ellos se hacía además una mamografía. En los otros 4 estudios, la prueba de imagen utilizada para el cribado fue la mamografía anual, y sólo en casos de sospecha se realizaba RNM y/o ecografía.

En los 7 estudios se detectaron cánceres de intervalo. El rango de sensibilidad de estos programas fue muy variable entre los estudios, siendo superior en los que incorporaron la RNM como prueba de cribado para todas las mujeres (entre 83 y 95%) frente aquellos que utilizaban esta técnica de imagen sólo para casos concretos (entre 40 y 56%). Dicha diferencia de sensibilidad entre los distintos programas (con y sin RNM para toda la población de estudio) se mantenía en los 3 trabajos cuya población estaba compuesta en su totalidad por mujeres sin antecedentes personales de cáncer de mama (de 50 a 92%) y en los 3 donde se mezclaban mujeres con y sin antecedentes (de 40 a 95%)^{**}. Sin embargo, en el estudio donde se obtuvo el mayor rendimiento diagnóstico (Warner 04: sensibilidad de 95%), 34 mujeres fueron sometidas a una o varias biopsias tras falsos positivos.

La mayor parte de los cánceres detectados (tanto durante el cribado como en los períodos entre pruebas) fueron invasivos. El porcentaje de cánceres in situ

^{**} Un séptimo estudio no aportaba datos sobre los antecedentes personales de cáncer de mama.

diagnosticados durante el cribado osciló entre 0 (Meijers 01, Brekelmans 01) y 50% (Scheuer 02: 3 de 6 cánceres), y la mayoría de ellos se detectaron en programas con RNM anual. Por otra parte, el rendimiento de la primera ronda de pruebas de cribado (cánceres prevalentes) fue mayor que el de rondas sucesivas (cánceres incidentes) sólo en 1 de los 3 estudios que aportan datos al respecto.

En 5 de los 7 estudios, la totalidad de los cánceres detectados en el período entre pruebas fueron invasivos, algunos incluso con adenopatías positivas. El tiempo transcurrido desde la última revisión normal hasta el diagnóstico de la enfermedad osciló entre 2 y 10 meses. La autoexploración mamaria fue el método mediante el cual se detectaron la mayoría de los cánceres de intervalo en los 2 estudios que aportan esta información (Tabla 25) (Meijers 01: 4/4=100%; Scheuer 02: 5/6= 83% - datos no mostrados en la tabla-).

4.3.1.2 Vigilancia del cáncer ginecológico

Los 2 estudios sobre programas de vigilancia de cáncer ginecológico utilizaron como pruebas de cribado la ecografía y la determinación sérica de CA-125, en un caso con periodicidad bianual y en otro anual.

Uno de estos estudios (Scheuer 02), siguió a 62 mujeres durante algo más de un año, detectando 5 casos de cáncer ginecológico (1 cáncer peritoneal -estadio IIC- y 4 de ovario -estadios IA, IC y IIC y otro sin estadiar-), todos ellos durante el cribado. Esto hace que la sensibilidad sea del 100%; sin embargo, ésta disminuye si se incluyen los cánceres ginecológicos detectados en las salpingo-ooforectomías profilácticas y que habían pasado desapercibidos por las pruebas de cribado (5/7=71%). En este estudio se contabilizaron 17 falsos positivos y en 5 casos se sometió a la mujer a una cirugía exploradora.

El otro estudio (Vasen 05), siguió a 85 mujeres durante 3 años, detectando 6 cánceres ginecológicos (estadios III o IV), de los cuales sólo 1 se diagnosticó en el periodo entre pruebas. Esto supone una sensibilidad del 83%.

Tabla 25. Rendimiento de programas de vigilancia para el cáncer de mama y ginecológico en mujeres con mutaciones BRCA

Referencia	Diseño	n BRCA	Edad media (años)	APO	Método de screening/ Periodicidad en las pruebas	Seguimiento (años)	Casos detectados por screening			Casos detectados entre sesiones screening			Sensibilidad (%)		
							Total	Estadio precoz*	Prevalentes/ Incidentes	Total	Invasivos (N+)	Tiempo desde screening normal			
Cáncer mama	Meijers 01	Prospectivo	63	39,5	Ninguna	Autoexploración (mensual)+ EC (bianual)+ MRX (anual)+ US/RNM (casos concretos)	3	4	0	NP	4	4(3)	2-5 meses	(4/8) (4/9)**	50% 44%
	Kriege 04	Prospectivo	358	38		EC (bianual)+ MRX+RNM (anual)	2,9	19	3	ND	4	4‡	3-7 meses	(19/23)	83%
	MARIBS 05	Propectivo	120	40		MRX+RNM (anual)	7	23	3	ND	2	1(0)	2-9 meses	(23/25)	92%
	Warner 04	Prospectivo	236	46,6	Mezcla	EC (bianual)+ MRX+US+RNM (anual)	3	21	7	13/8	1	1	7 meses	(21/22)	95%
	Komenaka 04	Retrospectivo	13	46		Autoexploración (mensual)+ EC (bianual)+ MRX/US (anual)+ RNM (casos concretos)	7	4	ND	ND	6	4(3)	2-9 meses	(4/10)	40%
	Scheuer 02	Prospectivo	165	46,8		Autoexploración (mensual)+ EC (bianual)+ MRX (anual)+ US/RNM (casos concretos)	2	6	3	1/5	6	6(2)	6-10 meses	(6/12) (6/14)**	50% 43%
	Brekelmans 01	Ambispectivo	128	37		ND	Autoexploración (mensual)+ EC (bianual)+ MRX (anual)+ US±RNM (casos concretos)	3	5	0	ND	4	4‡	2-10 meses	(5/9)
Cáncer ginecológico	Scheuer 02	Prospectivo	62	46,8	Ninguna	US vaginal + CA-125 (bianual)	1,4	5	2	4/1	0	0	NP	(5/5) (5/7)*	100% 71%
	Vasen 05	Prospectivo	85	47	ND	EC+US vaginal +CA-125 (anual)	3	5	0	2/3	1	1	11 meses	(5/6)	83%

APO: Antecedentes personales oncológicos: antecedentes de cáncer de mama para los estudios sobre vigilancia de dicha enfermedad y los antecedentes de cáncer de ovario para los otros; EC: Exploración clínica; MRX: Mamografía; US: Ecografía mamaria/vaginal; RNM: Resonancia Nuclear Magnética; N+: Adenopatías positivas; ND: No datos; Cánceres Prevalentes: Screening anormal sin datos previos o previos positivos pero insuficientes para el diagnóstico; Cánceres Incidentes: Screening anormal tras previos negativos.

NP: No procede porque se excluían a las mujeres con diagnóstico de cáncer en la primera revisión.

‡ Porcentaje de cánceres invasivos con adenopatías positivas, sin especificar si eran en los detectados durante el screening o entre pruebas: Kriege: 2/20; Brekelmans: 5/9

*Se valora el número de cánceres in situ en los estudios sobre cáncer de mama y el número de cánceres en estadio I en los estudios sobre cáncer ginecológico.

**Si se incluyen los cánceres detectados en las piezas quirúrgicas de las cirugías de reducción de riesgo tras pruebas de cribado negativas.

4.3.2 Evaluación de técnicas de cribado

4.3.2.1 Técnicas de cribado del cáncer de mama

La exactitud diagnóstica de pruebas de cribado para el cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA se valora a partir de los datos aportados por 8 estudios, en los cuales el número de cánceres diagnosticados fue reducido (61 en total, entre 1 y 22 según el estudio) (tabla 26). Los trabajos aportan información sobre las siguientes pruebas:

- Exploración clínica (2 estudios).
- Ecografía (3 estudios)
- Mamografía (8 estudios)
- RNM (8 estudios).

La exploración clínica y la ecografía mamaria presentaron una baja sensibilidad y una alta especificidad. La sensibilidad de la mamografía osciló entre 0 y 50% y la especificidad entre 96,9 y 99,8%.

La RNM fue la prueba que presentó mayor sensibilidad (entre 77 y 100%), y su especificidad osciló entre 81 y 97,5%. Con esta técnica de imagen se diagnosticaron la mayoría de los cánceres en los estudios evaluados, pero también se contabilizaron falsos positivos. Así, el valor predictivo positivo de la técnica osciló entre un 12,5% y un 66,7% (Tabla 26).

Existen dos estudios (Warner 04, MARIBS 05) donde los parámetros de exactitud de las pruebas diagnósticas se calcularon considerando como falsos negativos los datos obtenidos durante el cribado de los cánceres de intervalo (se detectó 1 cáncer de intervalo en cada estudio).

4.3.2.2 Técnicas de cribado del cáncer ginecológico

No se pudo evaluar la exactitud de las pruebas diagnósticas para el cáncer ginecológico en mujeres portadoras de mutaciones BRCA por no hallar ningún estudio que aportara esta información.

Tabla 26. Parámetros de exactitud de técnicas de vigilancia para el cáncer de mama en mujeres con mutaciones en los genes BRCA

Referencia	Diseño	N Mujeres BRCA	Edad media	APO Cáncer mama	Nº total de cánceres diagnosticados (Ca in situ)	Nº total de cánceres BRCA 1 (Ca in situ)	Umbral diagnóstico	Pruebas diagnósticas								
								EC (%)		US (%)		MRx (%)		RNM (%)		
								S	E	S	E	S	E	S	E	
Vigilancia Cáncer mama	Warner 04‡	Prospectivo	236	46,6	Mezcla	22 (6)	11(0)	BIRADS 4	9,1	99,3	33	96	36	99,8	77	95,4
	Kuhl 05	Prospectivo	43	38,9		8 (ND)	ND	BIRADS 4	-----	25	91,2	25	96,9	100	97,5	
	Podo 02	Prospectivo	-----	-----		5 (2)	2 (1)	Escala específica	-----	20	-----	20	-----	100	-----	
	Hartman 04*	Prospectivo	24	-----		1 (1)	1 (1)	No umbral estándar	-----	-----	0	-----	100	-----		
	MARIBS 05‡	Prospectivo	82 [§]	-----	Ninguna	13 (1)	13 (1)	BIRADS 3	-----	-----	23	-----	92	-----		
	Meijers 01	Prospectivo	63	39,5		8 (0)	8 (0)	-----	75	-----	25	-----	100**	-----		
	Stoutjesdijk 01	Retrospectivo	-----	-----		2*** (0)	2 (0)	BIRADS 3	-----	-----	50	-----	100	-----		
	Robson 03*	Incierto	53	44,1	ND	2 (2)	ND	-----	-----	-----	50	-----	100	81		

APO: Antecedentes personales oncológicos; BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System; EC: exploración clínica; US: ecografía; MRx: mamografía; RNM: resonancia nuclear magnética; S: sensibilidad; E: especificidad.

‡En estos estudios, los parámetros de exactitud de las pruebas diagnósticas se calcularon considerando como falsos negativos los resultados obtenidos durante el cribado de los cánceres de intervalo (Warner 04: 1cáncer; MARIBS 05: 1cáncer).

§ Sólo se seleccionan a las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 porque es el único subgrupo de interés para esta revisión del que se aporta información desagregada sobre pruebas diagnósticas.

* Valor predictivo positivo de la resonancia nuclear magnética: Kuhl 05: 8/12=66,7%; Hartman 04: 1/8= 12,5%; Robson 03: 2/12=16,7%.

** Se calcula con los datos obtenidos en 6 pacientes (6/6).

*** Uno de ellos resultó ser un linfoma no-Hodgkin de bajo grado (MALT).

4.4 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

En los estudios sobre vigilancia del cáncer de mama y ginecológico no se consideró adecuado el metanálisis. De los 13 estudios seleccionados, menos de la mitad (5) se habían diseñado con el objetivo de comparar la efectividad de varias pruebas de cribado entre sí (exploración clínica, ecografía, mamografía o resonancia nuclear magnética -RNM-), y de ellos, sólo 1 aportaba información suficiente para completar la tabla 2 x 2 para el análisis de heterogeneidad en la población de interés. Por este motivo, se llevó a cabo una síntesis cualitativa de los resultados matizados por su calidad metodológica.

4.4.1 Vigilancia del cáncer de mama

4.4.1.1 Técnicas de cribado

- ✓ Del total de pruebas de cribado del cáncer de mama evaluadas en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (exploración clínica, ecografía mamaria, mamografía y resonancia nuclear magnética -RNM-), la sensibilidad más alta se alcanzó con la RNM (entre 77 y 100%), siendo al menos el doble que la de las otras técnicas. Sin embargo, el valor predictivo positivo de la RNM para el diagnóstico fue bajo, entre un 12,5% y un 66,7%. La especificidad fue similar para todas las pruebas de cribado (superior al 90 % en la mayoría de los estudios).
- ✓ Los 8 estudios en los que se basa esta información sobre los parámetros de exactitud diagnóstica de las pruebas de cribado para el cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA, presentan un reducido número de cánceres (61 en total) y algunos problemas metodológicos (entre 8 y 11 respuestas afirmativas de 14 del QUADAS). Sin embargo, los resultados son concordantes entre estudios, en términos de similitud de los valores de sensibilidad para cada una de las pruebas y mejor rendimiento de la RNM frente al resto de las técnicas.

4.4.1.2 Programas de vigilancia

- ✓ El tipo de programa de vigilancia de cáncer de mama que presentó mejor sensibilidad en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA fue el que incorpora la RNM anual para todas las mujeres (entre 83 y 95%). Estos programas han sido evaluados en 3 estudios que suman una población de 714 mujeres; y que presentan algunos problemas metodológicos, con una puntuación entre 7 y 9 respuestas afirmativas de las 14 del QUADAS. El principal inconveniente es el de la alta frecuencia de falsos positivos.
- ✓ Los programas de vigilancia basados en la mamografía anual presentan una sensibilidad baja y similar entre los 4 estudios que la evalúan (entre 40 y 56%), todos ellos con algunos problemas metodológicos (principalmente de adecuación del gold estándar) y una puntuación entre 6 y 8 según la herramienta QUADAS.
- ✓ La mayor parte de los cánceres diagnosticados en los programas de vigilancia del cáncer de mama, tanto durante el cribado como en el periodo entre pruebas, fueron invasivos; y los escasos cánceres in situ se detectaron en los programas de vigilancia que incluían una RNM anual.

