

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Evaluación del PET-TAC como método de diagnóstico precoz del
cáncer de mama y/u ovario en mujeres sanas portadoras de
mutación en los genes BRCA1 o BRCA2

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Francisco Rodríguez Moreno

Directores

Pedro Pérez Segura
Eduardo Díaz Rubio

Madrid, 2017

© Juan Francisco Rodríguez Moreno, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**EVALUACIÓN DEL PET-TAC COMO MÉTODO DE
DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE MAMA Y/U
OVARIO EN MUJERES SANAS PORTADORAS DE
MUTACIÓN EN LOS GENES BRCA1 Ó BRCA2**

Memoria presentada para optar al grado de doctor por:

Juan Francisco Rodríguez Moreno

Directores:

Pedro Pérez Segura

Eduardo Díaz-Rubio

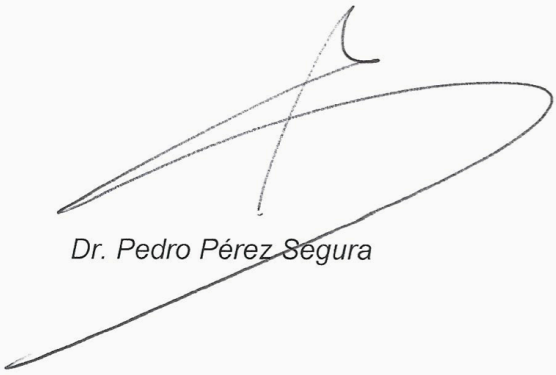
Madrid, 2015

Don Pedro Pérez Segura, Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos y, Don Eduardo Díaz-Rubio, Catedrático de Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos,


CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: **“Evaluación del PET-TAC como método de diagnóstico precoz de cáncer de mama y/u ovario en mujeres sanas portadoras de mutación en los genes BRCA1 ó BRCA2”** que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Juan Francisco Rodríguez Moreno, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne, a nuestro juicio, la originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y pueda optar al Grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que así conste, y a los efectos oportunos, firman la presente en Madrid a 1 Octubre de 2015.



Dr. Pedro Pérez Segura



Prof. Eduardo Díaz-Rubio

*A mi hijo Hugo, por ser a la vez motor fundamental
y maravilloso “inconveniente” durante la elaboración de mi tesis.*

Agradecimientos

Quisiera dar las gracias a todos los que de algún modo u otro han hecho posible que este trabajo y todo lo que él significa saliera adelante.

A mis directores de tesis,

Pedro Pérez Segura, creador de este proyecto y responsable de mis primeros pasos en el mundo de la oncología. Por hacerme crecer como profesional y por estar conmigo mientras crecía como persona.

Eduardo Díaz-Rubio, incansable impulsor de nuestra carrera investigadora, y pieza fundamental de la oncología española con madera de maestro. Por su comprensión, su mirada de padre y sus consejos.

A los pacientes y sus familias sin los que nada de esto tendría sentido.

A Helena Olivera e Isabel Díaz por su dedicación y excelente trabajo con las voluntarias participantes en el estudio.

Al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos siempre abierto a la colaboración, la innovación y la investigación clínica.

A mis compañeros durante la residencia y al resto de oncólogos del Hospital Clínico San Carlos, por haber hecho de mi formación toda una experiencia vital.

A Ángel Molino y al resto de aquel equipo de Medicina Interna que acabó haciendo de mí un médico.

A mis compañeros en el Centro Integral Oncológico Clara Campal, en especial a Jesús García-Donas y a Nuria Romero, por su paciencia y su incondicional ayuda.

A mis murcianos profesores de universidad y a mis compañeros durante aquellos inolvidables años. En especial a mis compañeros del alma, compañeros, Raúl y Prados.

A mi hermano, por ser siempre ejemplo, siempre sincero corazón, siempre él, siempre ahí.

A mis padres, a quienes nunca expresaré lo suficiente mi eterna e infinita gratitud por haberme dado todo y mucho más.

A María, por dar sentido a mi vida. Por ser ilusión, inspiración, sueños, risas, recuerdos, proyectos, esperanza, pasión; por ser la mujer de mi vida.

Financiación

Este trabajo de investigación ha sido llevado a cabo dentro de la Red de Centros de Cáncer del Instituto Carlos III, y fue financiado íntegramente mediante una beca concedida por el ya disuelto Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER).

RESUMEN / SUMMARY

RESUMEN

El Cáncer de Mama y Ovario asociado a BRCA es el subgrupo más representativo de todos los que componen el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario. Debido a la penetrancia de este desorden genético las mujeres portadoras de mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 ó BRCA2 tienen un alto riesgo de desarrollar neoplasias mamarias y ováricas.

Dada la importancia del diagnóstico precoz de estos tumores existen programas de cribado específicos para este grupo de alto riesgo. Sin embargo, dichos programas tienen una eficacia limitada, y entre un 10 y hasta un 50% de los casos se llegan a diagnosticar de forma incidental.

El PET-TC (^{18}F FDG) es una técnica diagnóstica ampliamente utilizada en oncología que ha demostrado una mayor precisión que los métodos estándar en el ámbito de la estadificación y detección de recidivas tumorales, pero hasta ahora nunca empleado en el contexto del cribado entre población sana. Nuestro trabajo es un estudio piloto exploratorio en el que se compara de forma prospectiva y por primera vez la eficacia de un PET-TC (^{18}F FDG) anual en la detección de cáncer de mama y/u ovario, frente a la de las técnicas de diagnóstico precoz establecidas como estándar para el seguimiento de mujeres sanas portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2.

En él se incluyeron 24 voluntarias atendidas en la Unidad de Cáncer Hereditario del Hospital Clínico San Carlos. Tras un seguimiento de cinco años y 45 cribados completos realizados no se objetivó toxicidad significativa derivada del uso del PET-TC. En el cribado mamario el PET-TC obtuvo 2 falsos negativos y un falso positivo; con un Acuerdo Absoluto con el cribado estándar del 86% (Sensibilidad 0%; Especificidad 75%). En el cribado ovárico el PET-TC detectó un caso de carcinoma peritoneal primario no diagnosticado mediante cribado estándar, con el que presentó un Acuerdo Absoluto del 97% (Sensibilidad y Especificidad 100%). Aunque el papel del PET-TC en el cribado de cáncer de mama resulta controvertido, su valor en el cribado ovárico debe ser adecuadamente explorado.

SUMMARY

Ovarian and breast cancer associated to BRCA is the more representative subgroup among the ones classified as ovarian and breast cancer hereditary syndromes. Due to the penetrance of this genetic disorder, women carrying pathogenic mutations in BRCA1 or BRCA2 genes have a high risk of developing breast and ovarian malignancies.

Given the importance that an early diagnosis represents for these types of tumors, there are specific screening programs in place for this high risk group. However, these programs have a limited efficiency, and between 10 to 50 % of the cases have been incidentally diagnosed.

PET-CT (^{18}F FDG) is a diagnostic procedure widely used in oncology that has demonstrated higher precision than the standard methods for the staging and recurrence detection of the tumor, but never used before for the screening of healthy patients.

Our project is an exploratory pilot study where we prospectively compare, for the first time, annual PET-CT (^{18}F FDG) for the detection of breast and/or ovarian cancer with the standard early diagnosis techniques established for the follow up in healthy women that carry BRCA1/2 mutations.

Twenty-four volunteers attending the “Unidad de Cáncer Hereditario” at the “Hospital Clínico San Carlos” were recruited. After a five-year follow-up period and 45 full screenings, no significant toxicity was detected derived from the use of the PET-CT. In the breast screening, the PET-CT detected two false negatives and a false positive with an absolute agreement with the standard screening of 86% (0% sensitivity; 75% specificity). In the ovarian screening, the PET-CT detected one case of primary peritoneal carcinoma not diagnosed by the standard screening; and presented an absolute agreement of 97% (100% sensitivity and specificity) with the standard screening program. Although the role of PET-CT for breast cancer screening is quite controversial, its value for ovarian cancer screening should be further explored.

ÍNDICE

ÍNDICE

Glosario de Abreviaturas

Índice de Figuras y Tablas

RESUMEN / SUMMARY.....Pág. 9

I. INTRODUCCIÓN.....Pág. 17

1. Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

1.1. Concepto clínico

1.2. Cáncer de mama y ovario hereditario asociado a BRCA

1.3. Otros síndromes hereditarios de susceptibilidad a cáncer de mama y/u ovario

1.4. Cáncer de mama. Generalidades

1.5. Cáncer de ovario. Generalidades

1.6. Tumores de mama y ovario esporádicos versus hereditarios

2. Bases Genéticas del Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

2.1. Genes BRCA (BReastCAncer) 1 y 2

2.2. Mantenimiento de la integridad del genoma

2.3. Otros genes de susceptibilidad para cáncer de mama y/u ovario

3. Manejo de Portadores Sanos de Mutaciones en Genes BRCA

3.1. Cirugía profiláctica

3.2. Quimioprevención

3.3. Cribado de cáncer de mama

3.4. Cribado de cáncer de ovario

4. Tomografía por Emisión de Positrones

4.1. Radionúclidos

4.2. Técnica

4.3. Indicaciones clínicas. Ventajas e inconvenientes

4.4. El PET-TC como método de screening

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....Pág. 55

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....Pág. 57

1. Diseño del estudio y elección de las variables clínicas

2. Selección de sujetos de estudio

3. Mutaciones germinales en BRCA1/2

4. Análisis estadístico

IV. RESULTADOS.....Pág. 65

1. Características demográficas de la población

2. Cribado de Cáncer de Mama

3. Cribado de Cáncer de Ovario

4. Seguimiento

V. CASOS CLÍNICOS.....Pág. 75

1. Caso Clínico 1

2. Caso Clínico 2

VI. DISCUSIÓN.....Pág. 84

VII. CONCLUSIONES.....Pág. 94

Bibliografía.....Pág. 95

Glosario de Abreviaturas

PET-TAC: Tomografía por emisión de positrones – Tomografía axial computerizada

PET-RM: Tomografía por emisión de positrones – Resonancia Magnética

BRCA1 / BRCA2: Genes BReastCAncer 1 y 2

SCMOH: Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero

kDa: Kilodalton

RING: Really Interesting New Gene

RM: Resonancia Magnética

SOP: Salpingo-ooforectomía profiláctica

THS: Tratamiento hormonal sustitutivo

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast Prevention

AO: Anticonceptivos orales

Kev: Kiloelectronvoltio

MICAD: Molecular Imaging and Contrast Agent Database

NIH: National Institutes of Health

BIRADS: Breast Imaging Report and Database System

SUV: Standardized Uptake Value

AETS-ISCIII: Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

GWAS: Genome-Wide Association Studies

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del gen BRCA1 e interacciones con proteínas implicadas en la reparación del ADN.....	Pág. 29
Figura 2. Estructura del gen BRCA2 y dominios funcionales.....	Pág. 30
Figura 3. Rotura de doble hélice y reparación mediante recombinación homóloga. Complejo BASC.....	Pág. 37
Figura 4. Índice morfológico de hallazgos ováricos.....	Pág. 61
Figura 5. Número de mujeres con cribado completo por año.....	Pág. 67
Figura 6. Percepción del paciente: Cribado estándar.....	Pág. 73
Figura 7. Percepción del paciente: Adición del PET-TC.....	Pág. 73
Figura 8. Percepción del paciente: Comparativa.....	Pág. 74
Figura 9. Genograma Caso Clínico I.....	Pág. 79
Figura 10. Genograma Caso Clínico II.....	Pág. 83

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección para estudio de genes BRCA (NCCN Guidelines)	Pág. 20
Tabla 2. Subtipos moleculares de cáncer de mama.....	Pág. 24
Tabla 3. Tipos de mutaciones en los genes BRCA.....	Pág. 31
Tabla 4. Cuestionario sobre la percepción de las técnicas de cribado..	Pág. 60
Tabla 5. Resultados primer cribado (mama).....	Pág. 68
Tabla 6. Resultados segundo cribado (mama).....	Pág. 68
Tabla 7. Sensibilidad y Especificidad del PET-TC (mama).....	Pág. 69
Tabla 8. Sensibilidad y Especificidad de la RM (mama).....	Pág. 70
Tabla 9. Sensibilidad y Especificidad del PET-TC (ovario).....	Pág. 72

I. INTRODUCCIÓN

1. SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO (SCMOH)

1.1. Concepto clínico

La gran mayoría de las mujeres que desarrollan un cáncer de mama o de ovario suelen tener tumores esporádicos fruto de la acumulación de alteraciones genéticas puntuales a nivel celular. Sin embargo en un pequeño porcentaje de pacientes, las mutaciones ocurridas en la línea germinal de sus progenitores son heredadas confiriéndoles mayor riesgo de desarrollar estos tumores^{1,2}.

De forma general y como en la mayoría de síndromes de cáncer hereditario, las mutaciones heredadas en el SCMOH afectan a genes supresores tumorales y son recesivas a nivel celular. De esta forma será la alteración del segundo alelo a nivel somático la que acabará por hacer evidente el daño genético y desencadenar la transformación neoplásica.

Sin duda la identificación y secuenciación de los genes BRCA^{3,4}, y todo el conocimiento y desarrollo técnico vivido desde entonces en el campo de la genética aplicada, han sido claves para dar solidez y caracterizar esta entidad. Incluso, como cada vez queda más patente, dar pie al desarrollo de nuevas terapias trasladables posteriormente al campo de los tumores esporádicos. Los tumores acaecidos en el contexto de un síndrome hereditario suelen ser un modelo genéticamente mucho más puro que en el caso de los esporádicos, sirviendo en muchas ocasiones como escenario ideal para la investigación traslacional.

Aún con todo, el SCMOH es, como indica su nombre, un síndrome clínico construido con el paso de los años en las unidades de consejo genético. Su trasfondo genético como veremos a lo largo de los siguientes apartados va mucho más allá de una mutación o de un gen, y de la misma forma, sus límites clínicos superan el asesoramiento genético y tienen notables implicaciones en los medios diagnósticos que deben utilizarse en estos

pacientes, seguimiento, tratamiento, etc. Por tanto es imprescindible un manejo multidisciplinar de estos casos que integre un enfoque médico especializado en cáncer hereditario, en el subtipo tumoral desarrollado, y un equipo básico suficientemente dotado y experimentado.

1.2. Cáncer de mama y ovario hereditario asociado a BRCA

En torno a un 3 – 5% de los casos totales de cáncer de mama y un 10% de los de ovario son debidos a la aparición de mutaciones en línea germinal en los genes BRCA1 o BRCA2^{1,2}. Son específicamente a este conjunto de tumores a los que denominamos SCMOH. Como veremos en el siguiente apartado existen otras patologías en el ámbito del cáncer de mama u ovario hereditarios que tendremos que distinguir de este subconjunto.

Por otra parte, mutaciones en los genes BRCA no solo predisponen únicamente a tumores de mama u ovario sino que también suponen un claro riesgo para el desarrollo de otras neoplasias. Así mutaciones en BRCA1 se relacionan con aumento en el riesgo de cáncer de próstata en hasta 1,8 veces el de la población general⁵, cáncer de mama en varones⁶, o incluso tumores de páncreas⁷, colorrectal, etc.

En el caso de las mutaciones en BRCA2 se ve aumentado el riesgo de cáncer de mama en varón⁶, páncreas⁸, colorrectal, pero también tumores de vías biliares, melanoma o cáncer gástrico son más prevalentes en estos enfermos⁹.

No existe un consenso único a nivel internacional para definir los criterios clínicos de selección de familias y probandos dentro de ellas de cara a estudiar sus genes BRCA. Un importante referente a nivel mundial son los últimos criterios consensuados por la National Comprehensive Cancer Network en Estados Unidos (NCCN Guidelines versión 2.2015) resumidos en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1.- Criterios de selección para estudio de genes BRCA (NCCN Guidelines)

Individuos pertenecientes a familias portadoras de una mutación conocida en BRCA
<p>Diagnóstico de cáncer de mama y una de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ≤ 45 años * ≤ 50 años y <ul style="list-style-type: none"> - Segundo primario mamario - Un familiar de primer grado con cáncer de mama, páncreas o próstata (Gleason ≥ 7) - Familia no informativa
Diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y ≤ 60 años
<p>Diagnóstico de cáncer de mama a cualquier edad y:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ≥ 1 familiar de 1º grado menor de 50 años con cáncer de mama * ≥ 2 familiares de 1º grado con cáncer de mama de cualquier edad * ≥ 1 familiar de 1º grado con cancer de ovario * ≥ 2 familiares de 1º grado con cancer de pancreas y/o prostate * ≥ 1 familiar de 1º grado varón con cancer de mama * Pertenecientes a comunidades de alto riesgo
Diagnóstico de cáncer de ovario invasivo
Diagnóstico de cáncer de mama en el varón
Diagnóstico de cáncer de próstata (Gleason ≥ 7) con un familiar (o más) de 1º grado diagnosticado de cáncer de mama antes de los 50, cáncer de ovario, cáncer de páncreas u otro cáncer de próstata (Gleason ≥ 7).
Individuos sanos con historia familiar de primer o segundo grado que cumpla cualquiera de los criterios antes mencionados
Individuos sanos con un familiar de tercer grado diagnosticado de cáncer de mama/ovario, que a su vez tiene 2 o más familiares de primer grado con cáncer de mama (≤ 50 años) y/o cáncer de ovario.

Además de estos criterios, ya se encuentran muy asentados en las unidades de consejo genético modelos estadísticos que permiten estimar la probabilidad de detectar una mutación en BRCA y el riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario. Algunos ejemplos son BRCAPRO, IBIS, etc. y

suelen tener en cuenta la historia familiar, localización tumoral, y edad al diagnóstico.

1.3. Otros síndromes hereditarios de susceptibilidad a cáncer de mama y/u ovario

Además del SCMOH asociado a BRCA existen varios síndromes hereditarios que incluyen como parte de sus manifestaciones clínicas un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama y ovario. Sin embargo, en muchos de estos casos añaden alguna manifestación fenotípica característica y fácilmente diferenciable del SCMOH.