4.4.2 Vigilancia del cáncer de ovario

4.4.2.1 Técnicas de cribado

- ✓ No se pudo evaluar la exactitud de las pruebas diagnósticas para el cáncer ginecológico en mujeres portadoras de mutaciones BRCA por falta de información.

4.4.2.2 Programas de vigilancia

- ✓ La sensibilidad de los programas de cribado para cáncer ginecológico en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA (basados en ecografía y determinación sérica del CA-125), sólo se ha evaluado en dos

estudios de baja puntuación de calidad –según la herramienta QUADAS-, pequeño tamaño muestral (147 mujeres entre ambos estudios) y un periodo de seguimiento corto (1,4 y 3 años). Todo ello impide sacar conclusiones firmes sobre el rendimiento diagnóstico de dichos programas.

DISCUSIÓN

La realización de la prueba genética BRCA cada vez está más extendida en la práctica clínica y este hecho está modificando las indicaciones de intervenciones preventivas en mujeres en las que se detectan mutaciones, si bien aún no parece haber un uso generalizado de las mismas.

El nivel de conocimiento sobre la efectividad y seguridad de las diferentes intervenciones preventivas que pueden utilizarse en mujeres con mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 era escaso a principios del año 2005, cuando se planteó la realización de este estudio. Con los resultados del mismo, puede decirse, en primer lugar, que no hay suficiente evidencia sobre los beneficios de la quimioprevención y de la vigilancia intensiva en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2. En segundo lugar, se ha encontrado que la cirugía profiláctica (mastectomía y cirugía ginecológica) en estas mujeres tiene un efecto de reducción de la incidencia de cáncer de mama y ginecológico. Sin embargo, los resultados hallados deben interpretarse con cautela, ya que - entre otros aspectos que se comentarán a continuación - hay que tener en cuenta que no se ha demostrado un aumento de la supervivencia, que todos los trabajos evaluados tienen problemas metodológicos y que existen limitaciones para interpretar la validez externa. A todo ello hay que añadir que ninguna de estas intervenciones preventivas está exenta de riesgos y que la protección frente al cáncer de mama y ginecológico así como de otros cánceres vinculados a las mutaciones BRCA no es total.

1 DISCUSIÓN DE LAS LIMITACIONES Y ASPECTOS METODOLÓGICOS

En una revisión sistemática de la literatura, siempre hay que tener en cuenta que los resultados se basan en los hallazgos de trabajos ya realizados, por lo que está sujeta a las limitaciones de calidad y número de los mismos. En este caso, el hecho de no haber encontrado ningún ensayo clínico implica que las conclusiones han de sustentarse en estudios con un mayor riesgo de errores sistemáticos. En cuanto al número de artículos localizados, la efectividad de la mayoría de las intervenciones preventivas se ha evaluado por un pequeño número de trabajos (entre uno y tres, excepto en el caso la cirugía ginecológica). Así, la imposibilidad de contrastar resultados entre trabajos de características similares cuando se han

detectado problemas metodológicos en los estudios evaluados, puede plantear dudas sobre la fiabilidad de las conclusiones.

Por otra parte, los artículos que aparecen tras hacer una búsqueda bibliográfica pueden constituir una muestra sesgada del total de estudios que se han realizado, ya que tienden a publicarse más aquellos trabajos que han hallado resultados que apoyan la hipótesis inicial⁽¹⁴³⁾. En esta revisión sólo se han incluido estudios publicados, por lo que no puede descartarse el sesgo de publicación. De existir este sesgo, probablemente se estarían sobreestimando los efectos preventivos de las intervenciones estudiadas.

Otra posible limitación está relacionada con la exclusión de trabajos llevados a cabo en mujeres con moderado y alto riesgo de cáncer que no presentan datos desagregados de las portadoras de mutaciones BRCA incluidas en su población de estudio. Al establecer este criterio de selección se puede perder información de interés cuya implicación en los resultados finales no se puede determinar. Sin embargo, parece poco oportuno extrapolar los resultados obtenidos en estos trabajos a portadoras de mutaciones en los genes BRCA, cuando es conocido que el riesgo de cáncer y las características de los mismos en mujeres con y sin mutaciones son diferentes^(4;132).

Con respecto al análisis de los resultados en una revisión sistemática, lo deseable es hacer una síntesis cuantitativa de los mismos. En este trabajo, los problemas de algunos diseños y la heterogeneidad entre los estudios seleccionados impidieron realizar un metanálisis.

Por último, cabe destacar que la valoración crítica de los estudios seleccionados se realizó por dos revisoras de manera independiente, obteniéndose una alta concordancia entre las mismas.

2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

2.1 APORTACIÓN DE ESTA REVISIÓN COMPARADA CON OTRAS REVISIONES

Esta revisión evalúa críticamente la evidencia disponible sobre la efectividad de las distintas intervenciones preventivas (cirugía, quimioprevención y vigilancia) en cuanto a reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama, ginecológico o por cualquier otra causa en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2. Para ello se analizaron los estudios que cumplían con los criterios de selección establecidos en esta revisión del total de artículos localizados a través de una estrategia de búsqueda que abarcó hasta julio de 2005. Con anterioridad a la realización de este trabajo se localizaron dos revisiones sistemáticas relacionadas con el tema.

Una de ellas, llevada a cabo por un grupo de la Colaboración Cochrane⁽⁶⁵⁾, evaluaba la efectividad de la mastectomía profiláctica para la prevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo (determinado fundamentalmente en base a la historia oncológica familiar o personal); pero no extraía conclusiones específicas para mujeres con mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2. Dicho trabajo se centraba en una única intervención preventiva, seleccionaba artículos con poblaciones muy heterogéneas y la estrategia de búsqueda abarcó hasta septiembre de 2002; aunque, en una actualización posterior, la última fecha que se recogía para la localización de nuevos estudios fue febrero de 2003.

La otra revisión sistemática, cuya estrategia abarcaba hasta principios de 2004, trataba sobre la efectividad de las diversas estrategias de prevención del cáncer de mama (cirugía, quimioprevención y vigilancia) en mujeres de alto riesgo⁽¹¹⁷⁾. Aunque los autores extraen conclusiones para la población de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2, parte de los estudios en los que se basan incluyen mujeres con y sin mutaciones, hecho que limita la validez externa. Por otra parte, este trabajo sólo evaluaba la efectividad de las intervenciones preventivas en términos de reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama, pero no aportaba datos sobre los efectos sobre el cáncer ginecológico u otro tipo de cánceres vinculados a dichas mutaciones.

Se comparó la lista de referencia de estos dos trabajos con los seleccionados para esta revisión, comprobando que no faltaba ningún estudio que aportase datos desagregados sobre mujeres portadoras de mutaciones BRCA. Además, esta revisión añade diversos trabajos más a los aportados por las revisiones previas, tanto por la fecha de búsqueda (más reciente) como por el interés en evaluar un mayor número de resultados de las intervenciones preventivas en los estudios seleccionados.

Por otra parte, durante la realización de este trabajo, se publicaron dos revisiones sistemáticas en las que, entre otros temas, se analizaba la efectividad de las intervenciones preventivas para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama y ovario en mujeres con mutación BRCA. En un trabajo llevada a cabo por la Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)⁽¹⁴⁴⁾ la búsqueda incluía hasta julio de 2004 y en el otro estudio, encargado por la U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF)⁽¹⁴⁵⁾, alcanzaba hasta octubre del mismo año. En ambos trabajos se incluyeron artículos cuya población era de alto riesgo para el cáncer de mama o ginecológico, determinado en base a la detección de mutaciones BRCA, los antecedentes familiares o los resultados obtenidos mediante modelos estadísticos (Gail). Sin embargo, se aportaron resultados desagregados para la población de mujeres con mutaciones BRCA. El número de estudios seleccionados sobre intervenciones preventivas realizadas exclusivamente en estas mujeres fue inferior a los seleccionados para esta revisión. En ambos trabajos, con una metodología similar, se obtuvieron las mismas conclusiones: los autores consideraron suficiente la evidencia sobre el efecto de la cirugía profiláctica en términos de reducción de la incidencia de cáncer de mama y ovario; e insuficiente, la evidencia sobre los beneficios de la quimiopreención y de la vigilancia.

2.2 VALIDEZ INTERNA DE LOS ESTUDIOS

Según los artículos evaluados en esta revisión, los mejores resultados en cuanto a reducción de la incidencia del cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, se obtuvieron mediante la mastectomía profiláctica. Los tres estudios sobre esta intervención, dos sobre mastectomía bilateral profiláctica (MBP) y uno sobre mastectomía contralateral profiláctica (MCP) mostraron resultados similares, oscilando los hazards ratio entre 0 y 0,09 (estimaciones estadísticamente significativas). Por otra parte, aunque los problemas

metodológicos detectados en estos estudios, principalmente el potencial sesgo de selección, podrían llevar a una sobrestimación de la efectividad de estas técnicas quirúrgicas, no parece probable que el sentido del resultado final (efecto protector de la cirugía) sea consecuencia exclusiva de los mismos.

En cuanto a la reducción de la incidencia de cáncer ginecológico en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 se llegó a conclusiones diferentes en los estudios seleccionados, incluso al evaluar el mismo tipo de cirugía preventiva –OBP y SOBP-. Sólo un estudio muestra con claridad la efectividad de la cirugía ginecológica en términos de reducción de cáncer ginecológico (hazard ratio: 0,04; IC95%. 0,01-0,16)⁽¹²¹⁾, pero hay que tener en cuenta que el sentido de la asociación es similar en los dos estudios de mayor tamaño muestral (efecto protector de la cirugía). Además, los problemas metodológicos detectados en estos dos estudios, principalmente el potencial sesgo de selección, tenderían a infraestimar la efectividad de la cirugía. Por otra parte, los resultados mostrados en un estudio que no se ha incluido en esta revisión dada su reciente publicación, y que tiene una calidad metodológica más alta que los demás, concuerdan con los mostrados previamente. Así, tras 3,5 años de seguimiento, se detectaron 50 cánceres de ovario, trompas o peritoneo en 1828 mujeres portadoras de mutaciones BRCA, de las cuales 1045 se habían sometido a una salpingo-ooforectomía profiláctica y el resto (783) no. En el grupo de mujeres intervenidas se diagnosticaron 18 cánceres y en el grupo control 32. Tras el análisis multivariante, la SOBP mostró una reducción del riesgo de cáncer ginecológico vinculado a mutaciones BRCA (ovario, trompas y peritoneo) de un 80% (HR:0,20; IC95%:0,07-0,58; p=0,03)⁽¹⁴⁶⁾.

Según la información aportada por los dos estudios evaluados de mayor tamaño muestral y por el trabajo comentado previamente⁽¹⁴⁶⁾, la cirugía ginecológica es la intervención que aporta mejores resultados sobre reducción del riesgo del cáncer ginecológico en la población de estudio.

Recientemente se ha publicado la actualización del único estudio sobre tamoxifeno y cáncer de mama contralateral analizado en esta revisión⁽¹²⁶⁾. Dicho trabajo muestra una asociación protectora no sólo en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA 1, similar a la versión previa del estudio, sino también en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA 2 (OR ajustada de 0,42; 0,17-1,02)⁽¹⁴⁷⁾.

Sin embargo, el diseño del estudio (caso-control con casos prevalentes) sigue siendo un problema que limita la fiabilidad de los resultados encontrados.

2.3 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

2.3.1 Efectividad de la cirugía preventiva

A pesar de los resultados sobre la mayor efectividad de la cirugía profiláctica frente al resto de intervenciones preventivas (quimioprevención y vigilancia) en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, hay que tener en cuenta algunos aspectos de interés para la interpretación correcta de los mismos.

Así, todos los resultados se expresan en términos relativos (hazard ratio). Este hecho, aunque es técnicamente correcto, tiende a magnificar el resultado final. Cuando se evalúan intervenciones con un potencial efecto protector, es decir, que disminuyen la incidencia de un desenlace perjudicial, estimar la reducción absoluta del riesgo en expuestos puede ofrecernos una información más real. A modo de ejemplo: en términos relativos, la MBP reduce la incidencia de cáncer entre un 100 y un 95% tras 3 y 7 años de seguimiento respectivamente; por otra parte, la OBP reduce en un 96% el riesgo de cáncer de ovario tras 8 años de seguimiento. Si utilizamos términos absolutos la MBP reduciría la incidencia de la enfermedad entre un 12%⁽¹⁰⁴⁾ y un 46%⁽¹¹⁸⁾ y la OBP en un 18%⁽¹²¹⁾.

Por otra parte, la existencia de otro tipo de cirugía o tratamientos quimioterápicos concomitantes a la intervención evaluada, los antecedentes oncológicos de la población de estudio, el tipo y localización de la mutación, el consumo de hormonas exógenas, etc, pueden actuar como variables confusoras o modificadoras del efecto, que no siempre se usan para ajustar en el análisis estadístico. Por lo tanto, la diferente distribución de estas variables en los grupos de comparación puede ser responsable, en mayor o menor medida, de los resultados finales obtenidos en cada trabajo.

En cuanto a la mortalidad, a pesar de que en la literatura existen trabajos que sacan conclusiones sobre la mejor estrategia preventiva para aumentar la supervivencia ajustada a la calidad de vida, sus resultados están basados en modelos teóricos^(148;149). Con los datos de los estudios originales no se puede sacar una

conclusión firme al respecto y las razones de este hecho pueden ser varias. Una de ellas es la falta de información desagregada sobre el número y las causas de fallecimiento entre las participantes censuradas durante el desarrollo de algunos estudios^(120;121). Otra razón es el tiempo de seguimiento de algunos trabajos^(104;105), insuficiente para poder obtener información concluyente al respecto, principalmente sobre mortalidad por cáncer de mama, teniendo en cuenta que la supervivencia a los 3 años de este cáncer es del 84%⁽³⁾. La otra posibilidad es que realmente no se produzca una reducción de la mortalidad. Así, en mujeres con cáncer de mama previo, la reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral no se traduce necesariamente en un aumento de la supervivencia⁽¹¹⁹⁾.

2.3.2 Rendimiento de los programas y técnicas de vigilancia

Al analizar los datos obtenidos sobre vigilancia del cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, se detecta que la sensibilidad de la mamografía en la población de estudio (entre 0 y 50%) es inferior que en la población general o en mujeres con riesgo elevado y sin mutación genética (entre 85 y 95%)^(92;150-152). Una de las posibles explicaciones es que la efectividad de la mamografía es inversamente proporcional a la densidad del tejido mamario y este es mayor en mujeres jóvenes (menores de 50 años), edad a la que se diagnostican la mayoría de los cánceres en portadoras de mutaciones en los genes BRCA⁽⁴⁾. Además, el cáncer de mama vinculado a dichas mutaciones tiende a presentar con más frecuencia bordes expansivos redondeados que márgenes irregulares e infiltrantes, detectándose, por lo tanto, como lesiones de apariencia benigna en la mamografía^(51;151). Por otra parte, los carcinomas in situ con frecuencia presentan calcificaciones que pueden ser detectadas por la mamografía, sin embargo, estos tumores están asociados más frecuentemente a cánceres esporádicos o vinculados a mutaciones BRCA 2 que a tumores asociados a mutaciones en el gen BRCA 1^(153;154).

Así, se detectaron diferencias importantes entre el rendimiento de los programas de vigilancia del cáncer de mama que utilizan la mamografía anual como técnica aislada (sensibilidad entre un 40%⁽¹³⁵⁾ y un 56%⁽¹³⁴⁾) y aquellos que incorporan la RNM de manera protocolizada para todas las mujeres del estudio (sensibilidad entre un 83%⁽¹³²⁾ y un 95%⁽¹³¹⁾).

Con los datos obtenidos en esta revisión, la RNM es la técnica con mayor sensibilidad para la detección de cánceres en mujeres portadoras de mutaciones BRCA (entre un 77 y un 100%), incluidos cánceres en estadio precoz. Sin embargo, hay que tener en cuenta algunos aspectos de interés.

Por una parte, los falsos positivos obtenidos mediante esta prueba de imagen son frecuentes y esto conlleva una serie de consecuencias negativas. El valor predictivo positivo osciló entre un 12,5%⁽¹⁴²⁾ y un 66,7%⁽¹³⁸⁾ y en uno de los programas que incluía la RNM anual se realizaron biopsias innecesarias tras un resultado positivo en el 14% de la población de estudio⁽¹³¹⁾.

Por otra parte, no hay que olvidar que la mayoría de los cánceres detectados en el período entre pruebas fueron invasivos, algunos, incluso con adenopatías positivas. El tipo histológico y la agresividad de los cánceres diagnosticados en mujeres portadoras de mutaciones, principalmente en el gen BRCA 1, podrían estar relacionados con un crecimiento tumoral rápido. Esta información es de gran importancia, ya que pequeños tumores no detectados en un cribado previo o aparecidos como cánceres de intervalo pueden alcanzar rápidamente estadios tumorales en los que el cribado ya no podría mejorar su pronóstico.

El objetivo final de incorporar un nuevo protocolo diagnóstico (mamografía más RNM) en un sistema sanitario no es simplemente ampliar el espectro de pacientes diagnosticadas, sino mejorar los resultados clínicos con respecto a los obtenidos utilizando sólo la estrategia antigua (en este caso, la mamografía). Ante esta situación, se desconocen los beneficios del tratamiento utilizado hasta ahora sobre los cánceres detectados sólo con RNM y si dichos beneficios compensan los riesgos asociados al sobrediagnóstico de la enfermedad⁽¹⁵⁵⁾. Los estudios evaluados muestran resultados intermedios (menor porcentaje de cánceres de intervalo en los programas con RNM anual frente a los programas con mamografía como técnica aislada), pero se desconoce si, en la población de interés, el cribado del cáncer de mama con RNM reduce la mortalidad.

En cuanto a la vigilancia del cáncer ginecológico, dado el bajo riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida en la población general (1,5%)⁽⁴⁾, el bajo valor predictivo positivo del cribado (aproximadamente 2%), la naturaleza invasiva del procedimiento para el diagnóstico de la enfermedad (cirugía exploradora), así como

la falta de evidencia sobre reducción de la mortalidad en mujeres sometidas a un programa de cribado de cáncer de ovario, impiden la generalización de esta práctica clínica⁽¹⁵⁶⁾. En mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA el riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de la vida es muy superior al de la población general (entre un 39% y un 63% para BRCA 1 y entre un 11% y un 27% para BRCA 2)⁽¹⁹⁾. En cuanto al valor predictivo positivo del cribado en esta población, la literatura ofrece información contradictoria. Así, uno de los estudios seleccionados para esta revisión detalla que el 35% (n=22) de las participantes recibieron un resultado positivo y 10 fueron sometidas a una cirugía exploradora, confirmándose la enfermedad en 5 (valor predictivo positivo de la prueba $(5/22) = 22,7\%$)⁽¹³⁶⁾. Sin embargo, en otro estudio de características similares, 74 de 152 mujeres recibieron un resultado positivo (48,6%) y 20 fueron intervenidas, diagnosticándose cáncer en 1 mujer –metástasis en el ovario de un cáncer de mama- (valor predictivo de la prueba $(1/74) = 1\%$)⁽¹⁰⁶⁾. A pesar de la variabilidad encontrada en los valores predictivos, estos datos confirman la limitada especificidad del programa y las innecesarias exploraciones quirúrgicas secundarias a falsos positivos, también en la población de mujeres con mutaciones BRCA.

Por otra parte, con la información aportada en los estudios evaluados, la repercusión del cribado del cáncer de ovario sobre la mortalidad no se puede valorar.

2.3.3 Morbilidad física de las intervenciones preventivas

Los riesgos propios de la cirugía y la anestesia siempre tienen que ser considerados ante cualquier técnica quirúrgica, incluso en individuos sanos.

En los estudios evaluados no se da información sobre las complicaciones de la mastectomía profiláctica en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA. Sin embargo, la literatura aporta datos de complicaciones postquirúrgicas de hasta un 21% en una serie de 112 mujeres de alto riesgo (79 de ellas, portadoras de mutaciones en los genes BRCA)⁽¹⁵⁷⁾ y un 30,4% en 92 mujeres que se sometieron a una mastectomía con reconstrucción inmediata⁽¹⁵⁸⁾. Entre ellas se incluyeron hematomas, infecciones, contracciones o ruptura del implante.

Las complicaciones asociadas a la cirugía ginecológica preventiva sólo se muestran en un estudio de los seleccionados para esta revisión. De 80 mujeres sometidas a una SOBP, se contabilizaron 4 complicaciones; una infección de la herida quirúrgica, una obstrucción distal del intestino delgado por adherencias y dos perforaciones iatrogénicas, una de vejiga y otra de útero⁽¹⁰⁵⁾. Estos resultados son similares a los aportados por otros estudios sobre complicaciones en cirugía ginecológica laparoscópica⁽¹⁵⁹⁾, pero inferiores al ratio de complicaciones asociadas a la salpingo-ooforectomía con histerectomía concomitante (9-17%)^(160;161). Además de los potenciales problemas derivados de la cirugía, no hay que olvidar que la extirpación de los ovarios implica esterilidad y una menopausia prematura con síntomas a los que puede estar asociada y que se intentan paliar con fármacos no precisamente inocuos⁽⁶⁷⁾.

En los estudios evaluados para esta revisión sobre tamoxifeno y ACO no se aporta información sobre los efectos secundarios asociados al consumo de estos fármacos con acción estrogénica. Sin embargo, no hay que olvidar la información procedente de otros trabajos. Entre los efectos adversos asociados al tamoxifeno destacan, por su trascendencia clínica, los procesos tromboembólicos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) y el cáncer de endometrio. Además, se ha descrito un aumento de síntomas vasomotores, uñas quebradizas y problemas ginecológicos (aumento del flujo vaginal, metrorragias, etc), entre otros^(76;162).

En cuanto a la vigilancia intensiva en mujeres con mutación BRCA, sólo 1 estudio de los seleccionados para esta revisión aporta información sobre efectos adversos del cribado de cáncer de ovario⁽¹⁰⁶⁾. Entre los más relevantes, tanto del screening de cáncer de mama como ginecológico, destaca el hecho de someter a las mujeres a exámenes frecuentes y las consecuencias derivadas de un falso positivo, es decir, la realización de pruebas de confirmación e intervenciones diagnósticas innecesarias, en algunos casos, mediante técnicas invasivas^(106;163). En cuanto a la asociación entre radiación ionizante durante el cribado mamográfico y el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, un estudio recientemente publicado y llevado a cabo con 1600 casos y 1600 controles, no encontró asociación entre ambas (OR ajustada:1,03; IC95%: 0,85-1,25)⁽¹⁶⁴⁾.

Otros riesgos del cribado son menos relevantes o infrecuentes: la sensación de ansiedad o molestia durante la aplicación de las técnicas, así como costes personales para las mujeres difíciles de cuantificar (tiempo, pérdida de días de trabajo, transporte, cuidado de los hijos, etc)⁽⁹²⁾.

2.3.4 Morbilidad psicológica de las intervenciones preventivas

Ninguno de los estudios seleccionados para esta revisión aportó información sobre la morbilidad psicológica de las mujeres incluidas en cada grupo de comparación.

Una revisión llevada a cabo por un grupo de la Colaboración Cochrane informaba sobre aspectos psicológicos en mujeres de alto riesgo sometidas a una MP⁽⁶⁵⁾. En este trabajo se pudieron observar algunas tendencias a pesar de las limitaciones metodológicas detectadas en los estudios evaluados, principalmente el sesgo de recuerdo en los trabajos sobre calidad de vida y el hecho de que ningún estudio que evaluaba la satisfacción de las pacientes informaba haber utilizado un instrumento validado ni incluía un grupo control compuesto por personas que optaron por no someterse a una MP. En general, las mujeres informaron estar satisfechas con su decisión de someterse a una MP, satisfacción inversamente relacionada con las complicaciones quirúrgicas y con el mal resultado estético. Dicha satisfacción, si bien puede ser real, según los autores de esta revisión, también puede ser debida a un sesgo de disonancia cognitiva*. La insatisfacción con la decisión de someterse a una MP se relacionó con discusiones con el médico o con un asesoramiento inadecuado previo a la decisión de someterse a la intervención preventiva. En relación al bienestar emocional, la mayoría de las mujeres se recuperaron positivamente después de la cirugía, informaron menor preocupación por el cáncer y, en general, demostraron una morbilidad psicológica reducida a partir de sus mediciones iniciales. De los aspectos psicosociales analizados, la imagen corporal y los sentimientos de feminidad fueron los más afectados.

No se ha encontrado información sobre el impacto psicológico de la ooforectomía en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, pero sí en mujeres con alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama u ovario. Un estudio prospectivo de 3

* Concepto que hace referencia a la incongruencia o desarmonía interna del sistema de ideas y actitudes que presenta una persona. Este fenómeno ha sido documentado en mediciones de satisfacción de la paciente con instrumentos no validados y se da especialmente al evaluar la satisfacción relacionada con una decisión quirúrgica⁽¹⁶⁵⁾.

años de seguimiento, mostró que la OBP redujo la ansiedad relacionada con el cáncer de ovario y la mayoría reveló un alto grado de satisfacción con la decisión tomada⁽¹⁶⁶⁾. Sin embargo, estos datos contrastan con los aportados por otro estudio, en este caso retrospectivo. En este segundo estudio, las mujeres que se sometieron a una OBP tuvieron peores puntuaciones en las escalas de función social y rol emocional (Short Form (SF)-36 Health Status Questionnaire) que las que decidieron continuar con controles periódicos. También presentaron más síntomas menopaúsicos que las mujeres sin ooforectomías. No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de comparación en cuanto a preocupación por el cáncer o la función sexual⁽¹⁶⁷⁾.

2.4 VALIDEZ EXTERNA DE LOS RESULTADOS

La efectividad de las estrategias preventivas está directamente relacionada con la penetrancia de las mutaciones en los genes BRCA de las mujeres investigadas. Esto puede explicar los diferentes resultados de algunos estudios. A modo de ejemplo: 2 estudios evalúan la efectividad de la ooforectomía bilateral profiláctica (OBP) en cuanto a reducción de la incidencia de cáncer ginecológico durante más de 7 años de seguimiento, en 1 de ellos no se detectó ningún cáncer de ovario⁽¹²³⁾ y en otro se diagnosticaron 58 casos⁽¹²¹⁾. Con estos datos, en el primero no se pudo calcular el hazard ratio asociado a la intervención evaluada y en el segundo el hazard ratio asociado a la OBP fue de 0,04. En la expresión fenotípica de las mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 influyen el tipo y la localización de las mismas dentro de los genes, las características de las mujeres investigadas (número de cánceres diagnosticados en las familias de las mujeres participantes, edad del diagnóstico, sexo de los casos afectados, localización de las mutaciones dentro de cada gen, etc), así como de otros factores no identificados todavía.

El desconocimiento sobre la penetrancia de determinadas mutaciones en los genes BRCA, de mutaciones conocidas en distintas poblaciones y la escasa información sobre la base poblacional de la que proceden las participantes en los trabajos seleccionados limita la validez externa de los resultados.

Así, en España se han identificado 53 tipos de mutaciones diferentes en los genes BRCA y de ellas 12 han sido descritas sólo en familias españolas. Aún se

desconoce la penetrancia real de las mismas, pudiendo ser igual, mayor o menor que el de las poblaciones estudiadas⁽¹⁶⁸⁾.