Dentro de estos síndromes se encuentran:

A) Síndrome de Li-Fraumeni. La primera descripción de este síndrome fue realizada en 1969 por los dos epidemiólogos que hoy dan nombre al mismo¹⁰. Tras la revisión de 600 casos pediátricos diagnosticados de sarcoma se describieron en cuatro familias casos de cáncer de mama asociado a sarcoma de tejido blando, leucemias y linfoma. Se trata de un síndrome autosómico dominante asociado con diagnóstico a edades inferiores a los 45 años de sarcomas de partes blandas, cáncer de mama, leucemia infantil, osteosarcoma, melanoma, cáncer de colon, cáncer pancreático, carcinoma adrenocortical y tumores cerebrales¹¹. En el 50% de las familias con el síndrome se encuentran mutaciones en el gen TP53¹². La incidencia de cáncer de mama en mujeres portadoras que alcanzan la edad adulta es aproximadamente del 22-50 % a la edad de 50 años; y en general, el cáncer de mama es uno de los tumores sólidos más prevalentes en estas familias¹³.

B) Síndrome de Peutz-Jeghers. Se trata de un síndrome caracterizado por la aparición de máculas melanocíticas en los labios y mucosa bucal o perianal, junto con múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales. Su incidencia se estima en 1/120.000. Está causado por mutaciones o deleciones en el gen LKB1/STK11¹⁴. Se ha demostrado un incremento en el riesgo de cáncer de mama entre 30%–50% entre estos individuos¹⁵.

C) Síndrome PTEN Hamartoma Tumor y Síndrome de Cowden. El síndrome de Cowden es de herencia autosómica dominante y se caracteriza por la presencia de hamartomas y predisposición al cáncer de mama, tiroides y endometrio entre otros tumores. Su incidencia se estima en 1/200.000. Está causado por mutaciones en el gen PTEN¹⁶. Se estima que el riesgo acumulado de cáncer de mama a lo largo de la vida en mujeres con este síndrome es de hasta el 50%.

D) Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario. Este síndrome está causado por mutaciones en el gen E-Cadherina CDH1¹⁷. Los individuos con este síndrome, tienen un riesgo a desarrollar cáncer gástrico difuso a lo largo de su vida superior al 70%. Las mujeres tienen además un riesgo de padecer cáncer de mama, especialmente del subtipo lobulillar, que se cifra en aproximadamente un 40%¹⁸.

E) Síndrome de Lynch. La herencia autosómica dominante es uno de los rasgos principales de este síndrome. La gran mayoría de casos se debe a mutaciones en los genes MLH1 o MSH2, relacionados con el complejo de reparación de errores de emparejamiento de bases del ADN. Estos individuos suelen desarrollar tumores múltiples entre los que se encuentran el cáncer colorrectal, pero también cáncer gástrico, tumores cerebrales, etc.¹⁹ Predispone a la aparición de tumores de ovario a edades hasta 10 veces más tempranas que en la población general, similares en lo demás al cáncer de ovario esporádico.²⁰

F) Ataxia telangiectasia. Se trata de un síndrome autosómico recesivo caracterizado por ataxia cerebelar progresiva, telangiectasias óculo - cutáneas, defectos inmunitarios, inestabilidad cromosómica, mayor sensibilidad a las radiaciones ionizantes, y aumento del riesgo de varios tipos de cáncer, particularmente linfomas y leucemias. Pese a que su trasfondo genético es heterogéneo y complejo, en general se asocia a mutaciones homocigotas en el gen ATM²¹. Estudios en familiares de primer grado de individuos con Ataxia Telangiectasia demostraron un incremento en el riesgo a padecer cáncer de mama en portadores heterocigotos. Estudios en familias

con cáncer de mama familiar identificaron la presencia de portadores heterocigotos de mutaciones en el gen ATM con un riesgo relativo estimado de 2.37²².

G) Anemia de Fanconi. Se trata de una forma congénita de anemia aplásica que clínicamente se caracteriza por fallo de médula ósea junto con presencia de anomalías congénitas en los sistemas nervioso central, esquelético y gastrointestinal y susceptibilidad al desarrollo de tumores. Su causa es heterogénea, con patrones de herencia tanto autosómicos como ligados al cromosoma X. Hasta la fecha se han descrito 27 mutaciones bialélicas en 15 genes y se estima una frecuencia de portadores heterocigotos de 1 en 300²³. La esperanza de vida de estos pacientes no sobrepasa la etapa infantil, sin embargo esto está cambiando debido al éxito de la terapia basada en el trasplante de médula ósea. En los pacientes con anemia de Fanconi que sobreviven a la edad adulta, se observa un posterior incremento en el desarrollo de tumores sólidos que se cifra entre un 20-30% a la edad de 50 años²⁴, sin embargo no se ha demostrado un riesgo específico de cáncer de mama. Por el contrario, en individuos heterocigotos para mutaciones en los genes de Anemia de Fanconi se ha demostrado un riesgo incrementado de cáncer de mama, con una tasa de incidencia estandarizada de 1.7²⁵. De hecho, en el año 2002 el gen BRCA2 fue identificado como uno de los genes implicados en la anemia de Fanconi. Los últimos estudios sugieren contribución al riesgo de cáncer de mama en individuos heterocigotos en 5 de los 15 genes implicados en la anemia de Fanconi.²³

1.4. Cáncer de mama. Generalidades

El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte de mujeres en el mundo desarrollado. En nuestro país se diagnostican aproximadamente 22.000 casos/año²⁶. Diversos factores de riesgo han sido identificados: genéticos, reproductivos, hormonales o medioambientales. Destacan entre todos ellos la presencia de antecedentes familiares que, para algunos autores, pueden llegar a triplicar el riesgo de mujeres con familiares de primer grado enfermos²⁷.

El término cáncer de mama engloba distintos subtipos tumorales muy diferentes entre sí. El carcinoma ductal supone aproximadamente tres cuartos de todos ellos; otros mucho menos frecuentes son el carcinoma lobulillar, medular, tubular, mucinoso, etc.

Pese a las clásicas diferencias histológicas, desde hace años las plataformas de análisis de ARNm de tumores de mama han hecho posible una clasificación mucho más precisa en base a perfiles moleculares con implicaciones clínicas directas (ver Tabla 2)²⁸.

Tabla 2. Subtipos moleculares de cáncer de mama (adaptado de Eroles et al.)

Subtipo molecular	Frecuencia	Marcadores mioepiteliales (CK 5/6, EGFR)	Patrón inmunohistoquímico	Grado histológico	Pronóstico
Luminal A	50-60 %	-	RE+, RP+, HER2-	Bajo	Bueno
Luminal B	10-20 %	-	RE+, RP-/+, HER2-/+	Moderado/Bajo	Intermedio
"Basal-like"	10-20 %	+++	RE-, RP-, HER2-	Alto	Malo
HER 2	10-15 %	+/-	RE-, RP-, HER2+	Alto	Malo
"Normal breast"	5-10 %	++	RE-/+, HER2-	Bajo	Intermedio
"Claudin-low"	12-14 %	+/-	RE-, RP-, HER2-	Alto	Malo

El diagnóstico precoz convertido en una realidad patente en los países del primer mundo, tanto de los tumores de la población general como los de las familias con SCMOH, sigue siendo la herramienta fundamental para lograr la curación de estos tumores. Tras el tratamiento local radical adecuado, grandes progresos se siguen haciendo en el área de la adecuación molecular del tratamiento adyuvante o neoadyuvante; tanto a la hora de sentar su indicación como de elegir los fármacos a emplear.

Pese a todo un no desdeñable porcentaje de pacientes debutan con enfermedad a distancia o desarrollan una recaída posteriormente para la que desgraciadamente no tenemos un tratamiento realmente curativo.

1.5. Cáncer de ovario. Generalidades

Aunque el cáncer de ovario es mucho menos frecuente que el de mama y ocupa el quinto puesto en cuanto a prevalencia a nivel europeo, debido a su peor pronóstico, resulta el más letal para las mujeres de países desarrollados.

Por desgracia los medios de diagnóstico precoz de esta neoplasia son muy poco sensibles y hasta un 75% de los casos de cáncer de ovario se diagnostican cuando la enfermedad ya está avanzada, lo que claramente influye directamente en el pronóstico de la enfermedad²⁹.

Su tratamiento habitualmente exige una colaboración multidisciplinar consolidada que permita una cirugía reglada y completa (sin enfermedad residual) junto con un tratamiento quimioterápico neoadyuvante o posteriormente adyuvante adecuado. En determinados subgrupos habremos de considerar tratamientos de mantenimiento con antiangiogénicos (como bevacizumab o pazopanib) especialmente eficaces en cáncer de ovario o terapias dirigidas de las que hablaremos a continuación³⁰.

El conocimiento molecular del cáncer de ovario no ha permitido por el momento una diferenciación de distintos subtipos con implicaciones pronósticas o terapéuticas. Sin embargo, cada vez se conocen más asociaciones entre rasgos histológicos y carga genética (como es el caso de los tumores serosos y BRCA³¹), comportamiento clínico (como es el caso de los tumores platino-sensibles y perfil BRCAness), o sensibilidad a fármacos (como olaparib y BRCA mutantes³²); y podemos afirmar que esta clasificación consensuada y formal no se hará esperar.

1.6. Tumores de mama y ovario esporádicos versus hereditarios

Las neoplasias de mama u ovario que desarrollan las pacientes con SCMOH presentan diferencias significativas con los tumores esporádicos de la población general.

En el caso del cáncer de mama, los tumores debidos a alteraciones en BRCA 1 o 2 suelen tener un mayor grado histológico; todavía más en el caso de BRCA1 que BRCA2³³. La expresión de receptores hormonales suele ser mucho menos frecuente en los tumores BRCA1 (80-90%) que en la población general (30%)³⁴; cosa que no ocurre en el caso de neoplasias BRCA2. HER2 no suele estar amplificado en ninguno de los casos.

Es muy relevante la asociación entre tumores BRCA1 y subtipo triple negativo, de entre los que una alta proporción tiene fenotipo basal-like³⁵. Aunque no siempre los marcadores de cáncer de mama basal-like predicen mutaciones en BRCA sí se acepta cada vez más que estas pacientes sean consideradas para consejo y/o test genético. Pese a que los carcinomas medulares son poco prevalentes sí es evidente que se encuentran sobrerrepresentados en la población BRCA1.

Por otra parte, los tumores de ovario en portadores de mutaciones BRCA también tienen sus particularidades. Pese a que se han descrito todos los subtipos histológicos de carcinoma de ovario en portadoras de mutaciones BRCA1, incluso tumores germinales o de la granulosa, más del 90% de todas estas neoplasias son de tipo seroso (comparado con un 50% de los casos esporádicos). Generalmente, como ocurría en el cáncer de mama, son de alto grado y suelen ser bilaterales³¹.

Los tumores BRCA mutantes desarrollados en gran medida por pacientes con SCMOH han servido en los últimos años como un laboratorio de condiciones especialmente atractivas para el desarrollo clínico de los inhibidores de PARP. Los primeros trabajos publicados en esta población demostraron que, en este caso olaparib, resultaba muy eficaz, especialmente en cáncer de ovario con más de un 30% de respuestas en pacientes muy pretratadas.

Tras ello un importante desarrollo clínico centrado en la oportunidad terapéutica del cáncer de ovario asociado a BRCA, ha posibilitado la aprobación por las agencias reguladoras de olaparib como tratamiento de

mantenimiento, en recaídas platinosensibles tras respuesta a platino, únicamente en mujeres portadoras de mutación en BRCA donde se demuestra un subgrupo con especial beneficio de esta estrategia. Esto prueba que los tumores de ovario asociados a BRCA tienen una biología especial que debe ser tomada en cuenta; y además convierte a los inhibidores de PARP en todo un tratamiento dirigido³².

Debido a ello se ha suscitado una importante problemática en nuestro medio en torno a la necesidad de testar BRCA en todo cáncer de ovario, la estrategia para garantizar esta determinación a la población general de forma eficiente, el proceso de consejo genético que debe acompañar a estos tests, y todo lo que esto conlleva.

2. BASES GENÉTICAS DEL SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

2.1. Genes BRCA (BReast CAncer) 1 y 2. Espectro mutacional

Los genes BRCA1 y BRCA2 son considerados los dos principales genes de predisposición a cáncer de mama y ovario hereditario (entre otros tipos tumorales)^{3,4}. Ambos genes están implicados en la reparación del ADN de doble cadena, el mantenimiento de la integridad genómica y el control del ciclo celular³⁶.

Las proteínas BRCA1 y BRCA2 se expresan en la mayoría de tejidos y células analizados, lo que sugiere que su especificidad en la enfermedad, restringida normalmente al tejido mamario u ovárico no viene determinada por el patrón de expresión proteica.

El gen **BRCA1** se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) y fue clonado y caracterizado por la compañía Myriad Genetics en los años 90³. Contiene una secuencia de 5.592 nucleótidos repartidos en 24 exones dos de los cuáles no se traducen. Se transcribe en muchos de los tejidos de nuestro cuerpo, entre ellos mama y ovario. La transcripción de BRCA1 genera un ARNm de 7094 nucleóticos que se traducen en una proteína de 220kDa y 1863 aminoácidos, aunque tiene diversas isoformas transcritas. La mayoría de la secuencia no presenta homología con otras proteínas a excepción de los dominios RING Domain y el BRCT.

En el extremo N terminal, la proteína codifica para un dominio RING de unión a Zinc de 109 aminoácidos conservados filogenéticamente. Mediante los dominios RING une proteínas como BARD (del inglés, BRCA1 associated RING domain 1), que presenta propiedades de E3 ubiquitín ligasa y favorece la degradación de otras proteínas con las que interacciona³⁷.

En el exón 11, BRCA1 contiene señales de localización nuclear (NLS) y puede fosforilarse por ATM.

Los exones 11, 12 y 13 de BRCA1 suponen el 65% de su secuencia. Contienen señales de localización nuclear (NLS) y sitios de unión a proteínas como Rb, cMyc, RAD50 y RAD51. Las proteínas de unión a los exones 11-13 de BRCA1 están implicadas en múltiples rutas de señalización del ciclo celular, la apoptosis y reparación del ADN lo que indica que esta región es importante para la función supresora de tumores. De hecho la mayoría de las mutaciones clínicamente importantes ocurren en esta región.

Finalmente en el extremo carboxilo terminal posee dos dominios BRCT repetidos en tándem con capacidad de unión a proteínas fosforiladas, unión a la helicasa BRIP1 y con capacidad de activación transcripcional de otros genes como p21 o CtIP (supresor del crecimiento celular y co-represor de la transcripción respectivamente). Se han descrito interacciones de los dominios BRCT de BRCA1 con otros genes como Abraxas, RAP80 o MERIT40 que parecen necesarias para los procesos de ubiquitinización, control del ciclo celular y reparación del ADN.

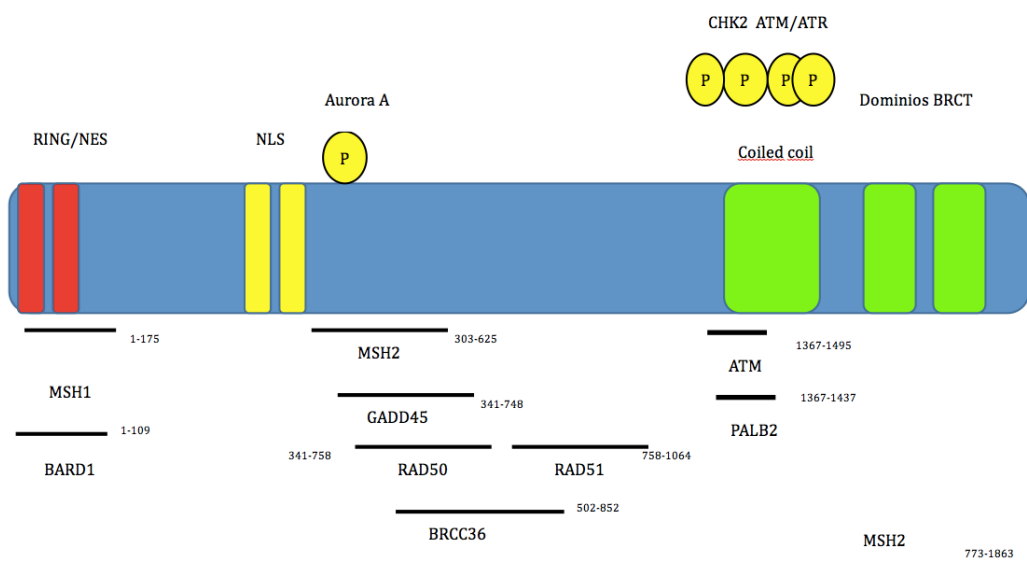


Figura 1. Estructura del gen BRCA1 e interacciones con proteínas implicadas en la reparación del ADN (Charita M et al., 2013).

BRCA1 además interviene en la regulación de la apoptosis a través de la vía de p53. Por una parte induce su transcripción, y además es necesaria la unión de BRCA1-BARD1 para que ATM/ATR fosforile p53 y ocurra la parada del ciclo celular cuando existe daño en el ADN.

BRCA1 tiene efecto en el proceso de ubiquitinización, asociándose con BARD1 y contribuyendo a la formación de la unidad E3 ubiquitina ligasa. Este complejo reconoce a la Polimerasa3 que se estanca en los lugares de ADN dañado iniciando el proceso de degradación del mismo.

El gen **BRCA2** por su parte se localiza en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12) y contiene 11.385 nucleótidos repartidos en 27 exones, el primero de los cuáles no se traduce⁴. La proteína que codifica contiene 3418 aminoácidos y cuenta con 384 kDa de peso molecular. Se expresa en tejidos como el timo, ovario, mama, testículo y placenta. La expresión de BRCA2 es acorde al ratio de proliferación celular de manera que células con baja actividad mitótica tienen nula o muy pobre expresión de este gen.

Entre sus dominios destacan ocho repeticiones BRC que albergan residuos fosforilables localizadas en el exón 11 del gen; regiones de unión a ADN y oligonucleótidos (OB) albergadas en el extremo carboxilo terminal, y cerrando el dominio C terminal, dos secuencias de señal de localización nuclear y una segunda región, sitio habitual de fosforilación por CDK2 y de unión a RAD51, conservada en vertebrados³⁸.

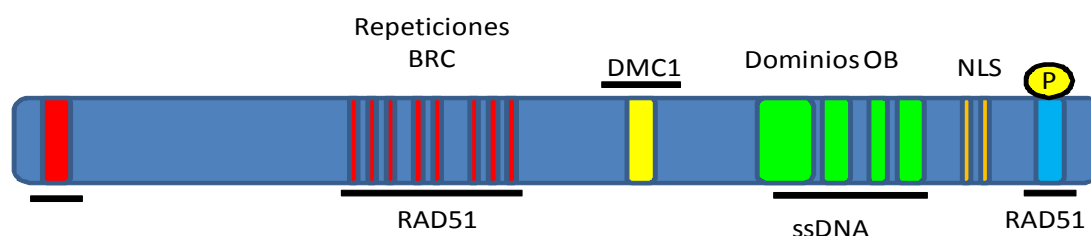


Figura 2. Estructura del gen BRCA2 y dominios funcionales. (Shahid T, et al. 2014)

BRCA2 está implicado directamente en los procesos de reparación del ADN por recombinación homóloga. Interactúa con el gen RAD51 de manera que el complejo BRAC2/RAD51 es fosforilado por las proteínas CHEK1 y CHEK2 regulando su asociación funcional en respuesta al daño en el ADN. Así mismo se le atribuye funcionalidad a nivel transcripcional, estimulando la transcripción de genes regulados por receptores de andrógenos.

Actualmente (última revisión Junio 2015) hay descritas 1781 variantes diferentes de BRCA1, y 2000 de BRCA2, 3781 variantes en total. Todas las mutaciones están registradas en diferentes bases de datos internacionales como BIC (<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>), LOVD (<http://brca.iarc.fr/LOVD>) o HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>).

La mayor parte de las alteraciones observadas en estos genes son inserciones o deleciones, o cambios de nucleótido que dan lugar a un cambio en el marco de lectura (mutaciones *frameshift*) dando lugar a un codón de parada prematuro en la proteína. Se describen también un número variable de sustituciones que dan lugar a codones stop (mutaciones *nonsense*). En ambos casos se generan proteínas no funcionales o incluso se degrada el ARN mensajero antes de la traducción. Se recogen también un gran número de mutaciones *missense* de efecto no patogénico o desconocido en su mayoría y por último, mutaciones que afectan a los sitios de corte de intrones y empalme de exones denominadas mutaciones de *splicing* que causan la pérdida completa o parcial de exones o la retención parcial o total de intrones en el transcrito generado.

Según los datos globales obtenidos durante el año 2014 y a falta de las modificaciones posteriores, el 46% de las mutaciones recogidas tienen importancia clínica y un 51% de las alteraciones tiene un significado clínico incierto y se clasifican como variantes de significado incierto, la mayoría de tipo missense (ver Tabla 3 a continuación).

Mutación Tipo	BRCA1	BRCA2
Sinónimas	50	84
5'UTR	7	11
In Frame Delección / Inserción	25	32
Missense	603	886
IVS	259	192
Nonsense	198	195
Splice	47	4
Frameshift	582	590
Total	1771	1994

Tabla 3. Tipos de mutaciones en los genes BRCA. Base de datos BIC (<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>)

De estas cerca de 4000 variantes algunas son casi únicas, pero otras mutaciones se observan con mucha frecuencia en distintas familias no emparentadas, o en subgrupos poblacionales concretos. A éstas últimas se las conoce como mutaciones fundadoras.

Estas mutaciones fundadoras aparecen en individuos de una población pequeña y tras generaciones sucesivas con un cierto grado de endogamia aumenta su presencia pasando a ser alteraciones recurrentes o características, incluso, de un grupo étnico particular.

Un ejemplo clásico de efecto fundador es el de la población de judíos del centro y este de Europa conocida como Askenazi. En esta población, el 99% de las familias con mutación patogénica se explican por dos variantes patogénicas en BRCA1 (c.68_69delAG y c.5263_5264insC) y una en BRCA2 (c.5946_5946delT)³⁹. Adicionalmente, la frecuencia de estas variantes patogénicas a nivel poblacional es mucho más elevada en este grupo étnico que en otras poblaciones (1 de cada 40 individuos frente a 1 de cada 500 estimado en otras poblaciones). Aunque la historia de la población española no ha sido propicia para la observación de posibles efectos fundadores, se ha demostrado la presencia de recurrencia en ciertas variantes genéticas. En el gen BRCA1, cinco variantes patogénicas (c.68_69delAG, c.211A>G, c.470_471delCT, c.5117G>A y c.5123C>A) son responsables del 46% de las familias portadoras de mutación en BRCA1. En el gen BRCA2, cuatro variantes patogénicas (c.2808_2811del4, c.6629_6630delAA, c.9026_9030del5 y c.9310_9311delAA) son responsables del 56 % de las familias portadores de mutación en BRCA2⁴⁰. El análisis de la estructura haplotípica en los individuos portadores de estas variantes ha demostrado un origen común de las variantes c.68_69delAG, c.211A>G, c.6629_6630delAA, c.9026_9030del5 y c.9310_9311delAA. En el caso de c.68_69delAG, el haplotipo conservado detectado en población española es similar al encontrado en la población Askenazi. Esta variante estaría relacionada con la presencia histórica de judíos en la península Ibérica. Con respecto al resto de variantes, la incidencia se limita a regiones concretas; como es el caso de c.211A>G encontrada en población gallega⁴¹, c.6629_6630delAA y

c.9026_9030del5, encontradas en población catalana y valenciana⁴² y c.9310_9311delAA, encontrada en Castilla y León.

La **penetrancia** de las mutaciones en los genes BRCA, entendida como el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama y ovario en portadores respecto a no portadores de la mutación, es variable. Los primeros estudios de estimación del riesgo establecen en un 75-80 % el desarrollo de cáncer de mama a la edad de 70 años para individuos portadores de mutaciones en BRCA1/2. Un meta-análisis publicado en el año 2003, que incluye más de 8000 casos⁴³ combinando datos de 22 estudios, estableció las siguientes estimaciones de riesgo a la edad de 70 años. Para los portadores de mutación en BRCA1 el riesgo acumulativo de desarrollar cáncer de mama a la edad de 70 años fue 65% (intervalo de confianza 95 %: 44-78 %) y el riesgo de desarrollar cáncer de ovario fue 39% (intervalo de confianza 95 %: 18-54%). Para los portadores de mutación en el gen BRCA2 los riesgos por su parte fueron 45% (intervalo de confianza 95%: 31- 56%) para el cáncer de mama y 11% (intervalo de confianza 95%: 2,4-19%) para el cáncer de ovario.

En la población española, se ha estimado la penetrancia utilizando datos de casos de 155 y 164 familias portadoras respectivamente de mutación en BRCA1 y BRCA2. Los valores de penetrancia varían ligeramente con respecto a los del meta-análisis del año 2003 aunque las diferencias no son significativas⁴⁴. Esta variabilidad en la penetrancia observada en distintas series podría ser debida a diferencias metodológicas y poblacionales.

Se han demostrado diferencias de penetrancia en función de características relativas a la mutación, como por ejemplo su posición relativa en el gen. Por ejemplo, se ha identificado una región localizada en el exón 11 del gen BRCA2 llamada OCCR (Ovarian Cancer Cluster Region). La región OCCR se ha descrito relacionada con una mayor penetrancia para el cáncer de ovario en comparación con el de mama. Incluso entre portadores de una misma mutación también se ha encontrado variabilidad en la penetrancia⁴⁵. Esto lleva a pensar que existen factores adicionales, genéticos o ambientales que modifican el riesgo en portadores de mutación en BRCA1/2.

En la actualidad, existen dos consorcios internacionales, el IBCCS (International BRCA1/2 Carrier Cohort Study) y CIMBA (Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2) que se ocupan de la identificación de factores ambientales y genéticos modificadores del riesgo en portadores de mutación en BRCA1/2. Los últimos estudios llevados a cabo por CIMBA han identificado 6 locus que modifican el riesgo de cáncer de mama en portadores de mutación en BRCA1 y 13 locus en portadores de mutación en BRCA2.

2.2. Mantenimiento de la integridad del genoma

Las proteínas BRCA1/2 actúan en las rutas de reparación del ADN y su inactivación por mutaciones deletéreas origina inestabilidad genética y la consiguiente aparición de tumores por acumulación de alteraciones en el ADN en otros genes reguladores del ciclo celular (ver Figura 3 a continuación). Además sirven como reguladores transcripcionales, ayudan a la ubiquitinación de proteínas y a la remodelación de la cromatina. En definitiva, BRCA funciona como garante de que el ADN de nuestras células no contenga daños adquiridos, trata de repararlos cuando aparecen, y si finalmente el daño es irreparable colabora en la apoptosis y eliminación de dicha célula. Así, se encuentra implicado en las siguientes vías:

A) RECOMBINACIÓN NO HOMÓLOGA

Cuando los daños por ionización del ADN provocan que éste se fragmente en partes muy pequeñas se activa esta vía. Cuando esto ocurre se observa una agregación de proteínas de reparación (IRIFs) en el núcleo, entre ellas BRCA1 y 2 asociadas con RAD51; BRCA2 se une específicamente a RAD51 y BRCA1 controla el comportamiento de ambos genes.

B) UBIQUITINIZACIÓN

No existe clara función del dominio E3 ubiquitín ligasa de BRCA1, pudiendo ser la monoubiquitinación un tipo de señalización transitoria de difícil detección. Parece ser una parte crítica de la función de BRCA1 aunque no del todo bien caracterizada todavía.

C) PUNTOS DE CONTROL DEL CICLO CELULAR

Las células deficientes en BRCA1/2 muestran un defecto en el control del ciclo celular en fase G2/M, fenotipo asociado a la sensibilidad a la radiación. Las células no tienen tiempo suficiente para reparar el ADN antes de progresar a mitosis y la acumulación del daño conduce a la letalidad. Dificultades en la asociación BRCA2/RAD51 conduce a quimiosensibilidad y defectos en la transición G2/M.

D) REPARACIÓN EN TRANSCRIPCIÓN.

Además de la función de BRCA1 en la reparación de daño de doble cadena y el control del ciclo celular, se reporta en BRCA1 un papel en la reparación acoplada del ADN por daño oxidativo, presumiblemente a través de la vía de reparación por escisión de bases.

E) APOPTOSIS

El papel de BRCA1 en la apoptosis depende de la ruta de p53 y no tiene conexión directa con reguladores de la misma. Es una secuencia compleja de eventos desencadenados después del daño del ADN de la que ya hablamos superficialmente en apartados anteriores.

F) RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA

El sistema de reparación del ADN por recombinación homóloga es la mejor opción de reparación de roturas de doble cadena del ADN que suceden cuando existen daños químicos o físicos (derivados de radiación ionizante), así como cuando ocurren errores en la replicación introducidos por las enzimas que la llevan a cabo.

Se requieren tres funciones diferentes para reparar las lesiones de doble cadena:

- * la detección del daño en el ADN
- * la habilidad de controlar el ciclo celular y los programas de transcripción en respuesta al daño
- * y los mecanismos para catalizar la reparación del problema.

Cuando se daña el ADN de doble cadena, la primera señal es la activación de las kinasas ATM y ATR además de la DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) que fosforilan la H2AX en un residuo serina específico y se ubiquitinan histonas cerca del sitio del daño. Se inicia una cascada de señalización de modo que se asocian MDC1 y RNF8 (Figura 3). Tras esto se une el complejo Abraxas-BRCA1-RAP80.

Cuando el sitio del daño está señalizado se une el complejo MRN formado por las proteínas Mre11, Rad50 y Xrs2 a BRCA1 y CtIP, de manera que escinden parte de los extremos de la rotura y alargan los extremos 3' de ambas cadenas de hebra simple.

Por último se unen BRCA2, interaccionando con PALB2, CHK2 y BRCA1 para catalizar el proceso de recombinación de las hebras.

El complejo MRN (Rad50-Mre11-Xrs2) juega un papel importante en las etapas iniciales actuando como sensor de roturas de doble cadena; de hecho, defectos en las proteínas que conforman este complejo hacen que la señalización por ATM sea defectuosa.

En los últimos años se le ha otorgado mayor importancia al complejo BASC (BRCA1 associated genome surveillance complex). Este macrocomplejo contiene al menos 15 subunidades e incluye, además de BRCA1, ATM y BLM, las proteínas antes citadas del complejo MRN, el heterodímero MSH2-MSH6, la unión MLH1-PMS2 y el complejo RFC aun no caracterizado totalmente. La baja abundancia relativa de BRCA1 en los sitios del daño del ADN sugiere que podría regular las funciones de estos subcomplejos o bien, que estas asociaciones de proteínas puedan conferir a BRCA1 una función específica de tejido o de daño⁴⁶.

Estudiar el trasfondo genético del resto de casos con alto componente familiar no es fácil. Una vía de estudio es buscar mutaciones de baja frecuencia y riesgo intermedio (penetrancia intermedia) en genes implicados en la reparación del ADN o cercanos de algún modo a BRCA. Así se han identificado algunos como ATM, XRCC3, MLH1, BRIP1, CHEK2, CYP17, PALB2, Abraxas o RAD51D de forma más reciente.

Tradicionalmente la investigación sobre los factores de la susceptibilidad heredada a padecer cáncer, ha estado centrada en la identificación de genes de alta penetrancia. Mutaciones germinales en estos genes, dan lugar a un patrón de herencia mendeliano, en el que la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad se transmite de forma autosómica dominante como hemos citado antes.

Sin embargo una proporción significativa de la susceptibilidad hereditaria a SCMOH se debe a la suma de efectos de variantes de baja penetrancia individual pero relativamente frecuentes en la población y por lo tanto con un posible afecto aditivo entre sí. Cada alteración genética por sí sola no sería relevante pero el riesgo se incrementa de forma multiplicativa si se asocia a otras de similares características en base a un modelo poligénico acumulativo. Tras conocerse la secuencia completa del genoma humano, la identificación de estos genes se está realizando a través de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés genome-wide association studies) mediante el "tipado" de cientos de miles de variantes en casos y controles.

3. Manejo de Portadores Sanos de Mutaciones en Genes BRCA

Las pacientes portadoras de alteraciones genéticas en BRCA 1 y BRCA 2 deben iniciar medidas preventivas específicas con respecto al resto de la población, dado que se asocian como se ha comentado previamente a una incidencia más elevada de desarrollar cáncer de mama y ovario, pero además teniendo en cuenta que es característica la aparición a edad precoz de estos tumores.

El cribado tiene como finalidad adelantarse al desarrollo de tumores (prevención primaria) y cuando esto no es posible, lograr al menos su diagnóstico en etapas muy iniciales de la enfermedad cuando las posibilidades de curación son muy elevadas (prevención secundaria).

En este capítulo se revisará la evidencia en torno a las medidas consideradas actualmente “gold standard” para la detección precoz del cáncer de mama y ovario en pacientes sanas portadoras.

3.1. Cribado de cáncer de mama

La sensibilidad de la mamografía para detectar cáncer de mama en portadoras de mutaciones en BRCA parece ser menor que en otras mujeres de alto riesgo, lo que podría deberse a una mayor densidad mamaria, a diferencias en las características morfológicas de los tumores BRCA (menos espiculación en relación con menor fibrosis circundante al tumor) y a una mayor frecuencia de desarrollo de tumores de intervalo que escaparían al control anual con mamografía.^{47,48} Además, existe controversia sobre el posible efecto nocivo de la radiación en pacientes con defectos de la reparación, que podrían ser más susceptibles a la carcinogénesis inducida especialmente en mujeres jóvenes por debajo de los 30 años.⁴⁹ Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento no han confirmado esta hipótesis.⁵⁰

La introducción de la resonancia magnética (RM) en los programas de prevención de pacientes portadoras de alteraciones genéticas en BRCA ha

logrado unas altas tasas de sensibilidad aumentando el número de tumores diagnosticados en estadios precoces y habiendo demostrado ser una técnica coste-efectiva.⁵¹⁻⁵⁵ En una revisión sistemática de 11 estudios que comparaban el screening con RM vs mamografía se encontró una sensibilidad superior de la RM frente a la mamografía (0.77 vs 0.39) con una menor especificidad (0.86 vs 0.95). Estas cifras mejoraban cuando se realizaban ambas pruebas diagnósticas por lo que a día de hoy la combinación de RM y mamografía se considera la técnica de elección.⁵⁶

Las principales ventajas de la combinación de la mamografía y la RM en el cribado de pacientes de alto riesgo se detallan a continuación:^{55,57-59}

1. La detección de un mayor número de tumores malignos de mama gracias a la elevada sensibilidad (90%) y valor predictivo positivo (90%) de la resonancia, con tasas de detección de 33-44% únicamente con RM. La mamografía va a mejorar las tasas de especificidad alcanzando un 97%.
2. Menor tamaño tumoral y menor porcentaje de tumores con afectación axilar presente al diagnóstico (diagnóstico de cáncer de mama en estadio precoz). El tamaño medio de los tumores detectados oscila entre 7-18mm y la afectación ganglionar axilar media está alrededor de un 15-16% (frente al 30-45% de cribado sólo con mamografía).
3. Menor tasa de cáncer de intervalo. La tasa de cáncer de intervalo media es de 5.4% (frente al 43-60% de cribado sólo con mamografía).
4. Coste aceptable. Las tasas de re-citaciones (8-17%), biopsias (3-15%) y seguimientos (7-11%) se encuentran dentro de valores muy aceptables, por lo que la combinación mamografía y RM en alto riesgo puede considerarse coste-efectiva.