Por otra parte, todos los estudios seleccionados para esta revisión informan que las mujeres investigadas pertenecían a familias de alto riesgo de cáncer de mama/ginecológico; sin embargo, llama la atención la alta incidencia de cánceres diagnosticados en el grupo control (GC) de los 3 estudios sobre mastectomía profiláctica (entre un 12,7%⁽¹⁰⁴⁾ y un 48%⁽¹¹⁸⁾ en 3 y 7 años de seguimiento respectivamente) y de alguno de los trabajos sobre OBP (incidencia de cáncer de mama: entre un 13%⁽¹⁰⁵⁾ y un 46%⁽¹²²⁾ en 1 y 3 años de seguimiento respectivamente; incidencia de cáncer de ovario: entre un 7%⁽¹⁰⁵⁾ y un 18%⁽¹²¹⁾ en 2 y 8 años de seguimiento respectivamente). Estos datos nos hacen pensar que las cohortes de los GC estaban formadas por mujeres con un riesgo muy elevado de cáncer, comparable a la información aportada en la literatura sobre penetrancia del gen BRCA 1 ó 2 a lo largo de la vida en familias con múltiples casos de cáncer⁽¹⁹⁾. Si bien es cierto que la mayoría de las mujeres que se realizan una prueba genética tienen más de un familiar afectado, también existen personas que se someten a la misma en base a una historia familiar débil o al diagnóstico precoz de la enfermedad⁽³¹⁾. Es importante tener en cuenta este aspecto, ya que la efectividad de las intervenciones evaluadas podría ser menor en mujeres con un riesgo más bajo de cáncer, dada la menor incidencia de casos que se prevé que aparezcan entre las mujeres del GC.

3 SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA E IMPLICACIONES DE ESTE ESTUDIO

Según un informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, se tiene evidencia de 92 laboratorios españoles que realizan ensayos o pruebas genéticas moleculares relacionadas con la salud. Según este informe, las pruebas genéticas para detectar mutaciones BRCA se realizan en 19 laboratorios españoles (8 pertenecientes a hospitales públicos, 7 a laboratorios privados y 4 a centros de investigación). La consulta on-line en el European Directory of DNA Diagnostic Laboratories y en un informe realizado conjuntamente por el Institute for Prospective Technological Studies y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía proporcionaron información

adicional al incluir a la Unidad Clínica de Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) como uno de los laboratorios que también realizan la prueba genética⁽¹⁶⁹⁾.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que a las pruebas genéticas no siempre se accede a través de alguno de los centros sanitarios descritos previamente. Actualmente existen compañías que diseñan campañas de marketing dirigidas al “consumo” de pruebas genéticas y ofrecen servicios de diagnóstico sofisticados vía on line sin involucrar al médico o a la compañía de seguros. El consejo genético se realiza telefónicamente por consultores cuya formación se desconoce y los beneficios económicos se obtienen mediante la venta de pruebas genéticas. Ante estas premisas, surge la duda sobre el tipo de consejo que se ofrece y la repercusión en las decisiones que tomen los consumidores. Además, aunque dichas compañías se comprometen al anonimato de sus clientes, a diferencia de los centros sanitarios, no están sujetas a las restricciones de la Ley de responsabilidad y transferibilidad del seguro médico de 1996 de Estados Unidos (Health Insurance Portability and Accountability Act -HIPAA-*)⁽¹⁷⁰⁾.

Con respecto a la práctica de estrategias con fines preventivos, no se han encontrado trabajos relevantes llevados a cabo en España. Sin embargo, existen proyectos de investigación en marcha sobre quimioprevención en los que participan mujeres españolas, por ejemplo el ensayo multicéntrico MAP-3 (Excel Study) sobre Exemestano versus placebo en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama^(80;171).

A pesar de la ausencia de trabajos publicados, según expertos consultados, se puede decir que las estrategias quirúrgicas con fines preventivos, tanto la MBP como la OBP, se están realizando en España en algunas mujeres y no necesariamente tras una prueba BRCA positiva. No parece que existan protocolos bien estructurados, sino más bien se realizan en casos muy determinados, principalmente en mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer y/o que ejercen una gran presión psicológica por cancerofobia. Esta información coincide con la aportada en la literatura sobre las características de las mujeres que se someten a

* La ley federal de privacidad de 1996 se aplica a la información médica en poder de los proveedores de servicios de salud que participan de determinadas transacciones electrónicas, planes de salud y en centros de intercambio de información médica. (El Departamento de Salud y Servicios Humanos ha emitido la reglamentación "Estándares para la privacidad de información médica identificable a nivel personal que se aplica a las entidades cubiertas por la ley HIPAA).

intervenciones profilácticas⁽¹⁷²⁾. Recientemente, una organización británica sobre cáncer de mama (Breakthrough Breast Cancer) informó que algunas mujeres de este país optan por la cirugía preventiva antes de conocer si portan o no una mutación en los genes BRCA 1 ó 2, dado el impacto psicológico que supone la que consideran una larga espera hasta obtener los resultados de las pruebas genéticas⁽¹⁷³⁾.

3.1 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

El tipo de diseño ideal que superaría las limitaciones detectadas en los estudios que comparan la efectividad de distintas estrategias de intervención preventiva en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, es el ensayo clínico con asignación aleatoria y seguimiento a largo plazo.

Sin embargo, en el caso de la cirugía preventiva, con la información que ya existe sobre sus resultados y sobre la penetrancia de las mutaciones, podría ser poco aceptable la realización de estudios que requieren la asignación de la intervención por un mecanismo basado en el azar. No obstante, teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios observacionales existentes, la utilización de las diversas técnicas quirúrgicas debería hacerse en el marco de estudios observacionales prospectivos multicéntricos, con grupo control apareado, que permitan una adecuada identificación de la población, recojan información de calidad sobre todas las variables que pueden influir en el resultado final y sobre todos los resultados relevantes, con un análisis ajustado por posibles factores de confusión y un seguimiento largo con mecanismos para evitar pérdidas.

Por otra parte, parece pertinente el diseño de estudios que comparen la cirugía con otras alternativas de prevención primaria cuya efectividad en poblaciones de alto riesgo parece demostrada (tamoxifeno o raloxifeno)^(162;174;175).

En todas las investigaciones llevadas a cabo en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA sería apropiado recoger la incidencia de cánceres diferentes a mama o ginecológico así como las causas de muerte de las participantes de cada estudio con el fin de valorar, desde una perspectiva más global, los beneficios de las estrategias de intervención que se plantean a esta población.

Sobre la vigilancia de cáncer de mama, es necesario determinar el intervalo idóneo entre las pruebas de imagen, de forma que se puedan maximizar los beneficios del cribado (disminuir el número de cánceres de intervalo) con el menor número de pruebas realizadas a lo largo de la vida de las mujeres. Asimismo, es necesario investigar la repercusión sobre la mortalidad al incorporar la resonancia nuclear magnética de manera protocolizada para todas las mujeres en los estudios sobre programas de vigilancia.

Por último, dado el desconocimiento sobre la penetrancia de las mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 en la población española, sería muy útil la realización de estudios que aportaran dicha información. Esto ayudaría a valorar la generalización a España de las conclusiones extraídas de estudios sobre efectividad de intervenciones preventivas realizados en otros países.

3.2 IMPLICACIONES PARA LA GESTIÓN SANITARIA Y LA PRÁCTICA CLÍNICA

Para formular recomendaciones para la gestión sanitaria, con los resultados de esta revisión, el principal problema surge al tratar de definir cuando un beneficio extra compensa su coste adicional.

Según un artículo sobre estrategias preventivas en mujeres sin cáncer y portadoras de mutaciones en los genes BRCA (tamoxifeno, anticonceptivos orales, cirugía ginecológica, mastectomía, ambas cirugías preventivas juntas y vigilancia), las intervenciones con mejor ratio coste-efectividad, con y sin ajustar por AVAC (años de vida ajustados por calidad), fueron la ooforectomía como intervención aislada o en combinación con la mastectomía profiláctica⁽¹⁷⁶⁾. En otro estudio, con respecto al cribado del cáncer de mama en la población de interés, el coste incremental por AVAC osciló entre menos de 45.000 \$ a más de 700.000 \$, dependiendo de la edad de las mujeres al inicio del seguimiento y el tipo específico de mutación BRCA. Así, el ratio coste-efectividad del cribado con RNM fue mayor en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA 1 que en el BRCA 2 y el valor añadido de la RNM a la mamografía varió enormemente con la edad⁽¹⁷⁷⁾.

En EEUU, Canadá y algunos países europeos se considera que una intervención sanitaria presenta una relación coste-efectividad aceptable si el coste adicional de cada AVAC ganado es inferior a los 50.000 \$, e inaceptable cuando supera los

100.000 \$ por AVAC. En España no existe un criterio tan claro, aunque se ha sugerido que se pueden considerar eficientes todas las opciones hasta 30.000 euros/AVAC e ineficiente la intervención con un coste-efectividad superior a 120.000 euros/AVAC ⁽¹⁷⁸⁾. Con todo, no hay que olvidar que los estudios de coste-efectividad de las intervenciones preventivas en mujeres con mutaciones BRCA se han realizado con hipótesis de aumento de la supervivencia, pero que ningún estudio original ha demostrado claramente que exista este efecto.

Por otra parte, a la hora de establecer recomendaciones médicas o intervenciones de planificación sanitaria en cada país, también hay que tener en cuenta la percepción de la población sobre las opciones de prevención disponibles. En este sentido la literatura recoge que la cirugía profiláctica, aunque es considerada una opción por más de la mitad de las mujeres de alto riesgo de cáncer de mama ⁽¹⁷⁹⁾, el porcentaje que finalmente se sometió a la misma osciló entre un 9 y un 17% ⁽¹⁷⁹⁻¹⁸²⁾. También se ha mostrado la variabilidad en cuanto a la aceptabilidad de las diferentes estrategias preventivas de intervención en mujeres pertenecientes a países con culturas diferentes (Francia, Inglaterra y Canadá) ⁽¹⁸²⁾.

Debido a la repercusión psicológica de los resultados de la prueba genética BRCA y las implicaciones que tiene someterse a cualquiera de las estrategias profilácticas (cirugía, quimioprevención y vigilancia), es necesario seleccionar muy bien a la población a la que se le ofrece la posibilidad de someterse tanto a las pruebas genéticas como a las alternativas de prevención.

Una vez seleccionada a la población adecuada, parece claro que debe ser la mujer susceptible quien tome la decisión final. En este sentido, el consejo genético llevado a cabo por profesionales formados y sin conflictos de interés puede cubrir las necesidades informativas. Así, las mujeres con un riesgo elevado de cáncer de mama deberían conocer lo que significa la prueba genética BRCA y aquellas con un resultado positivo en el test, comprender su verdadero riesgo de padecer cáncer y de morir a causa de esta enfermedad. En cuanto a la decisión sobre someterse o no a una intervención preventiva y al tipo de técnica elegida, los profesionales sanitarios deberían interpretar correctamente los resultados sobre efectividad de dichas estrategias y comentar con las mujeres los riesgos asociados a las mismas. Por otra parte, la seguridad tras someterse a una cirugía preventiva no es del 100%. Así, ni las mastectomías profilácticas eliminan por completo el riesgo de

cáncer^(103;118), ni con la cirugía ginecológica profiláctica se elimina por completo el riesgo de cáncer de mama ni de cáncer en los tejidos con origen embrionario en el epitelio celómico –mucosa tubárica y peritoneo- (un estudio estimó en un 4,3% el riesgo de cáncer peritoneal en los 20 años posteriores a la SOBP⁽¹⁴⁷⁾). En este sentido, la seguridad derivada de un resultado falso negativo en las pruebas de cribado puede condicionar el pronóstico de las personas que se someten a vigilancia intensiva. No hay que olvidar la baja sensibilidad de algunas pruebas para el cribado del cáncer de mama así como la posibilidad de desarrollar tumores de rápido crecimiento tras un resultado negativo en el screening. Además, las mutaciones en los genes BRCA incrementan el riesgo no sólo de cáncer de mama y ginecológico sino también de otro tipo de tumores como estómago, páncreas, colon, etc⁽¹⁶⁾, cuyas consecuencias, en la población de interés no han sido evaluadas.

Más allá de las necesidades informativas, existe una dimensión emocional que puede influir en la decisión final. Por ello, el apoyo psicológico debería ser parte de todo el proceso con el fin de que las mujeres comprendan la información aportada tras reducir la ansiedad y la percepción de inevitabilidad de enfermedad que sufren algunas de ellas.

Por último, teniendo en cuenta las condiciones de incertidumbre sobre alguna de las estrategias profilácticas y los diferentes valores de cada persona, sería deseable dar toda la información de una manera estandarizada mediante herramientas para la toma de decisiones. Con todo esto, la mujer podrá elegir la opción que considere más oportuna basada en la mejor evidencia disponible.

CONCLUSIONES

1 CONCLUSIONES SOBRE LA COMPARACIÓN DE DISTINTAS ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN CON FINES PREVENTIVOS

MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA FRENTE A VIGILANCIA

1. La mastectomía profiláctica redujo la incidencia de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA, en comparación con la vigilancia. Los resultados obtenidos en los tres estudios en los que se basa esta conclusión fueron similares, oscilando los hazards ratio entre 0 y 0,09 (estimaciones estadísticamente significativas). Aunque los problemas metodológicos detectados en estos estudios pueden sobrestimar la efectividad de la cirugía; es improbable que invaliden el sentido de las asociaciones encontradas (efecto protector).
2. No se ha encontrado efecto de la mastectomía profiláctica sobre la mortalidad. En los dos estudios que aportan información al respecto, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de cirugía y vigilancia.
3. Ningún estudio de comparación entre mastectomía profiláctica y vigilancia aporta información sobre la morbilidad física, psíquica o la calidad de vida de las mujeres incluidas en los distintos grupos de comparación.

CIRUGÍA GINECOLÓGICA FRENTE A VIGILANCIA

1. La cirugía ginecológica profiláctica (ooforectomía o salpingo-ooforectomía bilateral), comparada con la vigilancia, redujo la incidencia de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA en los tres estudios que tratan el tema. Los hazard ratio oscilaron entre 0,10 y 0,53, siendo las diferencias entre grupos estadísticamente significativas en dos estudios. Los problemas metodológicos detectados en todos los trabajos, principalmente las diferencias entre los grupos de comparación, tenderían a infraestimar la efectividad de la cirugía.
2. La evidencia sobre la efectividad de la cirugía ginecológica profiláctica en términos de reducción de la incidencia de cánceres ginecológicos es limitada, aunque apunta a un efecto protector. El único estudio que muestra con claridad este efecto, con un hazard ratio de 0,04, es el de mayor tamaño muestral y seguimiento más largo. Sin embargo, los otros tres estudios que valoran este resultado no muestran una reducción de cánceres ginecológicos asociada a la cirugía, si bien no puede descartarse que esto se deba al pequeño tamaño muestral, al escaso tiempo de seguimiento o a la baja penetrancia de las mutaciones en las mujeres investigadas.
3. La evidencia sobre el efecto de la cirugía ginecológica sobre la supervivencia es escasa (un estudio) y de baja calidad. Aunque el estudio que valora el resultado, encuentra mayor supervivencia a los 5 años en las mujeres intervenidas, no puede descartarse que esta diferencia con la vigilancia pueda explicarse por un efecto de confusión.
4. Ningún estudio de comparación entre cirugía ginecológica y vigilancia aporta información sobre la morbilidad física, psíquica o la calidad de vida; y sólo un estudio proporciona la tasa de complicaciones postquirúrgicas tras la salpingo-ooforectomía profiláctica, siendo menor del 1%.
5. La evidencia sobre un posible efecto de la ligadura de trompas en términos de prevención del cáncer de ovario es muy limitada, ya que se circunscribe a un único estudio con problemas de validez importantes.

CONSUMO DE FÁRMACOS FRENTE A NO CONSUMO

1. Los efectos del tamoxifeno en términos de prevención del cáncer de mama contralateral, sólo se han valorado en un estudio de casos y controles con casos prevalentes, por lo que la evidencia es limitada. Este estudio detectó una asociación protectora del tamoxifeno, que sólo alcanzó significación estadística en las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 (OR cruda de 0,38; IC95%: 0,19-0,74).
2. No puede concluirse que haya una asociación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA. Esta asociación se ha valorado en dos estudios con diseño de casos y controles con casos prevalentes y otros problemas metodológicos; y sólo uno de ellos encontró un efecto de pequeña magnitud (OR de 1,20; IC95%: 1,02-1,40).
3. No puede concluirse que el consumo de anticonceptivos orales se asocie con una reducción del riesgo de cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutaciones BRCA. Esta asociación se ha valorado en dos estudios con diseño de casos y controles con casos prevalentes, que presentan problemas de calidad metodológica importantes. Sólo uno de ellos encontró una asociación negativa entre consumo de anticonceptivos orales y cáncer de ovario (OR de 0,40; IC95%: 0,2-0,7).

2 CONCLUSIONES SOBRE EL RENDIMIENTO DE LA VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA Y GINECOLÓGICO

VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA

1. La resonancia nuclear magnética –RNM- fue la prueba de cribado que alcanzó una sensibilidad más alta para la detección del cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA (entre 77 y 100%, en 8 estudios). En consecuencia, los programas que incluían la RNM anual de manera protocolizada obtuvieron un rendimiento diagnóstico mayor (sensibilidad entre 83 y un 95%) que aquellos basados en la mamografía anual, asociada o no a otras pruebas (sensibilidad entre 40 y 56%). Aunque los estudios que aportan esta información presentan algunos problemas metodológicos que podrían llevar a un cierto sesgo en las estimaciones de la sensibilidad de las pruebas evaluadas, la superioridad de la RNM frente a las demás técnicas parece clara.
2. Los programas de vigilancia del cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA, incluso los basados en RNM anual, no están exentos de limitaciones. El principal problema es que la mayor parte de los cánceres diagnosticados, tanto durante el cribado como en el periodo entre pruebas, son invasivos. La RNM tiene el inconveniente de la alta frecuencia de falsos positivos, lo que se traduce en un bajo valor predictivo positivo de la prueba (entre un 12,5% y un 66,7%) y por lo tanto, de los programas que la utilizan como técnica de cribado.

VIGILANCIA DEL CÁNCER GINECOLÓGICO

1. No se pudo evaluar la exactitud de las pruebas diagnósticas para el cáncer ginecológico por falta de información. La sensibilidad de los programas de cribado para cáncer ginecológico (basados en ecografía y determinación sérica del CA-125), sólo se ha evaluado en dos estudios con problemas metodológicos, lo que impide sacar conclusiones firmes sobre el rendimiento diagnóstico de dichos programas.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta GA: American Cancer Society, 2004. [consulta 6 mayo 2006]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/results_single/sect_01_table.01.pdf.
3. López-Abente G, Pollán Santamaría M, Aragonés Sanz N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Suárez Rodríguez B et al. Plan Integral del Cáncer: Situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo 2004.
4. 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-and-ovarian/healthprofessional/allpages/print#Section_575.
5. 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>.
6. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. JAMA. 1993;270:338-43.
7. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and the ovary in three families. Surg Gynecol Obstet. 1971;133:644-8.
8. Lynch HT, Harris RE, Guirgis HA, Maloney K, Carmody LL, Lynch JF. Familial association of breast/ovarian carcinoma. Cancer. 1978;41:1543-9.
9. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 1990;250:1684-9.
10. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. Science. 1994;266:66-71.
11. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene BRCA2, to chromosome 13q12. Science. 1994;265:2088-90.
12. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 1995;378:789-92.

13. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet.* 1996;12:333-7.
14. Holt JT, Thompson ME, Szabo C, Robinson-Benion C, Arteaga CL, King MC, et al. Growth retardation and tumour inhibition by BRCA1. *Nat Genet.* 1996;12:298-302.
15. Collins N, McManus R, Wooster R, Mangion J, Seal S, Lakhani SR, et al. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the BRCA2 gene on chromosome 13q12-13. *Oncogene.* 1995; 10:1673-5.
16. Friedenson B. BRCA1 and BRCA 2 pathway and the risk of cancers other than breast or ovarian. *Medscape General Medicina.* 2005[consulta 12 julio 2005];7(2) Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/505347_print.
17. Couch FJ, Hartmann LC. BRCA 1 testing: advances and retreats. *JAMA.* 1998;279: 955-57.
18. García-Foncillas J, Bandrés E, Catalán V, García Amigot F, Zabalegui N. Conceptos básicos en biología molecular del cáncer. *Susceptibilidad genética. ANALES Sis San Navarra* 2001;24:31-52.
19. Tranchemontagne J, Boothroyd L, Blancquaert I. Contribution of BRCA 1/2 mutation testing to risk assessment for susceptibility to breast and ovarian cancer. Montreal: AETMIS, 2006. Summary Report
20. Peelen T, van Vliet M, Petrij-Bosch A, Mieremet R, Szabo C, van den Ouweland AM, et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. *Am Hum Genet.* 1997;60:1041-9.
21. Einbeigi Z, Bergman A, Kindblom LG, Martinsson T, Meis-Kindblom JM, Nordling M, et al. A founder mutation of the BRCA 1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:1904-9.
22. Gorski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Grzybowska E, et al. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int J Cancer.* 2004;110:683-6.
23. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G, et al. High prevalence of the 999del5 mutation in icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res.* 1996;56:3663-65.
24. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet.* 1996;14:185-7.
25. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet.* 1997;60:1079-84.

26. Diez Gibert O, del Rio E, Domenech M, Hernandez EM, Sanz J, Brunet J, et al. Mutations in the BRCA1 gene in young Spanish women with breast cancer. *Med Clin*. 1999;112:51-4.
27. de la Hoya M, Fernandez JM, Tosar A, Godino J, Sanchez de Abajo A, Vidart JA, et al. Association between BRCA1 mutations and ratio of female to male births in offspring of families with breast cancer, ovarian cancer, or both. *JAMA*. 2003;290:929-31.
28. de Sanjose S, Leone M, Berez V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer*. 2003;106:588-93.
29. Martinez-Ferrandis JI, Vega A, Chirivella I, Marin-Garcia P, Insa A, Lluch A, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 in Mediterranean Spanish women with early-onset breast cancer: identification of three novel pathogenic mutations. *Hum Mutat*. 2003;22:417-8.
30. Porta M, Crous M. La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas: un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja. *Gac Sanit*. 2005;19:273-6.
31. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, 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;72:1117-30.
32. 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.
33. Jemal A, Samuels A, Murray T, Samuels A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics. *Cancer J Clin*. 2004;54:8-24.
34. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto Carlos III- Ministerio de Sanidad y Consumo <<Investigación priorizada en Evaluación de Tecnologías Sanitarias: (Inventario de Laboratorios de Análisis Genético Molecular en España)>>. Madrid: AETS – Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Diciembre 2004.
35. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). US Task Force Issues Recommendations on BRCA1/2 Testing. [consulta 6 mayo 2006]. Disponible en: http://patient.cancerconsultants.com/ovarian_cancer_news.aspx?id=34980.
36. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:1409-15.
37. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations.

- Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA*. 1997;278:1242-50.
38. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol*. 1998;16:2417-25.
39. Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol*. 2002;20:2701-12.
40. Marroni F, Aretini P, D'Andrea E, Caligo MA, Cortesi L, Viel A, et al. Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Med Genet*. 2004;41:278-85.
41. de la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Pérez-Segura P, 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;97:466-71.
42. Gronwald J, Huzarski T, Byrski B, Medrek K, Menkiszak J, Monteiro AN, et al. Cancer risks in first degree relatives of BRCA1 mutation carriers: effects of mutation and proband disease status. *J Med Genet*. 2006;43:424-8.
43. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet*. 1995;11:428-33.
44. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer*. 2000;83:384-6.
45. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-1316.
46. Metcalfe KA, Lynch HT, Gadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol*. 2005;96:222-6.
47. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*. 1997;349:1505-10.
48. Robson M, Gilewski T, Haas B, Levin D, Borgen P, Rajan P, et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol*. 1998;16:1642-9.
49. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, Gautier C, Gauthier-Villars M, Bourstyn E, et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. *J Clin Oncol*. 2000;18:4053-9.

50. Verhoog LC, Berns EM, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Prognostic significance of germline BRCA2 mutations in hereditary breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(21 Suppl):119S-24S.
51. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA 1 and BRCA 2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1138-45.
52. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco D, et al. Clinicopathologic Features of BRCA-Linked and Sporadic Ovarian Cancer. *JAMA.* 2000;283: 2260-65.
53. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2473-81.
54. Piek JM, Torrenge B, Hermsen B, Verheijen RH, Zweemer RP, Gille JJ, et al. Histopathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-associated intraperitoneal cancer: a clinic-based study. *Fam Cancer.* 2003;2:73-8.
55. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res.* 2004;6(1):R8-R17.
56. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer.* 1996;77:697-709.
57. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet.* 1998;351:316-21.
58. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Friedman E, Beck BD, Beller U, et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol.* 2002;20:463-6.
59. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med.* 1996;335:1413-6.
60. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73(3):643-51.
61. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-86.
62. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 1991;48:232-42.

63. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol.* 2002;3:611-9.
64. Hoskins KF, Zwaagstra A, Ranz M. Validation of a tool for identifying women at high risk for hereditary breast cancer in population-based screening. *Cancer.* 2006 Sep 11; [Epub ahead of print].
65. 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*, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
66. Olopade OI, Artioli G.. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J.* 2004;10 Suppl 1:S5-9.
67. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal result from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321-33.
68. Garber JE, Hartmann AR. Prophylactic oophorectomy and hormone replacement therapy: protection at what price?. *J Clin Oncol* 2004;22:978-80.
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. Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast Surg.* 1989;13:15-21.
72. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995;17:33-5.
73. Schorge JO, Muto MG, Welch WR, Bandera CA, Rubin SC, Bell DA, et al. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:841-45.
74. Powles T, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98-101.

75. Veronesi U, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352:93-7.
76. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360:817-24.
77. Cuzick J. Chemoprevention of breast cancer. *Am J Oncol Rev* 2003; 2:319-321.
78. 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.
79. O'rgan R. Chemoprevention of breast cancer. 2006;367:1382-83.
80. Alés Martínez JE. Quimioprevención del cáncer de mama. *Oncología*, 2006; 29:16-21.
81. 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.
82. 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; 23: 2727-39.
83. 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.
84. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception*. 1996 Sep;54(3 Suppl):1S-106S.
85. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:2025-32.
86. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992;136:1184-203.
87. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, Booth M, La Vecchia C, Parazzini F, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1991;49:50-6.
88. Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espie M, Janiaud P, et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol*. 1998;9:939-50.

89. Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O; Swiss Institute for Applied Cancer Research Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol.* 2003;14:9-19.
90. Kösters JP, Gøtzsche PC. Autoexamen o examen clínico regular para la detección precoz del cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
91. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Screening Mammography : A Reassessment. Report prepared by Wilber Deck with the contribution of Ritsuko Kakuma (AETMIS 05-03): Montréal: AETMIS,2006,xii-77p.
92. Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud "Carlos III" Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 1995.
93. Den Otter W, Merchant TE, Beijerinck D, Koten JW. Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Res.* 1996;16:3173-5.
94. Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen.* 1998;5:81-7.
95. Sim LS, Hendriks JH, Fook-Chong SM. Breast ultrasound in women with familial risk of breast cancer. *Ann Acad Med Singapore.* 2004;33:600-6.
96. Gordon PB. Ultrasound for breast screening and staging. *Radiol Clin North Am.* 2002;40:431-41.
97. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Moss LJ, Isaacs PK, Karellas A, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:671-7.
98. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005;353:1773-83.
99. Heywang-Kobrunner SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol* 1994;29:94-104.
100. Furman-Haran E, Margalit R, Grobgeld D, Degani H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging reveals stress-induced angiogenesis in MCF7 human breast tumors. *Proc Natl Acad Sci.* 1996; 93: 6247-6251.

101. U.S. Preventive Services Task Force Ratings: Strength of Recommendations and Quality of Evidence. Guide to Clinical Preventive Services, Third Edition: Periodic Updates, 2000-2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ratings.htm>
102. Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005. Informe 2/2005 [consulta 2 mayo 2005]. Disponible en: <http://www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/aetsa/documento.asp?id=3>.
103. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340:77-84.
104. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, et al. Breast Cancer after Prophylactic Bilateral Mastectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med.* 2001; 345:159-64.
105. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Huddis CA, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002; 346:1609-15.
106. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97:476-82.
107. Rueda JR, Briones E. Servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España. EUR 20516 EN. Sevilla : Institute for Prospective Technological Studies, 2002.
108. Enfermedades diagnósticas y centros que las estudian. Asociación Española de Genética Humana, 2003. Anexo III [consulta 20 junio 2006]. Disponible en: <http://www.aegh.org/docs/patologias.pdf>.
109. National Health Service. Critical Appraisal Skills Programme [Internet]. UK: CASP, 2004. [consulta 6 julio 2005]. Disponible en: <http://www.phru.nhs.uk/casp/appraisal.htm>.
110. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ.* 2005;330:895-97.
111. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ.* 2005;330:960-62.
112. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ.* 2005;330:1021-23.