Sin embargo, el impacto sobre la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que se someten a vigilancia con RM no está bien establecido. El único estudio prospectivo que evalúa la supervivencia a largo plazo es el publicado por Kriege et al en NEJM en 2004, donde se observan una prometedora supervivencia global a 6 años de 92.7% para las mujeres

portadoras que desarrollaban cáncer, pero del que no se pueden extraer conclusiones al no disponer de brazo comparativo.⁵³

La adición de la ecografía mamaria a las otras técnicas de imagen durante el seguimiento de pacientes sanas portadoras de mutaciones en BRCA no ha demostrado ningún beneficio adicional, por lo que no se recomienda la realización de esta prueba de rutina.^{57,60}

Teniendo en cuenta la evidencia comentada, la edad recomendada por las guías clínicas internacionales para iniciar las revisiones es 18 años, comenzando con autoexploración mamaria. A partir de los 25 años se asociarán exploraciones clínicas mamarias cada 6-12 meses. A partir de los 25-29 años (en función de la historia familiar) la paciente iniciará screening con RM mamaria bilateral anual, añadiéndose un control mamográfico a partir de los 30 años.^{61,62}

3.2. Cribado de cáncer de ovario

Actualmente no existe un programa de cribaje realmente eficaz que haya demostrado una sensibilidad elevada para lograr el diagnóstico de tumores de ovario en estadio precoz.

Estudios retrospectivos han evaluado el papel de la ecografía transvaginal asociada a la determinación serológica de CA125 en mujeres de alto riesgo, encontrando una sensibilidad del 50%, con una especificidad del 82.9%, un valor predictivo positivo del 1.3% y un valor predictivo negativo del 99.7%.⁶³ Más recientemente se han comunicado los resultados de un estudio multicéntrico europeo que recogía información de 3532 mujeres sanas con alto riesgo genético de desarrollar cáncer de ovario. En este estudio se encontraron 64 tumores malignos de ovario (59 invasivos y 5 borderline), 65% de los cuales fueron diagnosticados en estadios avanzados (III y IV).⁶⁴

Esta información debe ser comunicada a la paciente en el momento de toma de decisiones, así como explicar las ventajas e inconvenientes de realizar una salpingo-ooforectomía profiláctica (que discutiremos más adelante).

No obstante, ante la ausencia de una alternativa suficientemente sensible o específica las guías clínicas continúan recomendando para aquellas mujeres que rechazan o desean demorar la cirugía vigilancia ginecológica con frecuencia semestral, que se iniciaría a partir de los 30 años y que consistiría en asociar a la exploración ginecológica una ecografía transvaginal (a realizar preferiblemente en los días 1-10 del ciclo menstrual) y la determinación de CA125 (preferiblemente tras el día 5 del ciclo menstrual).⁶¹

3.3. Cirugía profiláctica

Las cirugías profilácticas son eficaces en la reducción del riesgo de cáncer en portadoras de mutaciones en BRCA. Sin embargo, estas intervenciones no eliminan completamente el riesgo de padecer cáncer y conllevan una potencial morbilidad asociada, por lo que la paciente debe ser informada detalladamente de los beneficios esperables así como de los riesgos esperables antes de tomar una decisión.

MASTECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA

La mastectomía bilateral profiláctica en pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA ha demostrado una reducción del riesgo de cáncer de mama superior al 90% en estudios observacionales retrospectivos y prospectivos que incluyen miles de pacientes desde hace más de una década.⁶⁵⁻⁷⁰

Sin embargo, se trata de un procedimiento irreversible con una morbilidad quirúrgica asociada. Comporta también implicaciones psicológicas (cambio en la imagen corporal, depresión, impacto en la sexualidad, pérdida de sensibilidad), existiendo actualmente pocos estudios que evalúen su impacto en la calidad de vida.

Por todo ello, teniendo en cuenta que en la prevención del cáncer de mama existe un método de cribado eficaz, la decisión de realizar una mastectomía bilateral reductora de riesgo en pacientes sanas portadoras es tremendamente compleja, describiéndose en todas las guías clínicas la importancia de discutir esta opción con las pacientes y tener en cuenta su

preferencia personal.^{62,71} Debe ser una decisión meditada, fruto de una información exhaustiva por parte de los profesionales implicados y de la reflexión de la mujer.

Si una mujer, después del asesoramiento genético, opta por la mastectomía profiláctica, es fundamental ofrecer una técnica lo más efectiva posible siendo el método de elección es la mastectomía bilateral total. La mastectomía subcutánea no se recomienda por la cantidad de tejido mamario residual con potencial de malignizarse.^{66,72} La tendencia creciente es realizar preservación del complejo areola-pezón para lograr un mejor resultado estético. Una serie americana de 150 portadoras sanas de mutaciones en BRCA que se sometieron a este tipo de intervención con preservación del complejo areola-pezón ha sido publicada recientemente encontrando un solo diagnóstico de cáncer de mama tras un seguimiento de 33 meses.⁷³ Aunque es necesario tener datos de un seguimiento mayor en estas mujeres, a día de hoy este procedimiento es considerado una opción aceptable para la reducción de riesgo.⁷⁴

SALPINGO-OOFORECTOMÍA BILATERAL

A pesar de que como se ha comentado previamente el riesgo de cáncer de ovario es menor que el de desarrollar cáncer de mama en mujeres portadoras, la ausencia de métodos de diagnóstico precoz realmente eficaces y el mal pronóstico asociado al diagnóstico de un cáncer de ovario avanzado han llevado a la recomendación de cirugías profilácticas como técnica de elección.

La salpingo-ooforectomía profiláctica (SOP) ha demostrado una reducción del riesgo de cáncer de ovario de hasta el 72% (HR 0.28, 95% CI 0.12-0.69), siendo este beneficio más importante para mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1. Además, esta intervención conlleva secundariamente una disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA 1 (HR 0.63, 95% CI 0.41-0.96) y BRCA 2 (HR 0.36, 95% CI 0.16-0.82) y una disminución en la mortalidad global (HR 0.45, 95% CI 0.21-0.95).^{69,75,76}

Estos resultados han sido reproducidos en múltiples estudios incluyendo un meta-análisis.⁷⁷ En el estudio más reciente publicado en 2014 y llevado a cabo en una cohorte de 5783 mujeres portadoras, Finch et al encontraban que la SOP lograba una reducción del 80% en la incidencia de cáncer de ovario, trompa o peritoneal (HR 0.20, 95% CI 0.13-0.30, p <0.001) y un 77% de reducción en la mortalidad (HR 0.23, 95% CI 0.13-0.39, p <0.001).⁷⁸

La intervención debe llevarse a cabo de forma protocolizada incluyendo lavados peritoneales y siendo esencial realizar un examen patológico minucioso posterior, ya que se ha publicado una incidencia de cáncer oculto en hallazgos patológicos en un 2 - 6.7% en pacientes.^{79,80}

En relación a los riesgos de la SOP hay que considerar no sólo los relacionados con la técnica quirúrgica (optándose por la cirugía laparoscópica por su baja morbilidad) sino por los derivados de la instauración precoz de una menopausia, siendo principalmente relevantes el impacto sobre el riesgo cardiovascular y la osteoporosis. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo (THS) para el manejo de los síntomas asociados a la menopausia prematura quirúrgica en mujeres portadoras de mutación en BRCA es un tema controvertido. Sobre la base de los estudios actualmente disponibles, parece que su uso no interfiere en el efecto protector de la ooforectomía sobre el riesgo de cáncer de mama, siempre que se administren en un período corto de tiempo y en menores de 50 años.⁸¹

Respecto a la edad en la que debería realizarse la intervención y teniendo en cuenta lo anterior, la recomendación más generalizada es entre los 35-40 años de edad, tras considerar los deseos genésicos de la paciente.⁷¹ Aunque la edad media de diagnóstico de cáncer de ovario se encuentra en 50.8 años,⁷⁵ en estudios prospectivos más recientes se han observado diferencias entre portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Así, en una cohorte prospectiva de 5.783 mujeres portadoras sometidas a SOP, se hallaron un 1,5% de tumores de ovario en pacientes con mutaciones en BRCA1 menores de 40 años y un 3.8% de tumores incidentales entre los 40-49 años; mientras que en el caso de las portadoras de mutaciones en BRCA2 la prevalencia de

tumores incidentales no se incrementa hasta los 60 años.⁷⁸ Estos datos necesitan ser ampliados, de cara a individualizar el asesoramiento a mujeres que van a someterse a estos procedimientos.

3.4. Quimioprevención

Las estrategias de quimioprevención en pacientes sanas portadoras de riesgo genético se basan en el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (tamoxifeno, raloxifeno) e inhibidores de la aromatasa para reducir el riesgo de desarrollar el cáncer de mama; así como el uso de anticonceptivos orales para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de ovario.

CÁNCER DE MAMA

Estudios de quimioprevención con tamoxifeno y raloxifeno en mujeres postmenopáusicas de moderado-alto riesgo han demostrado que estos tratamientos reducen significativamente el riesgo de padecer cáncer de mama.⁸²⁻⁸⁴ En 2013 se publicó un meta-análisis incluyendo información de más de 80.000 mujeres en el que se encontraba una reducción del 38% en la incidencia de cáncer de mama (HR 0.62, 95% CI 0.56-0.69) a expensas fundamentalmente de los tumores con receptores de estrógenos positivos, con un aumento también estadísticamente significativo en la incidencia de eventos tromboembólicos (OR 1.73, 95% CI 1.47-2.05; $p < 0.0001$).⁸⁵

Respecto a los inhibidores de la aromatasa, se han realizado estudios multicéntricos aleatorizados doble ciego en mujeres de moderado-alto riesgo postmenopáusicas en los que se ha visto una reducción del riesgo de cáncer de mama para anastrozol ($n=3864$, HR 0.47, 95% CI 0.32-0.68, $p < 0.0001$)⁸⁶ y exemestano ($n=4560$, 0.35; 95%, IC 0.18 to 0.70; $P=0.002$).⁸⁷

En mujeres portadoras de mutaciones en BRCA la experiencia es más limitada. La primera evidencia del beneficio de tamoxifeno como método preventivo en mujeres sanas portadoras de alteraciones genéticas en BRCA vienen de un análisis de subgrupos del estudio NSABP-1 (National Surgical Adjuvant Breast Prevention trial) en el que se observaba una reducción del

riesgo de desarrollar cáncer de mama del 62% en pacientes portadoras de mutaciones en BRCA 2 (RR 0.38, 95% CI 0.06-1.56), que sin embargo no se observaba en pacientes con mutaciones en BRCA 1 (RR 1.67, 95% CI 0.32-10.07).⁸⁸ La principal limitación de este estudio es la baja presencia de portadoras (sólo 19 de las mujeres que habían desarrollado cáncer). No se ha encontrado evidencia sólida sobre el efecto de raloxifeno o inhibidores de aromatasa en pacientes portadoras de mutaciones en BRCA.

El efecto diferencial de tamoxifeno sobre las portadoras BRCA2 o BRCA1 podría atribuirse al estado del receptor estrogénico. Los tumores BRCA2 expresan mayoritariamente receptores estrogénicos, donde el efecto protector de tamoxifeno esperable sería mayor que en aquellos casos donde no existe expresión de receptores hormonales. En BRCA1 el porcentaje de tumores con expresión no sería tan elevado, y además podría diluirse en una serie pequeña de casos.⁸⁸ Apoyando la limitación estadística del estudio previamente presentado, tendríamos los datos del efecto beneficioso de tamoxifeno en mujeres BRCA1 y BRCA2 diagnosticadas de cáncer de mama, respecto a la reducción de tumores contralaterales independientemente de su estado hormonal.⁸⁹⁻⁹¹

La escasa evidencia disponible aún en mujeres portadoras de mutaciones BRCA y los efectos secundarios asociados, han hecho que el uso de la quimioprevención sea aún restringido en nuestro país.

CÁNCER DE OVARIO

Múltiples estudios sugieren un efecto protector de los anticonceptivos orales (AO) en el riesgo de aparición de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones BRCA asociado al uso de los anticonceptivos orales, sin embargo existe cierta controversia sobre el posible incremento de riesgo de cáncer de mama en estas mujeres.

En 2010 se publicó un meta-análisis incluyendo 18 estudios correspondientes a cohortes retrospectivas y estudios de casos-controles, en los que se analizaba el efecto de la toma de AO en pacientes portadoras de mutaciones

BRCA que habían sido diagnosticadas de cáncer de mama y ovario (n=2855 tumores de mama, n=1593 tumores de ovario). El uso de AO en pacientes portadoras fue asociado en este trabajo a una reducción estadísticamente significativa en el desarrollo de cáncer de ovario (RR 0.50, 95% CI 0.33-0.75), que era directamente proporcional al tiempo que la mujer había tomado anticonceptivos.⁹² Más recientemente, se ha publicado un segundo meta-análisis centrado en aquellos estudios que directamente analizaban la relación entre el uso de AO y el riesgo de cáncer de mama/ovario en portadoras de mutaciones BRCA1/2 encontrando de nuevo una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de ovario similar a lo publicado previamente, pero con una tendencia a incrementar el riesgo de cáncer de mama (OR 1.21, 95% CI 0.93-1.58) sin diferencias significativas entre portar mutación en BRCA 1 o 2.⁹³

A día de hoy no existe indicación en ficha técnica de los AO como quimioprolaxis, aunque su uso no está contraindicado en mujeres con riesgo de cáncer de mama, por lo que debe individualizarse cada caso midiendo los potenciales beneficios y perjuicios en cada caso.

4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

4.1. Técnica

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva de uso cada vez más común en nuestro medio. El campo de la Oncología acapara el grueso de las indicaciones del PET, aunque también ha demostrado ser útil en las áreas de Neurología o Cardiología debido a su carácter funcional.

En nuestro país se llevó a cabo por parte de las autoridades sanitarias (AETS-ISCIH) un interesante estudio sobre el papel del PET en el ámbito clínico de cara a generar información útil en la toma de decisiones sobre la regulación de esta prueba complementaria. Entre 2002 y 2005 se pone en marcha el *Uso Tutelado del PET* que permite llevar a cabo esta exploración en el marco de indicaciones concretas preestablecidas. Tras más de 4000 pacientes estudiados en más del 90% de los mismos aportó información nueva, con implicaciones terapéuticas directas en casi el 80% de los pacientes. El PET, pese a su coste, demostraba ahorrar tratamientos innecesarios y evitaba otras pruebas diagnósticas invasivas en el 76% de los pacientes⁹⁴.

La tecnología PET consiste en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de un radiofármaco de vida media corta en el cuerpo del paciente. El tomógrafo PET registra la radiación electromagnética procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones de la materia que tiene lugar dentro del paciente. De esta aniquilación surgen dos fotones de 511 Kev que viajan en la misma dirección y sentidos opuestos y que son los que detectan los cristales de centelleo del tomógrafo⁹⁵.

Entre el 60 y el 70% de los fotones sufren algún tipo de atenuación al atravesar la materia en su camino hasta alcanzar los detectores formando una imagen no corregida de emisión en la que se pierde información de las

estructuras mediales y profundas mientras que aumenta más en las periféricas. Para corregir esta imagen se utiliza la de transmisión. Cada punto de la imagen de emisión es corregido por un factor que pondera que los fotones alcancen los detectores en función de su situación y la densidad del tejido que atraviesen. Inicialmente se utilizaba una fuente externa de germanio o cesio pero actualmente se consigue gracias a la TC incorporada en los nuevos equipos híbridos.

La mayoría de tomógrafos PET son equipos que integran otro dispositivo para diagnóstico de imagen, generalmente tomografía computerizada (PET-TC), aunque también existen híbridos con resonancia magnética (PET-RM)⁹⁶. De esta forma se generan de forma simultánea imágenes funcionales y anatómicas que pueden fusionarse aportando mucha información adicional sobre las clásicas técnicas de imagen.

Como ya se ha comentado el radiofármaco más frecuentemente utilizado es la ¹⁸F-FDG. La radiación que emite es detectada por los tomógrafos PET generándose imágenes funcionales de las áreas con mayor avidéz por la glucosa; por lo que existen órganos donde se observan acúmulos fisiológicos de ¹⁸F-FDG como el cerebro, hígado o corazón. Para la medición de la captación de radiofármaco por parte de cada tejido se utiliza el Valor de Captación Estándar (SUV, del inglés Standardized Uptake Value) definido como el cociente entre la concentración de radioactividad en la lesión en un determinado momento y la actividad total del radiotrazador inyectado dividida por el peso del paciente⁹⁷.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentración radioactividad (kBq/g)}}{\text{Dosis en mCi total inyectada / Peso corporal (Kg)}}$$

Para la realización del PET el paciente debe acudir en ayunas de seis horas pero bien hidratado previamente. Dado que la imagen depende en gran medida del metabolismo glicídico del paciente deben mantenerse glucemias

entre 70 y 150 ng/dl, ya que glucemias superiores competirían con la ^{18}F -FDG⁹⁸. También por ello se desaconseja el ejercicio en las 24 horas previas a la prueba y se debe evitar la hiperinsulinemia en pacientes diabéticos dado que favorece la captación por parte del sistema músculo-esquelético.

4.2. Radionúclidos

El radiofármaco más usado para la realización de PET es la fluorodesoxiglucosa marcada con fluor 18 (^{18}F -FDG). Se trata de un análogo de la glucosa apto para ser inyectado por vía intravenosa. Una vez allí este radiofármaco viaja por todo el cuerpo y finalmente penetra en el interior celular donde es fosforilada a FDG-6-Fosfato. De esta forma, esta pseudoglucosa no puede entrar en la vía de la glicolisis y queda atrapada dentro de la célula emitiendo su radiación. El hecho de que se trate de un sustrato de glucosa marcado hace que enfermedades inflamatorias o infecciosas puedan generarse falsos positivos debido a la captación de los tejidos inflamados. La ^{18}F -FDG (FDG Scan®) es un medicamento aprobado por la AEMPS sólo para uso diagnóstico durante la realización de PET.⁹⁹

^{18}F -Colina es un precursor de la fosfatidilcolina marcado radioactivamente. Dado que fosfatidilcolina es un elemento fundamental en la síntesis de membrana celular, los tumores en pleno proceso de proliferación celular, captan este radiofármaco. La ^{18}F -Colina ha pasado a estar disponible recientemente y requiere equipos de PET-TC de última generación. En el cáncer de próstata se ha demostrado que el PET-TC con ^{18}F -Colina es superior a la ^{18}F -FDG, sobre todo en la detección de recidiva local o metastásica, y particularmente en la evaluación de la recaída bioquímica.¹⁰⁰

Existen multitud de nuevos radiofármacos, la gran mayoría todavía de uso experimental, que tienen como objetivo común permitirnos un mayor conocimiento de la funcionalidad de los tejidos o de la propia naturaleza histológica o molecular de las lesiones. Quizá la base de datos más potente a este respecto es la MICAD (Molecular Imaging and Contrast Agent Database) del NIH de EEUU. En general se tratan de anticuerpos específicos contra receptores de interés u otras proteínas específicas de tejido, etc. marcadas

radioactivamente. De esta forma, incluso sin necesidad de biopsias, no sólo podríamos diagnosticar y estadificar los tumores sino también tipificar el subgrupo al que pertenecen, o hasta filiar la heterogeneidad tumoral entre diversas localizaciones que pudiera existir dentro de un mismo individuo.¹⁰¹

Otras utilidades también están siendo exploradas. Por ejemplo, parece que la captación cardiaca de ¹¹¹In-DTPA-trastuzumab predice la cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama.¹⁰²

4.3. Indicaciones clínicas. Ventajas e inconvenientes

El PET-TC, y más aún el moderno PET-RM, son técnicas diagnósticas de relativa reciente incorporación, y no exentas de un coste añadido y una cierta curva de aprendizaje para todo el equipo que cuenta con ellas. Debido a esto, todavía sigue abierta la discusión acerca de su valor en determinadas situaciones, su sensibilidad o especificidad y su coste eficacia.