113. Whiting P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2003, 3:25-38.
114. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
115. Galbraith R. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med* 1988; 7: 889-94.
116. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107: 224-33.
117. Calderon-Margalit R, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *Int J Cancer*. 2004; 112:357-64.
118. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22:1055-62.
119. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005 Aug 8;93:287-92.
120. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91:1475-79.
121. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al, for the Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346: 1616-22.
122. Moller P, Borg A, Evans DG, Haites N, Reis MM, Vasen H, et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. *Int J Cancer*. 2002 Oct 20;101:555-9.
123. Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J, Cole DE, Rosen B. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Jan-Feb;12:86-91.
124. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, Rookus MA, Mooij TM, van de Vijver MJ, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer*. 2004 Apr 19;90:1492-7.

125. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet*. 2001 May 12;357:1467-70.
126. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen S, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet*. 2000; 356: 1876-81.
127. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1773-9.
128. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2002;26:23-7.
129. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*. 2004;91:1911-5.
130. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:424-8.
131. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004;292:1317-25.
132. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004;351:427-37.
133. 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.
134. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol*. 2001;19:924-30.
135. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer*. 2004;100:2079-83.
136. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2002;20:1260-8.

137. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer*. 2005;41:549-54.
138. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8469-76.
139. Robson M, Morris EA, Kauff N, Scheuer L, Borgen PI, Hudis C, et al. Breast cancer screening utilizing magnetic resonance imaging (MRI) in carrier of BRCA mutations. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 91.
140. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JH, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1095-102.
141. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D'Agnolo G, Natali PG, Crecco M, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002;21:115-24.
142. Hartman AR, Daniel BL, Kurian AW, Mills MA, Nowels KW, Dirbas FM, et al. Breast magnetic resonance image screening and ductal lavage in women at high genetic risk for breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100:479-89.
143. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication Bias in clinical research. *Lancet*. 1991; 337: 867-872.
144. McGahan L, Kakuma R, Ho C, Bassett K, Noorani HZ, Joyce J, Allanson J, Taylor S. BRCA1 and BRCA2 predictive genetic testing for breast and ovarian cancers: A systematic review of clinical evidence [Technology report no 66]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
145. 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: 355-361.
146. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006;296:185-92.
147. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer*. 2006;118:2281-4.
148. Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, Hershman D, Heitjan DF, Neugut AI. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:2520-9.

149. van Roosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF, Hoogerbrugge N, van Daal WA. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol.* 2002;20:2092-100.
150. Goffin J, Chappuis, PO, Wong N and Foulkes WD, Re: Magnetic Resonance Imaging and Mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1754.
151. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer.* 2002;102:91-5.
152. Chang J, Yang WT, Choo HF. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. *Lancet.* 1999 Jun 12;353:2070-1.
153. Sun CC, Lenoir G, Lynch H, Narod SA. In-situ breast cancer and BRCA1. *Lancet.* 1996;348:408.
154. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology* 2002; 34: 309-14.
155. Lord, SJ, Irwig, L., Simes, RJ. When Is Measuring Sensitivity and Specificity Sufficient To Evaluate a Diagnostic Test, and When Do We Need Randomized Trials? *Ann Intern Med.* 2006; 144: 850 - 855.
156. US Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2004; 2: 260-262.
157. Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Verhoog LC, et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:627-32.
158. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med.* 1997;336:677-82.
159. Mirhashemi R, Harlow BL, Ginsburg ES, Signorello LB, Berkowitz R, Feldman S. Predicting risk of complications with gynecologic laparoscopic surgery. *Obstt Gynecol.* 1998;92:327-31.
160. Kovac SR. Hysterectomy outcomes in patients with similar indications. *Obstet Gynecol.* 2000;95:787-93.
161. Makinen J, Johansson J, Tomas C, Tomas E, Heinonen PK, Laatikainen T, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod.* 2001;16:1473-8.

162. Fisher B, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1652-62.
163. Law J. Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol.* 1997;70:62-9.
164. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2006;7:402-6.
165. Carr-Hill RA. The measurement of patient satisfaction. *J Public Health Med.* 1992;14:236-249.
166. Tiller K, Meiser B, Butow P, Clifton M, Thewes B, Friedlander M, et al. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk of developing ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2002;86:212-9.
167. Fry A, Busby-Earle C, Rush R, Cull A. Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer. *Psychooncology.* 2001;10:231-41.
168. Diez O, Osorio A, Duran M, Martinez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, 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;22:301-12.
169. Centre de Génétique Humaine (Institut de Pathologie et de Génétique), European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL) ; [consulta: 3 octubre 2005]. Disponible en: <http://www.eddnal.com>.
170. Wolfberg AJ. Genes on the Web — Direct-to-Consumer Marketing of Genetic Testing. *N Engl J Med.* 2006; 355:543-545.
171. Sociedad española de oncología médica (SEOM). Sección SEOM de Cáncer Hereditario; [consulta: 20 junio 2006]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/index.php?option=com_content&task=view&id=612&Itemid=160.
172. Metcalfe KA, Goel V, Lickley L, Semple J, Narod SA. Prophylactic bilateral mastectomy: patterns of practice. *Cancer.* 2002;95:236-42.
173. Breakthrough Breast Cancer. Testing Times – Waiting for Genetic Test Results. [consulta abril 2006]. Disponible en: http://www.breakthrough.org.uk/what_we_do/campaigning/our_key_campaigning_activities/improving_services_for_women_with_a_family_history/women_left.html.
174. Lippman, M. E., Cummings, S. R., Disch, D. P., Mershon, J. L., Dowsett, S. A., Cauley, J. A., Martino, S. Effect of Raloxifene on the incidence of invasive

- breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5242-5247.
175. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125-37.
176. Anderson K, Jacobson JS, Heitjan DF, Zivin JG, Hershman D, Neugut AI, et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Ann Intern Med.* 2006;144:397-406.
177. Plevritis, SK, Kurian, AW, Sigal, BM, Daniel, BL, Ikeda, DM, Stockdale, FE et al. Cost-effectiveness of Screening BRCA1/2 Mutation Carriers With Breast Magnetic Resonance Imaging. *JAMA.* 2006; 295: 2374-2384.
178. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología eficiente en España?. *Gac Sanit.* 2002; 16: 334-343.
179. Stefanek ME. Bilateral prophylactic mastectomy: issues and concerns. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995;17:37-42.
180. Grana G, Daly M, Sands C. The role of prophylactic mastectomy in managing genetic risk. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;32(Suppl):72.
181. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A, Bonney G, Gold K, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA.* 1996;275:1885-92.
182. Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, Eisinger FA, Foulkes WD, Kerr B, et al. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French, and Canadian women. *Cancer.* 2001;92:959-68.

ANEXOS

ANEXO I

Relación de páginas web consultadas para esta revisión

ORGANIZACIONES SANITARIAS INTERNACIONALES	Organización Mundial de la Salud (OMS)	http://www.who.int/es/
	Centres for Disease Control and Prevention de Atlanta	http://www.cdc.gov/
	Food and Drug Administration (FDA)	http://www.fda.gov/
ORGANIZACIONES SANITARIAS NACIONALES	Ministerio de Sanidad y Consumo	http://www.msc.es/home.jsp
	Instituto de Salud Carlos III	http://www.isciii.es/publico/
	Servicio Andaluz de Salud	http://www.sas.junta-andalucia.es/principal/default.asp
ORGANIZACIONES SOBRE ONCOLOGÍA - AMERICANAS - EUROPEAS - ESPAÑOLAS	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002546,00.asp
	National Cancer Institute	http://www.cancer.gov/
	American Cancer Society	http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
	Breast Cancer American Association for Cancer Research (AACR)	http://www.aacr.org/
	International Agency for Research on Cancer (IARC)	http://www.iarc.fr/
	European Society for Medical Oncology (ESMO)	http://www.esmo.org/
	Federation of European Cancer Societies (FECS)	http://www.fecs.be/emc.asp
	British Association for Cancer Research (BACR)	http://www.icr.ac.uk/bacr/home.htm
	Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	http://www.seom.org/seom/index.html
	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	http://www.cnio.es/
	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama	http://www.geicam.org/
	INVESTIGACIÓN BÁSICA CÁNCER GENÉTICO	American Society of Human Genetics (ASHG)
National Human Genome Research Institute		http://www.genome.gov/
PORTALES Y RECURSOS GENERALES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Bases de datos de ensayos clínicos	http://www.uroportal.net/ensayosclinicos.htm
	Biblioteca Digital de Tesis Doctorales	http://www.ucm.es/BUCM/tesisdigitales/

ANEXO II

Lista de criterios para la evaluación crítica de estudios observacionales

TIPO DE ESTUDIO			
ESTUDIO DE COHORTE	Prospectivo	Retrospectivo	Ambispectivo
ESTUDIO CASO-CONTROL	Casos Prevalentes	Casos incidentes	

TAMAÑO MUESTRAL
Grupo intervención vs Grupo control:

TIEMPO DE SEGUIMIENTO
Grupo intervención vs Grupo control:

IDENTIFICACIÓN DE SESGOS (Validez interna y Validez externa)			
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	CRITERIOS DE SELECCIÓN/ APAREAMIENTO ¹ G. Intervención vs G. Control	COMPARABILIDAD DE GRUPOS (No diferencias estadísticamente significativas entre GI y GC) ²	AJUSTE/ESTRATIFICACIÓN en el análisis estadístico ³
1. Año de nacimiento/Edad de las mujeres			
2. Nivel socioeconómico o educativo			
3. Estilos de vida			
4. Nacionalidad			
5. Raza/Etnia			
VARIABLES CLÍNICAS			
6. Antecedentes familiares oncológicos			
7. Antecedentes personales de mutación genética conocida			
8. Antecedentes personales ginecológicos:			
8.1 Menarquia			
8.2 Paridad			
8.3 Menopausia			
8.4 Hormonas exógenas			
8.5 Patologías benignas mama			

9. Exposición a radiaciones ionizantes				
10. Cirugías previas (preventivas o terapéuticas):				
10.1 Mastectomía uni/bilateral				
10.2 Salpingo-ooforectomía u/b				
10.3 Otra cirugía ginecológica				
11. Quimioprevención				
12. Antecedentes personales oncológicos:				
12.1 Tipo de tumor				
12.2 Año/edad al diagnóstico				
12.3 Estadío al diagnóstico				
12.4 Tamaño tumoral				
12.5 Adenopatías positivas				
12.6 Grado Bloom & Richardson				
12.7 Morfología				
12.8 Receptores de estrógenos				
12.9 Tipo de tratamiento				
12.10 Tiempo desde diagnóstico del 1 ^{er} cáncer - inicio del seguimiento				
13. Centro médico de seguimiento				
14. Secuencia temporal prueba BRCA- decisión sobre estrategia preventiva				

1 POBLACIÓN DE ESTUDIO: SESGO DE SELECCIÓN

1. Base poblacional de la que proceden las mujeres:

1.1 ¿El espectro de mujeres del estudio es representativo de todas las mujeres con mutación BRCA? Sí No No datos No procede

1.2 ¿Las mujeres de ambos grupos de comparación se seleccionaron de la misma base poblacional? Sí No No datos No procede

2. Composición de los grupos de comparación

2.1 Criterios de selección/apareamiento para el grupo intervención y Grupo Control ¹ . Especificar número de variables utilizadas del total identificadas por estar relacionadas con el cáncer de mama/ginecológico:				
2.2 ¿Se utilizaron los mismos criterios de selección para la composición de ambos grupos de comparación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3 ¿Se facilitó la misma información sobre las estrategias de intervención a todas las mujeres del estudio?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2.4 ¿Se aportan datos sobre factores que pueden haber condicionado la decisión final de las mujeres?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
3. ¿Son los grupos comparables entre sí? ² . Especificar número de variable en las que existen diferencias estadísticamente significativas del total de variables evaluadas:				
CLASIFICACIÓN POR EXPOSICIÓN: SESGO DE MALA CLASIFICACIÓN POR EXPOSICIÓN				
1. Fuentes de información sobre la intervención evaluada				
1.1 ¿Se contrató la información con datos objetivos?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
CLASIFICACIÓN POR DESENLACE: SESGO DE MALA CLASIFICACIÓN POR DESENLACE				
1. Método utilizado para medir el resultado final.				
1.1 ¿Se utiliza un método válido* para diagnosticar la enfermedad?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
1.2 ¿Se utiliza un método similar en cuanto a tipo de pruebas y periodicidad de las mismas para diagnosticar la enfermedad en ambos grupos de comparación?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2. ¿Se cegó al evaluador de resultados sobre la intervención a la que estaba sometida cada mujer del estudio?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
3. Fuentes de información sobre el diagnóstico final:				
3.1 ¿Se contrastó la información con datos objetivos?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
SEGUIMIENTO				

1. ¿Los grupos intervención y control tienen el mismo período de seguimiento?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2. Pérdidas durante el seguimiento:				
2.1 ¿ Existen pérdidas o abandonos a lo largo del estudio? Número de pérdidas:	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2.2 ¿Se da información clara sobre los motivos de las mismas?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2.3 ¿ Se realiza análisis de sensibilidad de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2.4 ¿Existen pérdidas de información sobre variables relacionadas con el desenlace?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2.5 ¿ Se realiza análisis de sensibilidad de las pérdidas?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
CONFLICTOS DE INTERÉS				
1. ¿Existen conflictos de interés?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede

RESULTADOS				
1. Ajuste/estratificó por posibles variables confusoras o modificadoras de efecto: SESGO DE CONFUSIÓN				
1.1 Especificar el número de variables por las que se ajusta o estratifica en el análisis estadístico ³ :				
1.2 ¿Es apropiado el método de análisis? ^{2**}	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede
2. Resultados obtenidos (GI vs GC). Especificar magnitud de la asociación y precisión del estimador de riesgo (amplitud del intervalo de confianza)				
3. ¿Concuerdan los resultados obtenidos en este trabajo con los aportados por otros estudios de características similares?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No datos	<input type="checkbox"/> No procede

OTRAS CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO O EJECUCIÓN DEL ESTUDIO QUE PUEDAN INTRODUCIR SESGOS				

* Método válido: capaz de clasificar a un individuo como enfermo o sano.

**Método de análisis: Si hay diferencias en algunas de las variables clinicopatológicas entre los grupos y no se ajusta por ellas en el análisis estadístico, se considerará inapropiado

ANEXO III

Herramienta QUADAS

Item	Preguntas	Respuestas			
		Sí	No	Incierto	No procede
(1)	Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?				
(2)	Were selection criteria clearly described?				
(3)	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?				
(4)	Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?				
(5)	Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard of diagnosis?				
(6)	Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?				
(7)	Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?				
(8)	Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?				
(9)	Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?				
(10)	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?				
(11)	Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?				
(12)	Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?				
(13)	Were uninterpretable/ intermediate test results reported?				
(14)	Were withdrawals from the study explained?				

ANEXO IV

Calidad metodológica de los estudios de cohortes que comparan opciones quirúrgicas con vigilancia en mujeres portadoras de mutaciones BRCA

Referencia	Análisis	Tipo de estudios de cohortes	Las mujeres del GI y GC proceden de la misma base poblacional	Criterios de selección similares para ambos grupos de comparación	Distribución homogénea del riesgo de cáncer entre los grupos de comparación al inicio del seguimiento*	Comparabilidad de los grupos**	Ajuste/ Estratificación por posibles variables confusoras***	Clasificación adecuada por exposición	Clasificación adecuada por desenlace	Pérdidas durante el seguimiento			Conflictos de interés
										Existen pérdidas	Se describen causas	Se realiza un AIT	
MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA													
Meijers 01	-----	Ambispectivo	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Rebeck 04*	A_1	Ambispectivo con grupo apareado	Sí	Sí	Incierto	No	No	Sí	Sí	ND	ND	ND	No
	A_2		Sí	Sí	Incierto	No	No	Sí	Sí	ND	ND	ND	No
	A_3	Prospectivo con grupo apareado	Sí	Sí	Incierto	No	Sí	Sí	Sí	ND	ND	ND	No
	A_4		Sí	Sí	Incierto	Sí	No	Sí	Sí	ND	ND	ND	No
Sprundel 05	-----	Retrospectivo	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	ND	ND	ND	No
CIRUGÍA GINECOLÓGICA PROFILÁCTICA													
Rebeck 99	-----	Retrospectivo con grupo apareado	Sí	Sí	Incierto	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Rebeck 02	A_1		Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No
	A_2		Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Kauff 02	-----	Prospectivo	Sí	Sí	No	Sí	ND	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No

GI: Grupo intervención; GC: Grupo control; AIT: Análisis por intención de tratar; ND: No datos.

* Con este ítem se pretende valorar si, al inicio del seguimiento, el riesgo de base de desarrollar cáncer de mama/ovario es similar en todas las mujeres del estudio, independientemente del grupo al que pertenezcan. Se evalúan los siguientes criterios: inclusión en el GC tras diagnóstico de cáncer, tiempo de exposición a cada intervención evaluada y exclusión de mujeres con cáncer del GI.

**Se consideraron grupos comparables cuando no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las siguientes variables: edad media, cirugías profilácticas previas a la cirugía evaluada, antecedentes personales oncológicos relacionados con mutaciones BRCA (cáncer de mama u ovario), consumo de hormonas exógenas (ACO, TH). Para los estudios que incluyen a mujeres con cáncer de mama y/u ovario previo al inicio del seguimiento, también se valoran aspectos relacionados con dicho cáncer (tipo de tratamiento, tiempo transcurrido hasta el inicio del seguimiento, etc).

*** El ajuste o estratificación se considera correcto cuando se incluyen, al menos, las variables en las que se han detectado diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante.

ANEXO V

Características de los grupos de comparación en los estudios de cohortes evaluados sobre mastectomía profiláctica

VARIABLES	Meijers 01	Rebbeck 04*				van Sprundel 05
		Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3	Análisis 4	
SOCIODEMOGRÁFICAS (GI (%) vs GC (%); p: se especifica en aquellas variables donde existen diferencias estadísticamente significativas entre el GI y el GC (p ≤ 0,05))						
Año de nacimiento/Edad (años)	37,7 vs 39,5	1955,5 vs 1952 p < 0,001	1956,6 vs 1952,6 p < 0,001	1958,5 vs 1958,5	1959,5 vs 1958,1	41,5 vs 46,7 p < 0,01
Nivel socioeconómico o cultural	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Estilos de vida	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Nacionalidad ¹	NP	Similar entre los grupos de comparación				NP
Raza/Etnia	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CLÍNICAS (GI (%) vs GC (%); p: se especifica en aquellas variables donde existen diferencias estadísticamente significativas entre el GI y el GC (p ≤ 0,05))						
Antecedentes familiares de cáncer de mama o ginecológico	-----	-----	-----	-----	-----	Las mujeres del GI tienen una historia familiar más severa que las del GC
Antecedentes personales de mutación BRCA	-----	-----	-----	-----	-----	-----
BRCA1	84% vs 89%	78,4% vs 79,9%	74,6% vs 82,3%	84,2% vs 86,9%	71,4% vs 84,1%	75,9% vs 79,7%
BRCA2	16% vs 11%	21,6% vs 20,1%	25,4% vs 17,7%	15,8% vs 13,1%	18,2% vs 15,9%	24,1% vs 20,3%
Antecedentes ginecológicos	Menarquia (edad en años)	-----	13,3 vs 12,6 p < 0,001	13,3 vs 12,6 p < 0,001	13,2 vs 12,7 p = 0,01	13,4 vs 12,5 p = 0,01
	Paridad (Si/No)	-----	86,1% vs 79,6%	86,2% vs 80%	85,7% vs 71,6% p = 0,05	88,9% vs 76,5%
	Nº hijos vivos	-----	2,5 vs 2,4	2,5 vs 2,4	2,4 vs 2,1	2,4 vs 2,1
	Edad a la que se tuvo el primer hijo vivo	-----	25,3 vs 24,8	24,5 vs 24,8	27,2 vs 25,7	25,9 vs 25,6
	Uso de hormonas exógenas	-----	83,2% vs 82,2%	85,7% vs 84,9%	88% vs 86%	88% vs 88,7%
Anticonceptivos orales	-----	65,6% vs 35,9%	52,8% vs 38,2%	64,7% vs 46,2%	58,3% vs 43,1%	
Terapia hormonal	-----	p < 0,001	-----	p = 0,05	-----	-----
Patologías benignas de mama	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Mastectomías unilaterales	NP	-----	-----	NP	-----	100% vs 49,3% p < 0,001
Ooforectomía bilateral	58% vs 38% p = 0,03	42,1% vs 19,3% p < 0,001	NP	50,8% vs 35,5%	NP	77,2% vs 56,52% p = 0,009
Exposición a radiaciones	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Antecedentes personales oncológicos	Cáncer ginecológico: 2,6% vs 9,5%	-----	-----	NP	-----	Cáncer de ovario: 2,5 vs 5,7%
Características clínico patológicas del primer cáncer diagnosticado ²	NP	-----	-----	NP	-----	Morfología ductal: 89,5% vs 75,4%; p = 0,04 Tratamiento: - Cirugía conservadora: 26,6% vs 59,4%; p < 0,01 - Radioterapia: 58,2% vs 84,1%; p = 0,001 - Quimioterapia: 58,25 vs 37,7%; p = 0,014 - Hormonoterapia: 19% vs 5,8%; p = 0,025
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del primer cáncer y el inicio del seguimiento ²	NP	-----	-----	NP	-----	4 años vs 6,8 años p = 0,001

GI: Grupo Intervención; GC: Grupo de Comparación; p: comparación entre las mujeres del GI y GC; -----: No se aportan datos en el texto. NP: No procede por ser un criterio de selección similar para ambos grupos de comparación o por razones específicas del estudio
¹ No se obtuvo la información completa en variables como la paridad y el uso de terapia hormonal. ² Sólo para estudios multicéntricos internacionales. ³ Sólo para estudios que incluyan mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama

ANEXO VI

Características de los grupos de comparación en los estudios de cohortes evaluados sobre cirugía ginecológica profiláctica

VARIABLES	Rebbeck 99*	Rebbeck 02*		Kauff 02*
		Análisis 1	Análisis 2	Análisis 1
SOCIODEMOGRÁFICAS (GI (%) vs GC (%); p: se especifica en aquellas variables donde existen diferencias estadísticamente significativas entre el GI y el GC (p ≤0,05))				
Año de nacimiento/Edad	39,4 vs 35,3	42 vs 40,9	40,1 vs 38,9	47,5 vs 45,5
Nivel socioeconómico o cultural	-----	-----	-----	-----
Estilos de vida	-----	-----	-----	-----
Nacionalidad ¹	Similar entre los grupos de comparación			NP
Raza/Etnia	-----	-----	-----	-----
CLÍNICAS (GI (%) vs GC (%); p: se especifica en aquellas variables donde existen diferencias estadísticamente significativas entre el GI y el GC (p ≤0,05))				
Antecedentes familiares de cáncer de mama o ginecológico	-----	-----	-----	1,64 vs 1,86
Antecedentes personales de mutación				
BRCA1		84,6% vs 82,2%	83,8% vs 85,2%	57% vs 67%
BRCA2	NP	16,2% vs 17,8%	18,2% vs 14,8%	43% vs 33%
Menarquia (edad en años) ²	12,6 vs 12,6	No diferencias significativas		-----
Paridad (Sí/No)	88,4% vs 84,8%	86,9% vs 81,5%		-----
Nº hijos vivos	2,5 vs 2,0	2,7 vs 2,6		-----
Edad a la que se tuvo el 1º hijo vivo	25,1 vs 27,1 años	No diferencias significativas		-----
Uso de hormonas exógenas				
Anticonceptivos orales		74,9% vs 62,2%	78,8% vs 65,5% p=0,02	67% vs 66%
Terapia hormonal	69% vs 6% p<0,001	47,9% vs 19,9% p<0,001	75,8% vs 21,8% p<0,001	
Patologías benignas de mama	-----	NP	-----	-----
Mastectomías bilaterales profilácticas				
Previas	NP	ND	NP	30% vs 14% p=0,02
Durante el seguimiento				9% vs 8%
Otro tipo de cirugía ginecológica previa al inicio del seguimiento ³	NP	-----	NP	El 22% de las mujeres del GI se sometió, además, a una histerectomía
Exposición a radiaciones	-----	NP	-----	-----
Antecedentes personales oncológicos	NP	C. Mama 36,29%	NP	C. Mama 70% vs 62%
Características clínico patológicas del primer cáncer diagnosticado ⁴	NP		NP	Quimioterapia 61% vs 54%
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del primer cáncer y el inicio del seguimiento ⁴	NP		NP	5,9 vs 5,8 años

GI: Grupo Intervención; GC: Grupo de Comparación; p: comparación entre las mujeres del GI y GC. -----: No se aportan datos en el texto. NP: No procede por ser un criterio de selección similar para ambos grupos de comparación o por razones específicas del estudio.
* Pérdida de información: Rebbeck 99: Consumo de TH (GI:26% vs GC:15%); Rebbeck 02: Análisis 1 vs Análisis 2: edad de la menarquia (57 vs 24 mujeres), edad primer hijo vivo (15 vs 5); Kauff 02: consumo de ACO (GI: 33% vs GC:35%).

¹Sólo para estudios multicéntricos internacionales. ²Sólo para estudios que evalúan el cáncer de mama. ³Sólo para estudios que evalúan el cáncer ginecológico. ⁴Sólo para estudios de cohortes que incluyan a mujeres con antecedentes personales del cáncer evaluado.