Centrándonos en el campo de la oncología (también en neurología o cardiología está ya bastante implementado su uso) las indicaciones internacionalmente aceptadas serían^{103,104}:

A) DIAGNÓSTICO:

- * Caracterización del nódulo pulmonar solitario
- * Detección de tumor de origen desconocido
- * Caracterización de una masa pancreática

B) ESTADIFICACIÓN:

- * Tumores de cabeza y cuello
- * Cáncer de pulmón
- * Cáncer de mama localmente avanzado
- * Cáncer de esófago
- * Cáncer de páncreas
- * Cáncer colorrectal
- * Linfoma maligno
- * Melanoma maligno con Breslow > 1.5mm

C) MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

- * Linfoma maligno
- * Tumores de cabeza y cuello

D) DETECCIÓN EN CASO DE SOSPECHA DE RECIDIVA:

- * Tumores de cabeza y cuello
- * Cáncer no medular de tiroides
- * Gliomas de alto grado
- * Cáncer de pulmón
- * Cáncer de mama
- * Cáncer de páncreas
- * Cáncer colorrectal
- * Linfoma maligno
- * Melanoma maligno
- * Cáncer de ovario

4.4. El PET-TC como método de screening

En la mayoría de los casos el PET se aplica casi exclusivamente en pacientes con historia de neoplasia o con alta sospecha de padecerla. Una excepción es Japón, donde recientemente la Sociedad Japonesa de Medicina Nuclear incluyó en su guía la utilización de la PET-TAC(¹⁸FDG) como método de screening para el cáncer¹⁰⁵.

En este sentido algunos autores apuntan la importancia que puede tener la PET-TAC(¹⁸FDG) en el diagnóstico precoz de las neoplasias en la población en general o en grupos específicos con alto riesgo de padecer algún tipo de tumor en particular. Así, Warren¹⁰⁶ ya hace referencia al gran interés que puede tener la realización de PET-TAC(¹⁸FDG) para el diagnóstico precoz de cáncer de mama en aquellas pacientes de alto riesgo identificadas genéticamente. Otros artículos recientemente publicados, en los que se describen nuevas estrategias para la detección precoz del cáncer de pulmón, sugieren el empleo de la PET-TAC(¹⁸FDG) con este fin^{107,108}.

Son muy escasas las publicaciones sobre la aplicación de la PET-TAC(¹⁸FDG) en poblaciones sanas para la detección precoz de los tumores malignos. Yasuda y cols.¹⁰⁹ han sido pioneros en la utilización de la PET-TAC(¹⁸FDG) de cuerpo completo como método de screening para el cáncer. En un trabajo prospectivo publicado en el año 1996, realizan un total de 1138 estudios PET-TAC(¹⁸FDG) en 1105 sujetos sanos. Detectan 9 (0,81%) tumores malignos incipientes: 2 cánceres de pulmón, 1 de mama, 1 de tiroides, 1 gástrico, 1 renal y 1 linfoma. El resultado de esta investigación sugiere la posibilidad de utilizar la PET-TAC(¹⁸FDG) de cuerpo completo para detectar una cierta variedad de tumores en estadíos precoces.

Shen y cols.¹¹⁰ realizan estudios PET-TAC(¹⁸FDG) conjuntamente con la determinación de marcadores tumorales séricos para screening de cáncer en 1283 individuos sanos. De un total de 18 neoplasias detectadas (1,4%), la PET-TAC(¹⁸FDG) detecta 15 tumores (1,2 %), obteniendo por tanto 3 falsos negativos, dos de ellos con marcadores tumorales elevados (un hepatoma y un cáncer de próstata), y el tercero un cáncer mama con marcadores tumorales normales. En 24 pacientes la PET-PET(¹⁸FDG) resulta falsamente positiva (1.9%), pero ninguno de estos presentaban elevación de marcadores tumorales. Estos autores proponen que la utilización conjunta de la PET-TAC(¹⁸FDG) y la determinación de marcadores tumorales reducen los falsos negativos y positivos de la PET-TAC(¹⁸FDG), concluyendo que es un buen método de screening para el cáncer.

Kang y cols.¹¹¹ realizan una revisión retrospectiva en los estudios PET-TAC(¹⁸FDG) de un grupo de pacientes que habían sido evaluados para descartar metástasis (n= 999) y en otro grupo de pacientes sanos voluntarios (n= 331). En este trabajo se examina la prevalencia de incidentalomas en tiroides y el riesgo de cáncer de tiroides. Se detectaron un total de 29 incidentalomas (2,2%). No se observaron diferencias en los resultados entre los dos grupos estudiados. El valor de captación de FDG (SUV) de las lesiones malignas fue significativamente mayor que el de las benignas. Finalmente se concluye que los depósitos focales en tiroides con elevado SUV generan una alta sospecha de cáncer de tiroides.

Chen y cols.¹¹² evalúan la potencial aplicación de la PET-TAC(¹⁸FDG) en la detección precoz del cáncer colorrectal en pacientes no oncológicos y asintomáticos. Para ello, examinan 3210 individuos con historias médicas inespecíficas, detectando 20 lesiones tumorales: 2 adenomas tubulares, 12 adenomas vellosos y 6 carcinomas. Se objetiva una elevada sensibilidad en la detección del cáncer primario colorrectal en estadio resecable y en alteraciones premalignas de colon; obteniéndose incluso diferencias significativas en los valores de captación de FDG entre los adenomas y los carcinomas.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de nuestro trabajo es que la realización de un PET-TC con ^{18}F -FDG de forma anual podría complementar al programa estándar de screening establecido para la detección de lesiones premalignas y/o malignas de mama y/u ovario en mujeres sanas, portadoras de mutación en los genes BRCA1/2.

Objetivo primario:

Comparar la eficacia en la detección de lesiones pre-malignas o malignas en mama y/u ovario del PET-TC (^{18}F -FDG) frente a la de las técnicas de diagnóstico precoz establecidas como estándar para el seguimiento de mujeres sanas portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2.

Objetivos secundarios:

- Describir las características epidemiológicas de una muestra de mujeres de nuestro medio portadoras de mutaciones en BRCA1/2.
- Describir la adhesión al programa de screening de la Unidad de Cáncer Familiar de las mujeres voluntarias participantes en el estudio.
- Evaluar la seguridad de la utilización del radiofármaco ^{18}F FDG en pacientes sanas portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2, fuera de su indicación habitual.
- Correlacionar los hallazgos de las pruebas de imagen con los estudios anatomopatológicos en los casos en los que se indiquen. Evaluación piloto de sensibilidad y especificidad.
- Estudio de la percepción del paciente y su grado de satisfacción frente al PET-TC como nuevo método de screening.
- Análisis del coste de la realización de un PET-TC anual como método de screening en mujeres sanas portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y ELECCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS

Diseño del estudio

Nuestro trabajo es un estudio exploratorio, de acuerdo al modelo de estudio de cohortes (epidemiológico, observacional y analítico), prospectivo y de un solo grupo. Se trata de un estudio piloto ya que hasta el momento no se han reportado experiencias clínicas similares en las que se utilice el PET-TC (^{18}F -FDG) como técnica de cribado en el contexto de cáncer de mama y ovario hereditario asociado a BRCA.

Su diseño fue llevado a cabo desde la Unidad de Consejo Genético del Hospital Clínico San Carlos. Cumpliendo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki, así como con la legislación vigente en España relativa a estudios observacionales, el protocolo y resto de la documentación del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de este centro.

Desde enero de 2008 hasta septiembre de 2010, 24 mujeres sanas portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 ó BRCA2 fueron incluidas en el estudio. Se trata de un estudio unicéntrico donde por tanto se recogen datos genéticos analizados de forma centralizada en el Laboratorio de Oncología Molecular del Hospital Clínico San Carlos. Los datos clínicos de las pacientes atendidas habitualmente en nuestro centro fueron recabados de su historia clínica. Las pacientes remitidas a nuestra Unidad de Consejo Genético desde otros centros realizaron las pruebas complementarias de cribado no experimentales en sus hospitales de referencia (Hospital Universitario de la Princesa, Hospital Puerta de Hierro, Hospital Universitario de Móstoles, Hospital Universitario de Torrejón, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete) aportando dichos datos clínicos en las visitas correspondientes de seguimiento.

Con el objetivo de comparar el PET-TC (^{18}F -FDG) como técnica de cribado frente a la estrategia estándar establecida, todas las participantes en el estudio (ver apartado III.2) completaron el protocolo de cribado anual para cáncer de mama y ovario recomendado según práctica clínica habitual en nuestra unidad, utilizándose éste como procedimiento control o comparador. Adicionalmente cada paciente fue sometida a la realización de un PET-TC llevado a cabo dentro del mismo mes en el que se hacían las pruebas del procedimiento control. Para la elección de la fecha de realización del PET-TC, en participantes premenopáusicas, se tuvo en cuenta la fecha de la última regla y fórmula menstrual de la voluntaria lográndose finalmente que todos se llevaran a cabo en la fase lútea del ciclo ovárico. De esta forma se evitaron los posibles sesgos derivados de la realización de un PET-TC con imagen funcional en diferentes fases del ciclo ovárico de las participantes.

En todos aquellos casos en los que cualquiera de las exploraciones realizadas, tanto dentro de los procedimientos de control como experimental, objetivara alguna lesión sospechosa de malignidad ésta fue estudiada histológicamente de la forma más adecuada clínicamente, en opinión del equipo de ginecología tratante. También en los casos en los que las pacientes optaban por cirugías profilácticas se correlacionaron los hallazgos histológicos en estas piezas con los datos clínicos del último cribado realizado.

Se prediseñó un periodo de seguimiento de 5 años tras el cierre a la inclusión de pacientes para asegurar ampliar la información clínica y asegurar la detección de posibles efectos deletéreos de la utilización del PET-TC como método de cribado.

Durante la fase de seguimiento se llevó a cabo un estudio adicional sobre la percepción del paciente acerca del cribado estándar y del cribado experimental. Se pasó a las participantes un cuestionario diseñado específicamente para este estudio (ver tabla 4 a continuación) que contestaron individualmente y sin ayuda del personal del estudio.

Tabla 4. Cuestionario sobre la percepción de las técnicas de cribado.

<i>Marque con una X donde corresponda:</i>	SI	NO
¿Repetiría usted anualmente este sistema de cribado (estándar)?		
¿Repetiría usted anualmente un PET-TC como procedimiento de cribado?		
	Estándar	PET-TC
En su opinión, ¿cuál de los dos sistemas de cribado le parece mejor?		

Variables Clínicas

Se elaboró una base de datos específica para el estudio donde se recogieron las siguientes variables de interés:

- * Datos demográficos: fecha de nacimiento y raza
- * Antecedentes ginecológicos: edad de la menarquia, edad al primer embarazo, número de gestaciones, edad de la menopausia, uso de anticonceptivos orales y meses de tratamiento, ooforectomía, salpinguectomía o histerectomía previas, cirugía de mama previa, presencia de mastopatía fibroquística.
- * Gen mutado (BRCA 1 ó 2), tipo de mutación y mutación concreta.

Cribado estándar

Como brazo comparador del estudio todas las pacientes fueron sometidas anualmente al protocolo de cribado estándar de la Unidad de Consejo Genético de nuestro centro:

- Visita clínica: Anamnesis y Exploración física
- Mamografía (BIRADS)
- Ecografía mamaria (BIRADS)
- RM mamaria (BIRADS)
- Determinación de CA125 sérico
- ECO Ginecológica transvaginal

Para graduar de forma cuantitativa los hallazgos de la ecografía transvaginal se empleó el Índice Morfológico de Ueland¹¹³ posteriormente validado por van Nagell¹¹⁴ que asigna a cada ecografía un valor entre 1 y 10 en función del

volumen ovárico y la complejidad de la lesión observada (ver figura 4), asumiendo como punto de corte para sospecha de malignidad un valor mayor o igual a 4.

MORPHOLOGY INDEX







	TUMOR VOLUME	TUMOR STRUCTURE
0	<10 cm ³	
1	10-50 cm ³	
2	>50-100 cm ³	
3	>100-200 cm ³	
4	>200-500 cm ³	
5	>500 cm ³	

Figura 4. Índice morfológico de hallazgos ováricos (Ueland et al. 2003)

Además se evaluó la presencia o no de líquido libre como elemento sugerente de malignidad de forma independiente al score antes comentado.

PET-TC

Se realizó un estudio PET-TC de cuerpo completo con ¹⁸F-FDG con una cámara PET-TC (Philips Gemini 2). Las imágenes fueron reconstruidas con corrección adecuada de atenuación. Se adquirieron cortes transaxiales, coronales, sagitales y proyecciones volumétricas en varios ángulos.

Todas las pacientes acudieron en ayunas de 6 horas. Para evitar artefactos se les dio, seis horas antes de la realización del PET-TC, medio litro de agua a todas las pacientes. Así mismo se les administró una dosis de 10mg de diazepam oral para evitar captaciones musculares o adiposas. Se comprobó que los niveles de glucemia en todos los casos fueran inferiores a 120 mg/dL y se propició una situación de relajación física y mental en decúbito supino y semioscuridad durante 45-60 minutos post-inyección antes de la adquisición de las imágenes.

La dosis empleada de ^{18}F -FDG fue de 2,5 MBq/kg administrada por vía intravenosa 45-60 minutos antes de la adquisición de las imágenes. Un Médico Nuclear experto en PET, y ciego para los resultados del cribado estándar, interpretó los resultados de los estudios.

Las imágenes fueron inspeccionadas visualmente con evaluación semicuantitativa de las regiones de interés en las que se midió el Valor de Captación Estándar o SUVmax (*Standardized Uptake Value*). Se asumió como punto de corte para discriminar entre captaciones benignas o sugerentes de malignidad un valor de SUVmax mayor de 2,5-3,0 ($> 2,5-3,0$: sugerente de malignidad). En concreto, la evaluación funcional semicuantitativa del ovario se realizó integrando además la imagen morfológica del TC, de forma que SUV mayores de 3 correspondientes con situaciones fisiológicas del ciclo ovárico no fueron considerados sugerentes de malignidad ni candidatos a biopsia.

2. SELECCIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO

Las mujeres candidatas a la participación en el estudio fueron identificadas durante la actividad habitual de la Unidad de Consejo Genético del Hospital Clínico San Carlos. Se propuso sistemáticamente la participación en el estudio a todas aquellas mujeres, mayores de 18 años, portadoras conocidas de mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 ó BRCA2, y que no hubieran sido diagnosticadas previamente de ninguna neoplasia ni lesión premaligna. No se permitió la inclusión de mujeres gestantes ni que tuvieran previsto un embarazo en el año siguiente a la firma del consentimiento informado.

3. MUTACIONES GERMINALES EN BRCA1/2

El estudio mutacional incluyó todas las secuencias codificantes así como las secuencias frontera intrón/exón de ambos genes BRCA.

El ADN aislado de sangre periférica de cada voluntaria fue analizado mediante HRMA (del inglés *High Resolution Melting Analysis*) y MLPA (del inglés *Multiplex Ligation Probe Amplification*); técnicas protocolizadas e internacionalmente validadas para cualquier laboratorio de genética. Las mutaciones en BRCA1/2 fueron consideradas patogénicas si daban lugar a codones de parada prematuros y/o estaban recogidas y consideradas patogénicas en la base de datos BIC.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Dado el carácter exploratorio y la ausencia de experiencias previas similares no resultó posible determinar con exactitud un tamaño muestral concreto acorde a nuestra hipótesis. Así tomamos como modelo aproximado los diseños de los ensayos fase I en humanos que consideran suficiente la inclusión de 3 pacientes por cohorte de dosis primando la seguridad del paciente.

En nuestro caso se incluyeron 3 voluntarias como máximo de forma simultánea, dejando un intervalo de tres meses entre la realización del último cribado con PET-TC y la inclusión de las eventuales 3 voluntarias siguientes. Así sucesivamente hasta alcanzar un número de eventos informativo, teniendo en cuenta que cada paciente ya incluida aportaba un nuevo cribado anual válido de forma acumulada para el análisis estadístico, haciendo las consideraciones pertinentes.

La concordancia entre los resultados clínicos de las diferentes pruebas complementarias clásicas de cribado, así como de su conjunto como estrategia habitual, frente a los resultados del PET-TC fue evaluada desde el punto de vista estadístico mediante el cálculo del coeficiente Kappa de Cohen o Acuerdo Absoluto.

Se asumió en el diseño inicial del estudio el sesgo que supone estimar la sensibilidad y especificidad de los medios diagnósticos sólo en los casos en

los que clínicamente estuviera indicada la realización de una biopsia, entendiendo como método de diagnóstico *gold estándar* el estudio anatomopatológico, primando así la seguridad del paciente.

El análisis se ha llevado a cabo únicamente con los datos disponibles. No se imputaron los datos perdidos. Todas las tablas, figuras y listas se han elaborado mediante el programa estadístico SPSS versión 20.0 y los programas Excel o Word.