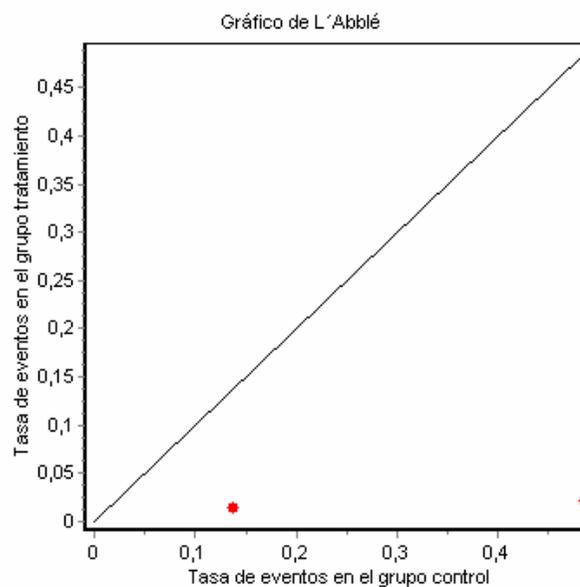
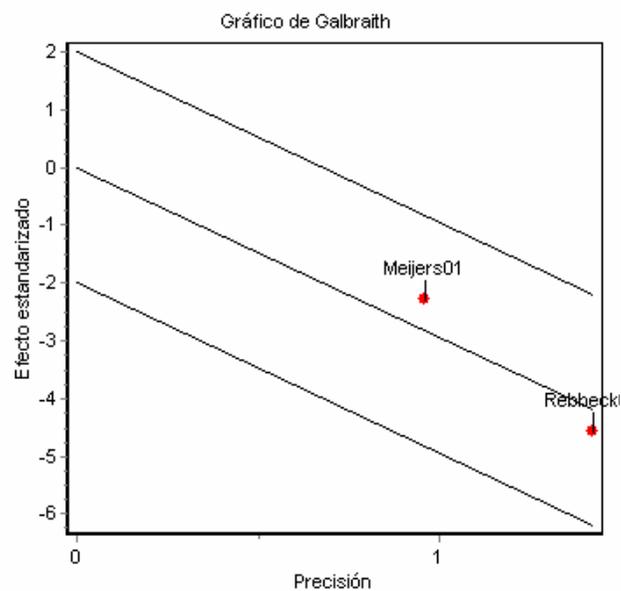
ANEXO VII

ANÁLISIS DE HETEROGENEIDAD*

Estudios que comparan la efectividad de la mastectomía bilateral profiláctica (MBP) frente a vigilancia.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's:

Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
0,4396	1	0,5073

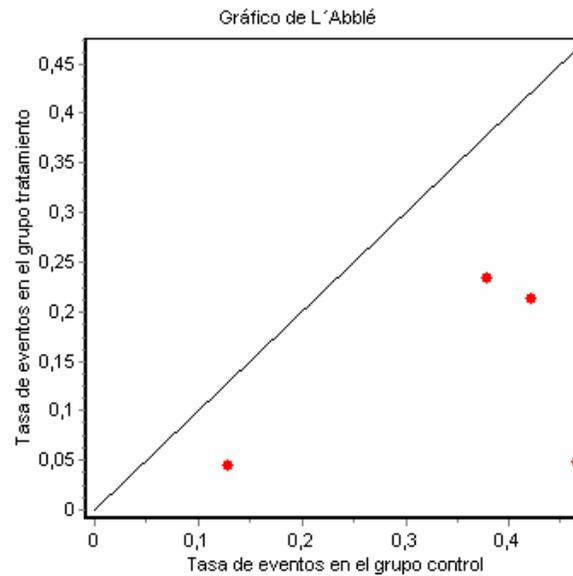
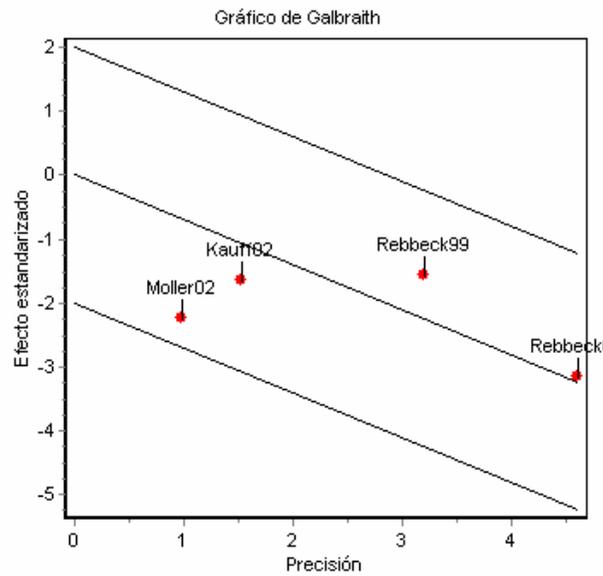


* Para llevar a cabo el análisis de heterogeneidad, se añadió un caso en cada una de las casillas de la tabla 2x2 de aquellos trabajos con ceros en alguna de las casillas.

Estudios que comparan la efectividad de la cirugía ginecológica profiláctica (CGP) frente a vigilancia en cuanto a reducción de la incidencia del cáncer de mama.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's:

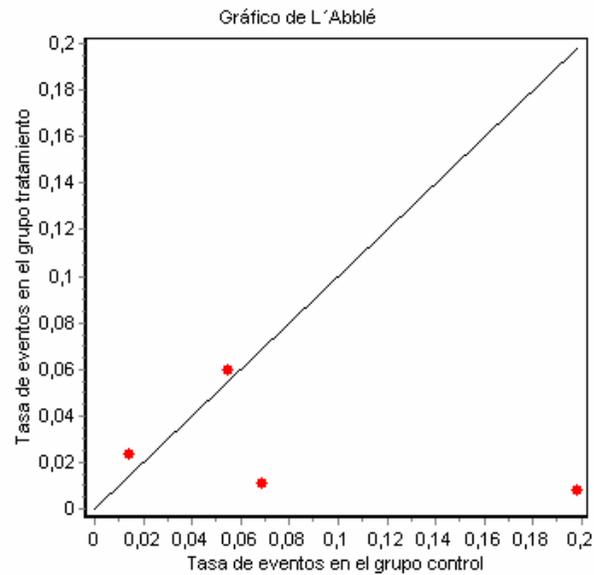
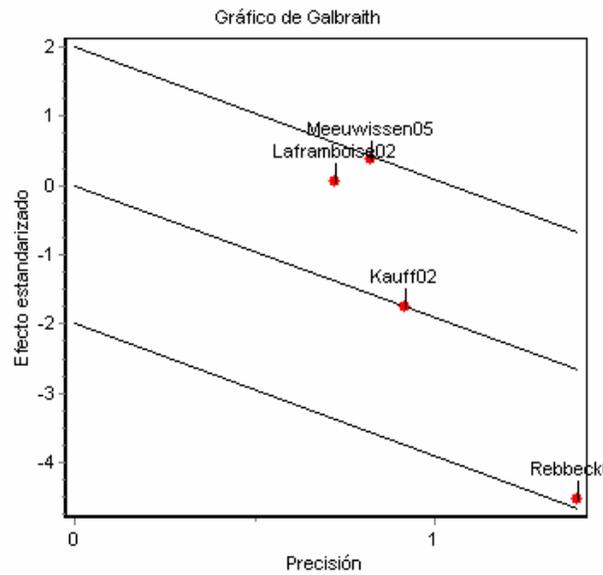
Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
3,2395	3	0,3562



Estudios que comparan la efectividad de la cirugía ginecológica profiláctica (CGP) frente a vigilancia en cuanto a reducción de la incidencia del cáncer ginecológico.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's:

Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
9,2914	3	0,0257



ANEXO VIII

Calidad metodológica de los estudios de casos y controles que comparan distintas intervenciones en mujeres portadoras de mutaciones BRCA

Referencia	Diseño	Casos y controles proceden de la misma base poblacional	Criterios de selección similares para casos y controles	Proporción de controles por cada caso	Comparabilidad de los grupos*	Ajuste/ Estratificación por posibles variables confusoras**	Clasificación adecuada por exposición	Clasificación adecuada por desenlace	Pérdidas durante el seguimiento	Conflictos de interés
LIGADURA DE TROMPAS										
Narod 01	Caso-control con casos prevalentes	Sí	Sí	1:1	No	Sí	Incierto	Sí	NP	No
TAMOXIFENO										
Narod 00	Caso-control con casos prevalentes	Sí	Sí	1:1-2	No	Sí	Incierto	Sí	NP	No
ANTICONCEPTIVOS ORALES										
Narod 02	Caso-control con casos prevalentes	Sí	Sí	1:1	Sí	Sí	Incierto	Sí	NP	No
Whittemore 04		Sí	Sí	1:2 rango 1-3	Incierto	Sí	Incierto	Sí	NP	No

* Se considerarán grupos comparables cuando no se detecten diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las siguientes variables: edad, cirugías profilácticas previas a la cirugía evaluada, antecedentes personales oncológicos relacionados con mutaciones BRCA (cáncer de mama u ovario), consumo de hormonas exógenas (ACO, TH) y aspectos relacionados con el primer cáncer diagnosticado en aquellos estudios que incluyen a mujeres con cáncer de mama y/u ovario previo al inicio del seguimiento (tipo de tratamiento, tiempo transcurrido hasta el inicio del seguimiento, etc).

** El ajuste o estratificación se considerará correcto cuando se incluyan, al menos, las variables en las que se han detectado diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante. NP: No procede.

ANEXO IX

Características de los grupos de comparación en los estudios de casos y controles que comparan distintas intervenciones en mujeres con mutación BRCA

VARIABLES	Narod 01	Narod 00*	Narod 02	Whittemore 04
SOCIODEMOGRÁFICAS (Casos (%) vs Controles (%); p: se especifica en aquellas variables donde existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación (p ≤0,05))				
Año de nacimiento/Edad	58,7 vs 58,7	1945,2 vs 1946,2	1952,8 vs 1951,7	Casos < edad Controles
Nivel socioeconómico o cultural	-----	-----	-----	-----
Estilos de vida (Hábito tabáquico)	-----	44% vs 41%	38,8% vs 40,0%	-----
Nacionalidad ¹	No diferencias	No diferencias	Similar	-----
Raza/Etnia	No diferencias significativas	No diferencias	Similar	-----
CLÍNICAS (Casos(%) vs Controles (%); p: se especifica en aquellas variables donde existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación (p ≤0,05))				
Antecedentes familiares de cáncer de mama o ginecológico	-----	-----	-----	-----
Antecedentes personales de mutación BRCA1	75% vs 75%	80% vs 80%	74,8% vs 74,8%	-----
BRCA2	25% vs 25%	20% vs 20%	25,2% vs 25,2%	-----
Menarquia (edad en años) ²	-----	-----	-----	-----
Antecedentes ginecológicos	Paridad (Sí/No)	85% vs 86%	84% vs 83%	79,4% vs 80,6%
	Nº hijos vivos	2,2 vs 2,5 p=0,04		2,0 vs 1,9
	Edad a la que se tuvo el 1 ^{er} hijo vivo			24,2 vs 24,6 p=0,03
	Uso de hormonas exógenas			
	Anticonceptivos orales	53% vs 70% p<0,001	-----	69,7% vs 68,0%
	Terapia hormonal			53% vs 62%
	Patologías benignas de mama	-----	-----	-----
	Mastectomías	-----	NP	NP
	Ooforectomía	NP	6% vs 15%; p= 0,004	NP
	Otro tipo de cirugía ginecológica ³	Ligadura trompa 18% vs 35% p<0,001	-----	-----
Tamoxifeno	-----	11% vs 21%; p= 0,003	-----	
Exposición a radiaciones	-----	-----	-----	
Antecedentes personales oncológicos	C. Mama: 35% vs 70% p<0,001	NP	NP	NP
Tratamiento del 1er primer cáncer diagnosticado	NP	64% vs 55%	-----	-----
- Cirugía: mastectomía*		48% vs 55%		
- Radioterapia		42% vs 61%; p<0,001		
- Quimioterapia				

*Pérdidas de información: Narod 00: Consumo de tabaco (20 casos-45 controles) y tipo de cirugía practicada (5 casos-6 controles)
NP: No procede por ser un criterio de selección similar para ambos grupos de comparación o por razones específicas del est

ANEXO X

Herramienta QUADAS adaptada para esta revisión

Item	Preguntas	Respuestas			
		Sí	No	Incierto	No procede
(1)	¿El espectro de mujeres es representativo de las mujeres que se someterán a las técnicas de vigilancia en la práctica clínica habitual? (ER).				
(2)	Criterios de selección claramente descritos (CS).				
(3)	El patrón oro es correcto para detectar la condición estudiada (POA).				
(4)	El período de tiempo transcurrido entre el patrón oro y las técnicas de vigilancia es suficientemente corto para que la enfermedad no progrese (T).				
(5)	Todas las mujeres del estudio se sometieron al patrón oro para la confirmación del diagnóstico (Se considera patrón oro, tanto el resultado anatomopatológico como el tiempo de seguimiento) (POG).				
(6)	Las mujeres se sometieron al mismo patrón oro independientemente del resultado obtenido en las técnicas de vigilancia (POS).				
(7)	El patrón oro fue independiente de las técnicas de vigilancia (las técnicas a estudio no formaron parte del patrón oro) (POI).				
(8)	El tipo de técnicas de vigilancia y el intervalo entre las mismas se describieron con suficiente detalle como para permitir su replicación (DAT).				
(9)	El patrón oro se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación (DAPO).				
(10)	Los resultados de las técnicas de vigilancia se interpretaron sin conocer el resultado del patrón oro (ICT).				
(11)	Los resultados del patrón oro se interpretaron sin conocer el resultado las técnicas de vigilancia (ICPO).				
(12)	Se dispone de la misma información en el estudio que en la práctica clínica para interpretar los resultados obtenidos mediante las técnicas de vigilancia. (Si el estudio evalúa la efectividad de un programa de vigilancia llevado a cabo con varias técnicas diagnósticas, el cegamiento de los evaluadores entre las técnicas incluidas en dicho programa pero con el resto de datos clínicos disponibles, obtendrá un resultado positivo en la pregunta evaluada) (ID).				
(13)	Se recogieron resultados no interpretables/intermedios obtenidos mediante las técnicas de vigilancia (RI).				
(14)	Se explican las pérdidas del estudio (P).				

		(ER)	(CSD)	(POA)	(T)	(POG)	(POS)	(POI)	(DAT)	(DAPO)	(ICT)	(ICPO)	(ID)	(RI)	(P)	
Técnicas de vigilancia	Programas de vigilancia	Referencia														
		Kriege 04	Sí	Sí	No	I	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
		Brekelmans 01	Sí	Sí	No	I	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No
		Komenaka 04	Sí	Sí	No	I	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
		Scheuer 02 [§]	Sí	Sí	No	I	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No
		Vasen 05 [§]	Sí	No	No	I	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No
		Warner 04	Sí	Sí	No Sí*	Sí	Sí	No Sí*	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí
		Meijers 01	Sí	Sí	No Sí*	I	Sí	No Sí*	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
		MARIBS 05	Sí	Sí	No Sí*	I	Sí	No Sí*	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí
		Kuhl 05	Sí	Sí	Sí	I	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí
		Stoutjesdijk 01	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No
		Podo 02	Sí	Sí	Sí	I	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	I	No	No
	Hartman 04	Sí	Sí	Sí	I	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	I	No	Sí	

ER: Espectro representativo; CSD: Criterios de selección descritos; POA: Patrón oro adecuado; T: Tiempo entre técnicas diagnósticas corto; POG: Patrón oro global; POS: Patrón oro similar; POI: Patrón oro independiente; DAT: Descripción adecuada de la técnica; DAPO: Descripción adecuada del patrón oro; ICT: Interpretación cegada de la técnica; ICPO: Interpretación cegada del patrón oro; ID: Información disponible; RI: Resultados intermedios; P: Pérdidas.

[§] Sólo en estos estudios se aportan datos sobre vigilancia del cáncer ginecológico.

* No: Para evaluar el programa de vigilancia; Sí: Para evaluar pruebas diagnósticas.