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron un total de 24 mujeres pertenecientes a su vez a 17 familias distintas. La edad media de las voluntarias incluidas fue de 37,9 años (Desviación típica: 9,8 años). Diez de ellas (41,7%) eran portadoras de mutaciones en el gen BRCA1 y las 14 restantes (58,3%) en el gen BRCA2.

De las 24 participantes, sólo 5 mujeres (20,8%) eran postmenopáusicas en el momento de la inclusión (Edad media de menopausia: 45,2 años; Desviación típica: 4,4 años). La edad media de la menarquia para todo el grupo fue de 12,3 años (Desviación típica: 1,7 años). La mitad de las voluntarias incluidas nunca había estado embarazada; mientras que 2 mujeres (8,3%) habían tenido un hijo, 7 de ellas (29,2%) dos hijos, otras 2 (8,3%) hasta tres hijos, y sólo 1 (4,2%) tuvo 4 hijos. La edad media para el primer embarazo fueron 27,4 años (Desviación típica: 4,2 años).

En cuanto al consumo de anticonceptivos orales, 17 participantes los habían recibido, fijándose la mediana de meses de tratamiento para las consumidoras en 24 meses.

Ninguna de las mujeres incluidas había sido diagnosticada previamente de neoplasia alguna de acuerdo a los criterios de inclusión. Como únicos antecedentes relevantes, 10 mujeres presentaban mastopatía fibroquística y dos de ellas habían sido sometidas a biopsias mamarias previas con resultado de benignidad. Ninguna de las participantes se había sometido a mastectomía, histerectomía, salpinguectomía u ooforectomía en el momento de la inclusión en el estudio. Tampoco ninguna de las participantes era diabética.

Todas las mujeres incluidas se realizaron al menos un PET-TC coincidente con el momento del primer cribado tras la inclusión en el estudio. De estas 24 mujeres, 17 (70,8%) repitieron un año más tarde un segundo PET-TC, y sólo 4 participantes (16,6%) llegaron a realizarse tres PET-TC en tres años

consecutivos de cribado. Presentaremos datos correspondientes únicamente a esos cribados sin tener en cuenta los estudios realizados fuera de ellos sin PET-TC experimental complementario. Dado que ningún PET-TC evidenció neoplasias fuera de mama u ovario nos centraremos sólo en esas regiones de interés para nuestra serie.

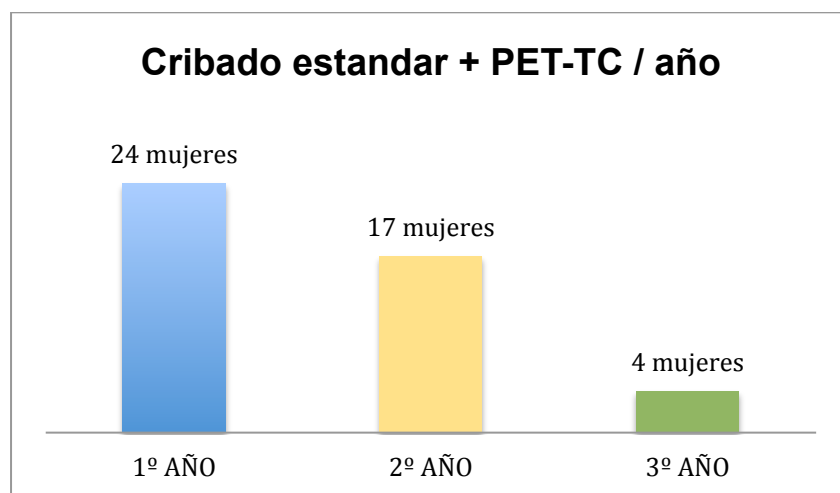


Figura 5. Número de mujeres con cribado completo por año

2. CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA

Ninguna de las mujeres completó un cribado mamario estándar completo incluyendo mamografía, ecografía y resonancia magnética mamaria. La adherencia global a cada una de las pruebas durante el estudio fue:

- * El 71,5% de participantes se realizaron mamografía
- * El 66,8% de participantes se realizaron ecografía mamaria
- * El 87,2% de participantes se realizaron resonancia magnética mamaria

Resultados del cribado del primer año (24 mujeres):

Los resultados sospechosos de malignidad según los criterios previamente establecidos por protocolo fueron:

Técnica diagnóstica	% resultados positivos
Mamografía (BIRADS ≥ 4)	4%
Ecografía mama (BIRADS ≥ 4)	0%
RM mama (BIRADS ≥ 4)	12%
PET (SUV ≥ 3)	4%

Tabla 5. Resultados primer cribado (mama)

El Acuerdo Absoluto entre PET-TC y Cribado Estándar en este primer año fue del 78,6%. Para el caso concreto de la RM mamaria, el Acuerdo Absoluto con el PET-TC en el primer año fue del 90%.

Como resultado de los hallazgos del cribado estándar en conjunto (mamografía, ecografía y RM mamaria) se indicaron un total de 6 biopsias mamarias, de las cuales 2 resultaron positivas para malignidad; tratándose en un caso de un Carcinoma Ductal In Situ con microinvasión asociada y en otro de un Carcinoma Invasor Multifocal Grado 2, fenotipo triple negativo.

Por otra parte, se detectó una lesión sospechosa mediante PET-TC con criterios de malignidad de acuerdo a los métodos de cribado estándar (BIRADS 4 por RM mamaria). Tras biopsia de dicha lesión se objetivó histológicamente una Hiperplasia mamaria ductal sin atipia.

Resultados del cribado del segundo año (17 mujeres):

Los resultados sospechosos de malignidad según los criterios previamente preestablecidos por protocolo fueron:

Técnica diagnóstica	% resultados positivos
Mamografía (BIRADS ≥ 4)	0%
Ecografía mama (BIRADS ≥ 4)	0%
RM mama (BIRADS ≥ 4)	0%
PET (SUV ≥ 3)	0%

Tabla 6. Resultados segundo cribado (mama)

El Acuerdo Absoluto entre PET-TC y Cribado Estándar, así como entre PET-TC y RM mamaria en este segundo año fue del 100%.

Ninguna biopsia fue indicada en estos casos.

Resultados del cribado del tercer año (4 mujeres):

Ninguna de las pruebas realizadas arrojó resultados sospechosos de malignidad por lo que no fueron indicadas biopsias mamarias.

El Acuerdo Absoluto entre PET-TC y Cribado Estándar, así como entre PET-TC y RM mamaria en este tercer año fue del 100%.

Resultados globales de cribado mamario:

Considerando todos los cribados de forma global, obviando el hecho del momento y voluntaria a la que se le realiza, contamos con un total de 45 cribados completos. Visto el grupo de esta forma:

- El Acuerdo Absoluto entre método de cribado estándar y PET-TC fue del 86%.
- El Acuerdo Absoluto entre RM mamaria y PET-TC fue del 94%.

Considerando el estudio anatomopatológico como el gold estandar de diagnóstico, y teniendo en cuenta la realización de 6 biopsias en nuestra serie podemos calcular:

	Biopsia: Benigna	Biopsia: Maligna
PET-TC Negativo	3	2
PET-TC Positivo	1	0

* Especificidad del PET-TC = 75% (3/4); 25% de falsos positivos
* Sensibilidad del PET-TC = 0% (0/2); 100% de falsos negativos

Tabla 7. Sensibilidad y Especificidad del PET-TC (mama)

	Biopsia: Benigna	Biopsia: Maligna
RM Negativo (BIRADS <4)	2	1
RM Positivo (BIRADS ≥4)	2	1
* Especificidad de la RM = 50% (2/4); 50% de falsos positivos		
* Sensibilidad de la RM = 50% (1/2); 50% de falsos negativos		

Tabla 8. Sensibilidad y Especificidad de la RM (mama)

3. CRIBADO DE CÁNCER DE OVARIO

La mayoría de las mujeres incluidas en el estudio completó un cribado ovárico estándar completo incluyendo ecografía transvaginal ginecológica y determinación de los niveles de CA125 sérico anuales. La adherencia global a cada una de las pruebas durante el estudio fue:

- * El 87,5% de participantes se realizaron determinaciones de CA125
- * El 100% de participantes se realizaron ecografía ginecológica

Resultados del cribado del primer año (24 mujeres):

No se detectó ningún resultado sospechoso de malignidad según los criterios predefinidos por protocolo.

Ninguna paciente presentó valores elevados de CA125 ni presencia de líquido libre en ecografía. Tres pacientes (12,5%) presentaron un valor 3 en el Índice Morfológico de Ueland, en una paciente (4,2%) se calculó un valor 1, y el resto de las mujeres (83,3%) tuvieron un valor 0.

En el caso del PET-TC, la media de los valores de SUV fue de 4,0 (Desviación Típica: 1,6). Tras la interpretación predefinida de los hallazgos de PET y TC de forma integrada, ninguno de los hallazgos fue considerado patológico.

El Acuerdo Absoluto entre PET-TC y Cribado Estándar en este primer año fue del 100%. Ninguna biopsia fue indicada en estos casos.

Resultados del cribado del segundo año (17 mujeres):

No se detectó ningún resultado sospechoso de malignidad según los criterios predefinidos por protocolo.

Ninguna paciente presentó valores elevados de CA125 ni presencia de líquido libre en ecografía. Dos pacientes (11,8%) presentaron un valor 3 en el Índice Morfológico de Ueland, en una paciente (4,2%) se calculó un valor 2, y el resto de las mujeres (82,4%) tuvieron un valor 0.

En el caso del PET-TC, la media de los valores de SUV fue de 2,9 (Desviación Típica: 1,8). Tras la interpretación predefinida de los hallazgos de PET y TC de forma integrada, ninguno de los hallazgos fue considerado patológico.

El Acuerdo Absoluto entre PET-TC y Cribado Estándar también en el segundo año fue del 100%. Ninguna biopsia fue indicada en estos casos.

Resultados del cribado del tercer año (4 mujeres):

Ninguna paciente presentó valores elevados de CA125 ni presencia de líquido libre en ecografía. Las 4 pacientes (100%) presentaron un valor 0 en el Índice Morfológico de Ueland.

Para una de las voluntarias el PET detectó una captación pélvica sugerente de malignidad con un SUV de 15,0. Tras la interpretación predefinida de los hallazgos de PET y TC de forma integrada se definió dicho hallazgo como patológico.

El Acuerdo Absoluto entre PET-TC y Cribado Estándar en este caso es del 75%. Se indicó la resección de la lesión captante en pelvis con resultado de Carcinoma Seroso Primario Peritoneal Estadio IIIC.

Resultados globales de cribado ovárico:

Considerando todos los cribados de forma global, obviando el hecho del momento y voluntaria a la que se le realiza, contamos con un total de 45

cribados completos. Visto el grupo de esta forma, el Acuerdo Absoluto entre método de cribado estándar y PET-TC fue del 97%.

Dado que consideramos el estudio anatomopatológico como el gold estandar de diagnóstico, en el caso del ovario contamos con el análisis histológico de:

- * Una biopsia indicada como resultado de un PET-TC positivo
- * Cuatro ooforectomías con salpingectomías profilácticas: Tres de ellas no mostraban ningún tipo de alteración histológica salvo atrofia ovárica acorde a la edad de las pacientes; y en una cuarta se evidenció un Tumor de Células Esteroideas Benigno Ovárico.

En definitiva:

	Biopsia: Benigna	Biopsia: Maligna
PET-TC Negativo	4	0
PET-TC Positivo	0	1
* Especificidad del PET-TC = 100% (4/4); 0% de falsos positivos		
* Sensibilidad del PET-TC = 100% (1/1); 0% de falsos negativos		

Tabla 9. Sensibilidad y Especificidad del PET-TC (ovario)

4. SEGUIMIENTO

Toxicidad a medio plazo:

Durante el periodo de seguimiento de las mujeres sanas sometidas a uno, o hasta tres PET, no hemos detectado en nuestra serie ningún efecto secundario o secuela clínicamente significativo o inesperado.

Dos de las participantes se quedaron embarazadas un año tras la realización de alguno de los PET experimentales y sus hijos nacieron a término y sanos.

Percepción del paciente:

Cuando se preguntó a las participantes en el estudio “¿Repetiría usted anualmente este sistema de cribado?” haciendo referencia al sistema estándar (mamografía, ecografía mamaria, RM mamaria, ecografía ginecológica y determinación de CA125), un 87,5% respondió afirmativamente.



Figura 6. Percepción del paciente: Cribado estándar

A la pregunta de “¿Repetiría usted anualmente un PET-TC como procedimiento de cribado?” el 91,7% contestó que sí.

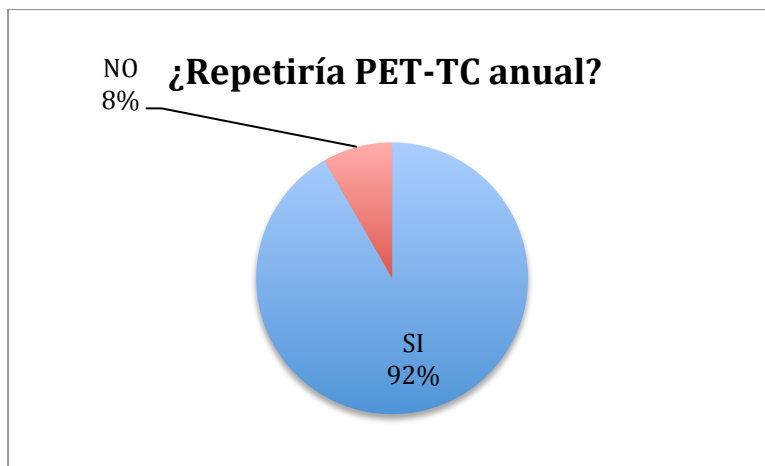


Figura 7. Percepción del paciente: Adición del PET-TC

Cuando se pidió a las voluntarias que compararan subjetivamente el sistema de cribado estándar con el PET-TC, al 58,3% de las mujeres les pareció mejor el PET-TC, a un 8,3% les pareció mejor el cribado clásico, y al resto les parecieron superponibles.

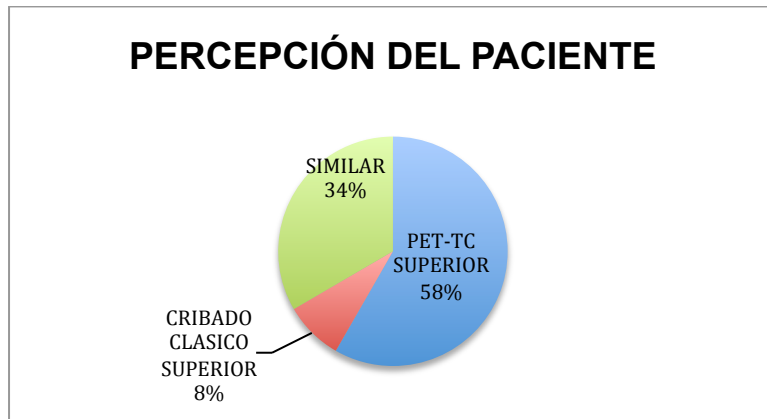


Figura 8. Percepción del paciente: Comparativa

V. CASOS CLÍNICOS

1. CASO CLÍNICO I

Paciente mujer de 43 años con ANTECEDENTES PERSONALES:

- No alergias medicamentosas conocidas
- Hiperprolactinemia tratada con cabergolina hasta 2009
- Antecedentes quirúrgicos: amigdalectomía en la infancia
- Menarquia a los 17 años. G2A0P2

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Portadora de mutación en BRCA1
- Ver genograma Caso Clínico I

HISTORIA ONCOLÓGICA

Paciente portadora de mutación en BRCA1 en seguimiento periódico por el Servicio de Ginecología y la Unidad de Cáncer Familiar de Oncología Médica desde 2007. Incluida en nuestro estudio en Marzo de 2008.

En Junio de 2009, tras asesoramiento adecuado, la paciente opta por someterse a una Salpingo-ooforectomía profiláctica que se lleva a cabo sin incidencias.

ANATOMÍA PATOLÓGICA: Ovario y trompa uterina de lado derecho e izquierdo de morfología normal identificándose varias cavidades quísticas y cuerpos lúteos sin otras alteraciones patológicas.

Un año más tarde se repite cribado completo según protocolo con los resultados siguientes:

* ECO Ginecológica: Cambios post-quirúrgicos. Índice Morfológico de Ueland: 0

* Ca125 dentro de la normalidad

* PET-TC: Depósito de FDG (SUVmáx 15) localizado en la región derecha del saco de Douglas de 1.9x1.5x2.4cm sugerente de malignidad. Múltiples acumulaciones en región cervical, supraclavicular, axilar bilateral y paravertebral sugerentes de corresponder a captación de grasa parda.

A la vista de dichos hallazgos se decide completar estudio con RM pélvica que mostró lesión pélvica de 37mm, sólida que realza de forma homogénea, pero de borde sumamente irregular, lobulado que se localiza entre útero y recto en el lado derecho y parece fijarse a la reflexión peritoneal. La lesión restringe en difusión y parece corresponder a un implante tumoral.

Finalmente, el 17/12/2010 se procede a extirpación de la lesión en fondo de saco de Douglas y pared rectovaginal : Se realiza Histerectomía total y muestreo ganglionar de adenopatías aumentadas de tamaño con exéresis total de la lesión en cara anterolateral derecha del recto y vagina.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

1. Lavado peritoneal: Citología POSITIVA para células malignas. Carcinoma de patrón papilar
2. Histerectomía: Infiltración tumoral por CARCINOMA SEROSO PRIMARIO PERITONEAL en tejido conectivo de pared posterior de vagina y bilateral en parametrios con presencia de invasión vascular. GRADO HISTOLÓGICO 2, moderadamente diferenciado con patrón arquitectural predominantemente sólido, pleomorfismo nuclear marcado y 9 mitosis en 10 CGA
3. Tabique recto vaginal: Infiltración por CARCINOMA SEROSO PRIMARIO PERITONEAL GRADO HISTOLÓGICO 2, moderadamente diferenciado con patrón arquitectural predominantemente sólido, pleomorfismo nuclear marcado y 9 mitosis en 10 CGA
4. Implante en recto: Fragmento de tejido irregular que mide 2.5 cm de dimensión máxima infiltrado por CARCINOMA SEROSO PRIMARIO PERITONEAL.
5. Implante útero sacro: Infiltración por el mismo tumor
6. Adenopatía inter aortoiliaca: Formación de 1.8cm que se incluye en su totalidad, sin metástasis
7. Adenopatía iliaca derecha: Una sin metástasis.
8. Grasa iliaca derecha: Fragmento de tejido adiposo que mide 2.5x2x1.5cm y se incluye en su totalidad sin infiltración tumoral.

Inmunohistoquímica: Patrón compatible con carcinoma seroso con expresión de p53, WT1 y CK7. Es negativo con CK20, CK5 y Calretinina.

A la vista de dichos hallazgos, el 19/01/2011 se procede a reintervención describiendo adherencias firmes de recto-sigma que dificultaron e hicieron imposible completar disección reglada de linfadenectomía en lado izquierdo y prácticamente imposibilitaron la linfadenectomía pélvica derecha.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

1. Iliaca derecha: 6 ganglios linfáticos sin metastasis
2. Iliaca izquierda: 6 ganglios linfáticos sin metástasis
3. Linfadenectomía paraaórtica: 0/17
4. Omento: Pequeños focos de carcinoma seroso primario del peritoneo que recubre grasa sin infiltrar.

Tras recuperación postquirúrgica adecuada se decide inicio de tratamiento quimioterápico adyuvante con Carboplatino y Paclitaxel, recibiendo un total de 6 ciclos entre Febrero y Julio de 2011.

Continua revisiones libre de enfermedad hasta que en revisión de Diciembre de 2012 se objetiva nueva recaída única en forma de implante sólido de 15mm a nivel de la reflexión peritoneal en el área presacra.

Dada la evolución del caso, en Enero 2013 se procede a Rescate Quirúrgico practicándose nodulectomía presacra.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

GANGLIO LINFÁTICO CONCORDANTE CON CARCINOMA SEROSO PRIMARIO DEL PERITONEO

La enferma recibió de nuevo tratamiento quimioterápico sistémico con carboplatino y paclitaxel completando 4 ciclos de dicho esquema. Posteriormente continua revisiones libre de recaída hasta el momento actual.

2. CASO CLÍNICO II

Paciente de 58 años con ANTECEDENTES PERSONALES:

- Alergia a Tetraciclinas, Niquel y Cobalto.
- Diabetes Mellitus tipo II
- Intervenciones quirúrgicas:
 - Fisura anal en 2002
 - Tiroidectomía total por bocio multinodular en 2005
 - Histerectomía con doble anexectomía por miomas en 2007
- Menarquia a los 12 años. No gestaciones.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Portadora de mutación en BRCA2
- Ver genograma Caso Clínico II

HISTORIA ONCOLÓGICA

Paciente portadora de mutación en BRCA2 en seguimiento periódico por el Servicio de Ginecología y la Unidad de Cáncer Familiar de Oncología Médica desde 2007. Incluida en nuestro estudio en Septiembre de 2008.

Los resultados de las pruebas de cribado fueron los siguientes:

- * ECO-Mamografía: Se observan dos áreas hipoecogénica de hasta 15mm, mal delimitadas en sendas mamas sospechosas de malignidad (BIRADS 4).
- * RM Mamaria: Nódulo en intercuadrantes externos de mama derecha parcialmente hiperintenso en T2. Evidencia un realce levemente heterogéneo e irregular con mínimas espiculaciones, principalmente en su porción anterior. El realce que es progresivo, mide 20mm por lo que ha crecido significativamente en relación a estudio anterior (14mm). Caudalmente al nódulo, en CIE de la mama derecha, existe otro foco de unos 7mm de diámetro máximo, progresivo y parcialmente hiperintenso en T2 que realzaba de modo menos evidente en estudio previo. En región retroareolar de la

mama derecha se aprecia un tercer foco de realce, progresivo, a unos 14mm de profundidad del pezón y de unos 7mm que ha aumentado levemente de tamaño respecto a RM previa, inespecífico. Persiste un gran fibroadenoma escleroso en intercuadrantes superiores de mama derecha, sin cambios. Focos puntiformes de realce, menores de 5mm, dispersos en ambas mamas. BIRADS 4 mama derecha; BIRADS 3 mama izquierda.

* PET-TC: Probable patología maligna incipiente en la mama derecha (SUV 4,5). Sin evidencia de enfermedad maligna macroscópica en otras localizaciones.

A la vista de dichos hallazgos, el 23/12/2008 se procede a biopsia quirúrgica guiada por arpón de las dos lesiones principales de mama derecha y de la lesión de la mama izquierda, sin incidencias.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

1. Mama derecha (2 arpones): Hiperplasia ductal sin atipia focal
2. Mama izquierda (1 arpón): CARCINOMA INVASOR MAMARIO MULTIFOCAL TIPO DUCTAL INESPECÍFICO GRADO II MODERADAMENTE DIFERENCIADO DE ELSTON CON AFECTACIÓN DE MÁRGENES.
 - a. Uno de los focos tumorales mide 1.3cm y el segundo 0.5cm
 - b. RE 0/8 RP 0/8 Her2 positivo (2+) FISH negativo KI67 10%

Con estos hallazgos se propone a la paciente mastectomía bilateral que acepta. El 12/02/2009 se realiza MASTECTOMÍA BILATERAL CON RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA con BSGC bilateral .

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Pieza de mastectomía bilateral y ganglios centinela bilaterales negativos para malignidad.

Completa tratamiento quimioterápico adyuvante adecuado según esquema TC (Docetaxel y Ciclofosfamida) e inicia seguimiento.

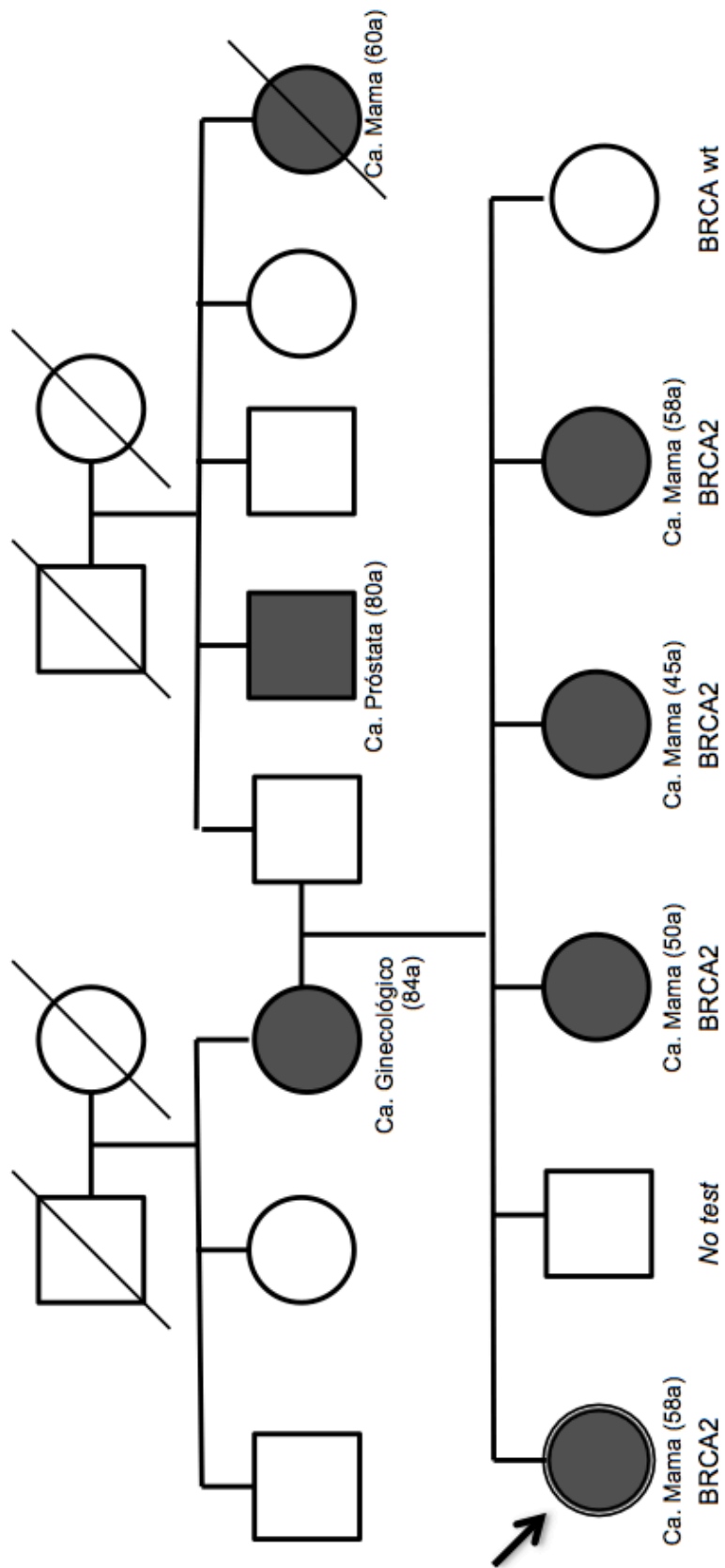
Durante el seguimiento, la paciente presenta erupción metamérica geográfica en región costal lateral izquierda de 16x9cm, que se biopsia (29/09/2015): ANGIOSARCOMA DE PARED COSTAL. Tras estudio de extensión negativo para enfermedad a distancia recibe 4 ciclos de paclitaxel semanal con aceptable tolerancia lográndose buena respuesta de la tumoración.

Posteriormente, el 28/05/2010 se realiza exéresis “in toto” de la tumoración y cobertura de defecto mediante injerto libre de piel parcial tomado de miembro inferior izquierdo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA: Sin evidencia de malignidad.

Desde dicha intervención la paciente ha continuado seguimiento sin evidencia de recaída hasta la actualidad.

Genograma CASO CLÍNICO II



VI. DISCUSIÓN

Justificación del estudio.-

El cáncer de mama y ovario asociado a BRCA supone la entidad más representativa del cáncer de mama y ovario hereditarios. Su relevancia, inicialmente en el campo de la genética aplicada y el consejo genético, se ha trasladado ampliamente al área de la oncología de mama y ginecológica, e incluso es ya una realidad social que preocupa a la población general.

Existen múltiples líneas de investigación clínica acerca de este síndrome hereditario relacionadas con la detección del mismo, las estrategias para disminuir el riesgo de aparición de neoplasias en portadores, el desarrollo de tratamientos más específicos y eficaces para los tumores diagnosticados en este contexto, etc. Pero sin duda una de las más relevantes es la que aborda las estrategias de cribado poblacional.

El despistaje de neoplasias, sobre todo cáncer de mama y ovario, en esta población tiene ciertas particularidades que conviene señalar a la hora de hacer una interpretación correcta del problema y de los resultados del estudio. En general, los programas de cribado poblacional evalúan un elevado número de personas sanas con una probabilidad de estar enfermo que analizaremos con algunos ejemplos:

* En el caso del cribado neonatal se evalúa a todos los recién nacidos de España (el año pasado 426.303 niños) ante la posibilidad de que padezcan desórdenes metabólicos como el hipotiroidismo congénito, con una incidencia de un caso por cada 2.344 niños (0,04%); o fenilcetonuria, con una incidencia de uno por cada 9.021 (0,01%).¹¹⁵

* Otro de los mayores programas de cribado en nuestro país es el de cáncer de cérvix. En este caso la población diana no está tan bien definida pero podríamos simplificar diciendo que habitualmente se han venido revisando todas las mujeres mayores de 18 años sexualmente activas, lo que en nuestro país se estima en más de 18 millones de

test anuales. La tasa ajustada en España de cáncer de cérvix es de 7,6 nuevos casos/100.000 habitantes/año.¹¹⁶

No se trata de poner aquí en tela de juicio el valor de estos dos programas de cribado sobradamente demostrado a lo largo de los años, pero sí de contextualizar nuestro punto de partida y la magnitud del problema que nos ocupa.

La prevalencia en la población general de mutaciones germinales en genes BRCA se estima en torno al 0,11% (1 de cada 400 – 800 individuos). Quizá exista cierto sesgo en este cálculo dado que las series estudiadas siempre han provenido del entorno del consejo genético y podemos estar hablando de una población enriquecida de algún modo pero, aún en el mejor de los casos, se trata de un problema evidente.

Como ya se comentó en el Capítulo I, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama o de ovario para una portadora de mutación en BRCA es variable. Influyen factores de muy diverso orden que van desde el gen mutado (BRCA 1 ó 2), heterogeneidad alélica, genes modificadores del efecto mutacional (sinérgicos o reparadores), cofactores ambientales u hormonales, etc.

Dependiendo de la serie que consultemos, el riesgo acumulado a los 70 años para cáncer de mama oscila entre 65% - 52% en BRCA1 mutadas, y 45% - 47% en BRCA2 mutadas. En el caso del cáncer de ovario, el riesgo acumulado a los 70 años oscila entre 39% - 22% en BRCA1 mutadas, y 11% - 18% en BRCA2 mutadas. Dicho de otro modo, 3 de cada 4 portadoras tendrían algún tipo de cáncer de mama o de ovario a lo largo de toda su vida.⁴³

En definitiva, si aplicamos los criterios de Frame y Carlson, el cáncer de mama y ovario asociado a BRCA cumple todos los requisitos para ser una enfermedad susceptible de cribado: Es una causa común de morbimortalidad, es detectable en una etapa presintomática, el tratamiento en esa etapa es claramente más efectivo, y existen pruebas diagnósticas efectivas cuyos

riesgos asociados son mucho menores que los del tratamiento de la enfermedad avanzada. Además se trata de una población donde el riesgo es muy fielmente identificable en caso de mutación conocida, no tan numerosa como en otros programas de cribado, y en la que los costes personales, sociales y económicos del desarrollo de la enfermedad avanzada son exponencialmente mayores a los del cribado.

Pese a las mejoras técnicas logradas en los últimos años, los falsos negativos del cribado mamario estándar o los tumores de intervalo, que según algunas series llegan a ser hasta el 50% de los casos de cáncer de mama en portadores de mutación en BRCA, siguen siendo un problema en la atención a estas familias.^{47,48} En el ámbito del cáncer de ovario, las técnicas de cribado son todavía menos eficaces, e incluso algunos expertos sostienen que no disponemos de ningún medio calificable de eficaz. Como ya se comentó en la introducción de este trabajo, la sensibilidad de la ecografía transvaginal, incluso unida a la determinación de niveles de CA125, no supera el 50% con una especificidad del 82.9%, un valor predictivo positivo del 1.3% y un valor predictivo negativo del 99.7%.⁶³

Por todo ello, el objetivo último de este estudio es contribuir a la mejora del cribado de esta población de riesgo, permitiendo el diagnóstico de los tumores no evitables en un momento de su evolución en el que todavía sean susceptibles de un tratamiento radical curativo.

El uso del PET-TC.-

En el diseño de esta tesis se optó por estudiar el papel del ¹⁸F-FDG PET-TC como método de cribado de cáncer de mama y ovario en portadoras de mutación en los genes BRCA. La justificación de nuestra hipótesis y las bases del proyecto parten de que, como vimos en el apartado I.4., el PET-TC es una técnica cada vez más accesible y consolidada en nuestro medio, y ha demostrado una clara ventaja sobre las técnicas de diagnóstico por imagen

clásicas (ECO, TC o RM) en el proceso de estadificación tumoral, detección de recidivas, o monitorización de respuesta al tratamiento.

En general, la sensibilidad del PET-TC es muy cercana al 90% mientras que su especificidad ronda el 80%. Dicho de otra forma, la tasa de falsos negativos es muy baja (10%), y en general son debidos a la existencia de tumores menores de 7mm (que escaparían al umbral de resolución del PET) o neoplasias de lento crecimiento, es decir problemas que podríamos considerar de menor riesgo biológico.¹¹⁷ Además, cabe resaltar que las portadoras de mutación en BRCA también presentan un riesgo elevado de desarrollar otros tumores fuera de la mama o el ovario; a saber, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, melanoma y, en el caso de los varones no objeto de esta tesis, cáncer de próstata. Todos estos órganos son explorados de forma simultánea a la mama y el ovario con la realización de un PET-TC, por lo que quizá esta prueba pudiera tener un valor añadido sobre los test de cribado específicos de órgano.

Como contrapartida el PET-TC presenta limitaciones significativas para su utilización como método de cribado. Quizá la principal sea la falta de experiencia en este contexto que no permite estimar con propiedad la magnitud de su aportación. Su uso en personas sanas no está contemplado por las principales agencias reguladoras y la evidencia científica al respecto es limitada por lo que en general se extrapolan datos de su eficacia en el ámbito de la estadificación o la detección de recidivas pero, como ahora veremos esta asunción no resulta del todo exacta.

En Japón se han comunicado experiencias interesantes como la de Terauchi, con miles de personas exploradas provenientes de población general no de alto riesgo, donde el PET-TC detectó cualquier tipo de neoplasia con unos valores de sensibilidad sorprendentemente bajos, del 60% y hasta del 17,83%¹¹⁸. Otras series, realizadas también en población general, sugieren su uso como método de cribado pero en combinación con otros métodos diagnósticos, como la determinación de marcadores tumorales. Sin embargo estudios prospectivos más sólidos metodológicamente atribuyen una

sensibilidad mucho más alta al PET-TC, en este caso como método de cribado de cáncer colorrectal.¹¹²

En el caso particular del cáncer de mama no existe evidencia suficiente para extraer conclusiones ni experiencias realmente comparables. La única experiencia de algún modo similar a la nuestra es la publicada por Peng consistente en el estudio de 54 mujeres, de relativo alto riesgo por cribado mamográfico positivo (no por susceptibilidad genética heredada), no sistemáticamente seleccionadas, en las que se estudió el valor del PET-TC para la detección de neoplasias mamarias obteniéndose una sensibilidad del 50%.¹¹⁹ Más recientemente se han comunicado trabajos que evalúan el valor del PET-TC en el diagnóstico diferencial de masas ováricas, como el del grupo de la Universidad de Ulm en Alemania. Si bien no se trata de estudios de cribado poblacional, en este caso la sensibilidad de la técnica asciende hasta el 92%.¹²⁰

Otra de las controversias ya clásicas en el ámbito del cribado de tumores en portadoras de mutaciones en BRCA es el posible efecto que pueden tener sobre ellas las radiaciones ionizantes, sobre todo a edades tempranas. Hasta ahora los resultados, sólo relativos al cribado con mamografía, no son definitivos y no existe ningún trabajo al respecto del uso del PET-TC.^{49,50} Para garantizar la seguridad de las pacientes y asegurar la detección de posibles efectos nocivos de la radiación del PET-TC, en este estudio se adoptó el diseño clásico de los ensayos fase I en oncología, incluyéndose tres voluntarias como máximo de forma simultánea, dejando un intervalo de tres meses entre la realización del último cribado con PET-TC y la inclusión de las eventuales tres voluntarias siguientes. Además se contempló un periodo de seguimiento de 5 años tras la finalización del estudio en el que tampoco se han detectado tumores que podamos considerar inducidos por radiación ionizante.

Pese a que la tecnología PET está cada vez más implantada y resulta más accesible a cualquier centro, es cierto que su disponibilidad no es equiparable a la de la ecografía mamaria o ginecológica, por ejemplo. No obstante hay

que tener en cuenta que la población de la que hablamos tampoco es equiparable en número a otros grupos de población susceptibles de cribado (cáncer de cérvix, cáncer de mama incidental, cáncer de colon, etc.). Además la atención a las familias diagnosticadas de síndromes hereditarios de relevancia por su penetrancia y alcance como éste, deben ser atendidas en unidades de consejo genético de referencia, generalmente integradas en centros lo suficientemente dotados como para disponer de servicios de medicina nuclear completos.

Los problemas de índole económica que puede generar la adición de un estudio como el PET-TC al cribado anual de estas mujeres fueron considerados desde la concepción del estudio. Sin duda el precio inicial del cribado anual se triplica al sumar este coste pasando de unos 400€ a más de 1200€, pero no hay que olvidar que un cribado altamente eficaz de estas mujeres puede ahorrar el coste global del tratamiento de un cáncer de mama u ovario avanzados que generalmente supera los 50.000€/año y supone un total de años de vida ajustados por calidad de vida ganados significativo.

Diseño del estudio.-

Nuestro trabajo es un estudio exploratorio, de acuerdo al modelo de estudio de cohortes, epidemiológico, observacional y analítico, de un solo grupo.

Se trata de un estudio piloto con un tamaño muestral reducido, que tiene como principal objetivo la generación de experiencia en el uso del PET-TC en el cribado de cáncer de mama y ovario en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA. Su bajo número de participantes efectivamente supone una limitación ya que no cuenta con el poder estadístico suficiente para demostrar superioridad de una técnica frente a la otra. Sin embargo la generación de esta primera cohorte experimental resultaba un paso indispensable para comenzar a investigar sobre nuestra hipótesis:

- * Permite generar los primeros datos de seguridad del uso de la dosis de radiación correspondiente a un PET-TC anual en mujeres con BRCA mutado.
- * Aporta los primeros datos de eficacia de esta técnica en el contexto del cribado, que serían cruciales en el diseño de un estudio comparativo posterior.
- * Permite evaluar de forma preliminar el nuevo programa de cribado con una inversión económica inicial más proporcionada y eficiente.

A diferencia de la mayoría de experiencias publicadas sobre el uso del PET-TC en personas sanas que suelen ser recogidas retrospectivas de series de casos, esta tesis es uno de los primeros estudios en los que se evalúa de forma prospectiva el uso de esta técnica. Además se hace en el ámbito de una unidad de consejo genético de referencia y en el marco de un hospital universitario como promotor de una investigación clínica independiente, lo que añade una mayor solidez y credibilidad a nuestros resultados.

Resultados.-

Las características demográficas de nuestra muestra coinciden con lo esperado en nuestro medio y con lo publicado en otras series⁴³. La restricción a la inclusión de varones no permite obtener datos sobre cáncer de mama en el varón o cáncer de próstata, aspecto que debería considerarse para futuros estudios en este ámbito.

La no inclusión simultánea de todas las voluntarias debida al diseño inicialmente elegido y arriba justificado, así como la limitación en el número de cribados completos experimentales hasta un total de 45, hace que el seguimiento de cada caso no sea del todo equiparable al resto de participantes. Las mujeres incluidas al inicio del estudio llegaron a realizarse hasta tres PET-TC anuales consecutivos mientras que las últimas voluntarias solo pudieron realizar un cribado completo experimental. Además, dos de las participantes quedaron embarazadas durante su participación en el estudio

no siendo candidatas a la realización de sucesivos PET-TC durante la gestación y lactancia. Por ello se comunican los resultados correspondientes a cada año de cribado y del total de los realizados por separado; y, no obstante, se siguió adecuadamente durante los años posteriores a todas las pacientes independientemente del número de PET-TC realizados.

Los resultados del PET-TC como método de cribado mamario en mujeres portadoras de mutación en BRCA no fueron satisfactorios. Pese al reducido tamaño muestral se diagnosticaron 2 casos de cáncer que el cribado clásico detectó adecuadamente mientras que el PET-TC no mostró hallazgos significativos en estas pacientes. Una de las mujeres (Ver Caso Clínico II) presentaba una hiperplasia benigna mamaria que motivó un falso positivo tanto de la RM como del PET-TC por lo que tampoco aquí contribuyó a mejorar la especificidad global del cribado. Es posible que los falsos negativos se debieran al hecho de que se trataba de tumores iniciales de pequeño tamaño y bajo grado pero, y aunque otros estudios serían necesarios para extraer conclusiones definitivas, puede que la aportación al cribado mamario del PET-TC no justifique el gasto o las molestias que implica para las portadoras.

Los resultados del PET-TC como método de cribado ovárico en mujeres portadoras de mutación en BRCA resultaron más alentadores. Como ocurre en muchas ocasiones, en nuestra serie no se diagnosticó ningún carcinoma primario ovárico pero sí un caso de carcinoma peritoneal primario incluso tras una salpingo-ooforectomía profiláctica, típico también de esta población de riesgo y considerado en realidad una entidad única junto con los carcinomas de ovario y tubáricos desde el punto de vista práctico (Ver Caso Clínico I). De forma concordante con la literatura publicada hasta el momento, la ecografía ginecológica no resultó de ningún valor, pero en este caso el PET-TC sí detectó una lesión primaria pélvica.

Destaca en este caso que el estadio tumoral al diagnóstico, pese a cribado en los tiempos previstos y con PET-TC experimental, fue avanzado (Estadio IIIC); y que además existió una discordancia entre estadio clínico y estadio

patológico observándose una infraestadificación clínica por parte del PET-TC. No obstante el diagnóstico se hace en un momento en el que la Resección Óptima fue viable mediante cirugía primaria y la evolución posterior del caso ha sido favorable, comportándose como un tumor platino sensible típico de las portadoras de mutaciones en los genes BRCA.

Dadas las limitaciones del cribado ovárico actual y la experiencia arrojada por este estudio, en nuestra opinión, el valor en este campo del PET-TC sí debe ser explorado en futuros estudios.

VII. CONCLUSIONES

- 1) El cáncer de mama o de ovario en mujeres portadoras de mutaciones patogénicas en BRCA1/2 es un problema de gran calado en oncología, y cumple todos los criterios para ser sujeto a un programa de cribado poblacional adecuado a las características particulares de esta población.
- 2) El programa estándar de cribado para estas mujeres es susceptible de mejora en cuanto a tasas de sensibilidad y especificidad, sobre todo a nivel de cáncer de ovario.
- 3) Nuestro estudio es el primero en explorar de forma prospectiva y sistemática la utilidad del PET-TC como método de cribado en una población de mujeres sanas portadoras de mutaciones en BRCA1/2.
- 4) La realización de un ^{18}F FDG-PET-TC con periodicidad anual como método de cribado a mujeres sanas portadoras de mutaciones en BRCA1/2 parece una técnica segura y no relacionada con segundas neoplasias radioinducidas.
- 5) En nuestra serie, la percepción subjetiva del paciente respecto al cribado con PET-TC fue positiva: Más del 90% lo repetiría anualmente y una amplia mayoría lo percibe como más exacto que el cribado clásico.
- 6) Puede que la aportación adicional del PET-TC sobre el cribado actual del cáncer de mama, en portadoras sanas de mutaciones en BRCA1/2, no justifique su implementación.
- 7) El valor del PET-TC como método de cribado de cáncer de ovario en este subgrupo de mujeres de alto riesgo debería ser explorado en futuros estudios adecuadamente diseñados.

Bibliografía

- 1) Risch HA et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1694-1706.
- 2) Rubin SC et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:670-677.
- 3) Miki Y, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1990;250:1233-8.
- 4) Wooster R, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
- 5) Thompson D, et al. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1358-1365.
- 6) Fentiman IS, et al. Male breast cancer. *Lancet.* 2006;367:595-604.
- 7) Lynch HT, et al. BRCA1 and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;158:119-125.
- 8) Petersen GM et al. Familial pancreatic cancer: where are we in 2003? *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:180-181.
- 9) Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1310-1316.
- 10) Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969;71:747-752.
- 11) Hisada M et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:606-611.
- 12) Malkin D, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990;250:1233-1238.
- 13) Petitjean A, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat.* 2007;28:622-629.

- 14) Hemminki A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*. 1998 Jan 8;391(6663):184-7.
- 15) Giardiello FM, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.
- 16) Nelen MR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet*. 1996 May;13(1):114-6.
- 17) Lichtenstein P, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000 Jul 13;343(2):78-85.
- 18) Pharoah PD, et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-Cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001 Dec;121(6):1348-53.
- 19) Lynch HT, Chapelle de la A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
- 20) Crijnen TE, et al. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer*. 2005;4(4):301-5.
- 21) Gatti RA, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988;336:577-80.
- 22) Broeks A, et al. ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility. *Am J Hum Genet*. 2000 Feb;66(2):494-500.
- 23) Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest*. 2012 Nov;122(11):3799-806.
- 24) Rosenberg PS, et al. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003;101:822-6.
- 25) Berwick M, et al. Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer. *Cancer Res*. 2007 Oct 1;67(19):9591-6.
- 26) Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.

- 27)Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2796–803.
- 28)Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):698–707.
- 29)Barnholtz-Sloan JS, et al. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1120.
- 30)NCCN Guidelines. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 2.2015.
- 31)Rubin SC, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med.* 1996;335:1413-16.
- 32)Kaufman B, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
- 33)Farshid G, et al. Morphology of breast cancer as a means of triage of patients for BRCA1 genetic testing. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1357-1366.
- 34)Foulkes WD, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1482-1485.
- 35)Laakso M, et al. Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. *Mod Pathol.* 2005;18:1321-28.
- 36)Gudmundsdottir K, et al. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene* 2006;25:5864-74.
- 37)Starita LM, et al. Massively Parallel Functional Analysis of BRCA1 RING Domain Variants. *Genetics.* 2015 Jun;200(2):413-22.
- 38) Shahid T, et al. Structure and mechanism of action of the BRCA2 breast cancer tumor suppressor. *Nat Struct Mol Biol.* 2014 Nov;21(11):962-8.
- 39)Phelan CM, et al. A low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families. *Hum Mutat.* 2002 Nov;20(5):352-7.

- 40) Díez O, et al. Heterogeneous prevalence of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain according to the geographical area: implications for genetic testing. *Fam Cancer* 2010;9:187-91.
- 41) Vega A, et al. The R71G BRCA1 is a founder Spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript. *Hum Mutat* 2001;17:520-1
- 42) Campos B et al. Haplotype analysis of the BRCA2 9254delATCAT recurrent mutation in breast/ovarian cancer families originated from Spain. *Hum Mut* 2003;21:452.
- 43) Antoniou A, 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.
- 44) Milne RL, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008 May 1;14(9):2861-9.
- 45) Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2007 Jan 15;96(1):11-5.
- 46) Wang Y, et al. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene* 2006;25:5864-74.
- 47) Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, et al: First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 63:53-60, 2000
- 48) Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, et al: Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:556-8, 2003
- 49) Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al: Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 345:e5660, 2012
- 50) Drooger JC, Hooning MJ, Seynaeve CM, et al: Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. *Cancer Treat Rev* 41:187-96, 2015

- 51)Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, et al: Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol* 20:2520-9, 2002
- 52)Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK: Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 28:222-31, 2010
- 53)Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351:427-37, 2004
- 54)Warner E, Hill K, Causer P, et al: Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 29:1664-9, 2011
- 55)Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, et al: Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA* 295:2374-84, 2006
- 56)Warner E, Messersmith H, Causer P, et al: Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 148:671-9, 2008
- 57)Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al: Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Investigative radiology* 46:94-105, 2011
- 58)Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, et al: Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 16:367-74, 2007
- 59)Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al: Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 244:381-8, 2007
- 60)Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al: Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and

- ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol* 33:1128-35, 2015
- 61) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28:1061-8, 2010
- 62) Balmana J, Diez O, Rubio IT, et al: BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 22 Suppl 6:vi31-4, 2011
- 63) Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, et al: Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 114:1500-9, 2007
- 64) Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, et al: Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet* 46:593-7, 2009
- 65) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al: Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345:159-64, 2001
- 66) Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al: Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22:1055-62, 2004
- 67) Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 93:1633-7, 2001
- 68) Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, et al: Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 14:3335-44, 2007
- 69) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304:967-75, 2010
- 70) Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, et al: Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast Cancer Res Treat* 142:611-8, 2013

- 71)Gonzalez Larriba JL, Espinosa E, Garcia Carbonero I, et al: Sequential therapy in metastatic renal cell carcinoma: pre-clinical and clinical rationale for selecting a second- or subsequent-line therapy with a different mechanism of action. *Cancer Metastasis Rev* 31 Suppl 1:S11-7, 2012
- 72)Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al: ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 24:4642-60, 2006
- 73)Yao K, Liederbach E, Tang R, et al: Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 22:370-6, 2015
- 74)Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, et al: Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 21:37-41, 2014
- 75)Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346:1616-22, 2002
- 76)Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al: Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 20:1260-8, 2002
- 77)Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101:80-7, 2009
- 78)Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32:1547-53, 2014
- 79)Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23:127-32, 2005
- 80)Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 21:846-51, 2011
- 81)Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al: Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral

- prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23:7804-10, 2005
- 82) Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al: 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* 295:2727-41, 2006
- 83) Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al: Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 12:5242-7, 2006
- 84) Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 281:2189-97, 1999
- 85) Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al: Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 381:1827-34, 2013
- 86) Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al: Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 383:1041-8, 2014
- 87) Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al: Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 364:2381-91, 2011
- 88) King MC, Wieand S, Hale K, et al: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 286:2251-6, 2001
- 89) Foulkes WD, Goffin J, Brunet JS, et al: Tamoxifen may be an effective adjuvant treatment for BRCA1-related breast cancer irrespective of estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 94:1504-6, 2002
- 90) Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al: Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 31:3091-9, 2013

- 91) Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al: Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 118:2281-4, 2006
- 92) Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al: Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 46:2275-84, 2010
- 93) Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al: Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 31:4188-98, 2013
- 94) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG. Madrid: AETS-ISCIII. Noviembre de 2005
- 95) DeGrado TR, et al. Performance characteristics of a whole-body PET scanner. *J Nucl Med*. 1994;35(8):1398.
- 96) Schwenzer NF, et al. Pulmonary lesion assessment: comparison of whole-body hybrid MR/PET and PET/CT imaging--pilot study. *Radiology*. 2012;264(2):551.
- 97) Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2010;31(6):496-505.
- 98) Langen KJ, et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J Nucl Med*. 1993;34(3):355.
- 99) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ficha Técnica FDG Scan. N° Autorización 66843. Mayo 2005.
- 100) Picchio M, et al. Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol*. 2003;169:1337-40.
- 101) Koleva-Kolarova RG, et al. The value of PET/CT with FES or

- FDG tracers in metastatic breast cancer: a computer simulation study in ER-positive patients. *Br J Cancer*. 2015 May 12;112(10):1617-25.
- 102) Gaykema SB, et al. (111) In-trastuzumab scintigraphy in HER2-positive metastatic breast cancer patients remains feasible during trastuzumab treatment. *Mol Imaging*. 2014;13.
- 103) Podoloff D, et al. NCCN Task Force Report: Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scanning in cancer. (*JNCCN* 2007;5(Suppl 1):S1–S22)
- 104) MUFACE. Guía PET-TC. Protocolo de prescripción. Mutualidad general de funcionarios civiles del estado. Madrid, 2011.
- 105) Yasuda S, I de M. PET and cancer screening. *Ann Nucl Med*. 2005 May;19(3):167-77.
- 106) Warren R. Screening women at high of breast cancer on the basis of evidence. *Eur J Radiol*. 2001 Jul;39(1):50-9
- 107) Rossi A, et al. Screening for lung cancer: New horizons? *Crit Rev Hematol*. 2005 Jun 21
- 108) Wardwell NR, Massion PP. Novel strategies for the early detection and prevention of lung cancer. *Semin Oncol*. 2005 Jun;32(3):259-68.
- 109) Yasuda S, et al. Cancer screening with whole-body FDG PET. *Kaku Igaku*. 1996 Oct;33(10):1065-71
- 110) Shen YY, et al. The value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with the additional help of tumor markers in cancer screenig. *Neoplasma*. 2003;50(3):217-21.
- 111) Kang KW, et al. Prevalence and risk of cancer focal thyroid incidentaloma identifie by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screenig in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 Sep;88(9):4100-4.
- 112) Chen YK, et al. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: the role of FDG PET scan. *Anticancer Res*. 2003 Sep-Oct;23(5b): 4357-61
- 113) Ueland F. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and doppler flow sonography. *Gynecol Oncol*. 2003;91:46-50.

- 114) Van Nagell JR, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1887-96.)
- 115) Comité de Calidad de AECNE. Asociación Española de Cribado Neonatal. www.aecne.es
- 116) A. Torné Bladé, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol*. 2014;47(Supl 1):1-43
- 117) Gould MK, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(7):914
- 118) Terauchi T, et al. Evaluation of whole-body cancer screening using 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography: a preliminary report. *Ann Nucl Med*. 2008 Jun;22(5):379-85.
- 119) Peng NJ, et al. FDG-PET/CT detection of very early breast cancer in women with breast microcalcification lesions found in mammography screening. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015 Aug;59(4):445-52.
- 120) Fenchel S, et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):780-8.

