

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Evolución de la atención de pacientes con cáncer de mama y riesgo genético en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón: impacto de la implementación de una unidad multidisciplinar de cáncer heredofamiliar

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Miriam Lobo de Mena

Directores

**Iván Márquez Rodas
Sara López-Tarruella Cobo
Miguel Martín Jiménez**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Medicina I



TESIS DOCTORAL

Evolución de la atención de pacientes con cáncer de mama y riesgo genético en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón: Impacto de la implementación de una Unidad Multidisciplinar de Cáncer Heredofamiliar

Presentada por:

Miriam Lobo de Mena

Madrid, 2016

© Miriam Lobo de Mena, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Medicina I



TESIS DOCTORAL

Evolución de la atención de pacientes con cáncer de mama y riesgo genético en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón: Impacto de la implementación de una Unidad Multidisciplinar de Cáncer Heredofamiliar

Presentada por:

Miriam Lobo de Mena

Directores:

Dr. Iván Márquez Rodas

Dra. Sara López-Tarruella Cobo

Prof. Dr. Miguel Martín Jiménez

Madrid, 2016

© Miriam Lobo de Mena, 2016

AGRADECIMIENTOS

En las siguientes líneas me gustaría expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han contribuido de una u otra manera al desarrollo de esta tesis doctoral.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Iván Márquez Rodas el haberme brindado la oportunidad de realizar la tesis doctoral bajo su dirección. Gracias por trasmitirme tu claridad de ideas, y por todo lo que me has enseñado y aportado a lo largo de estos años.

A la Dra. Sara López-Tarruella, por tu excelencia en el trabajo, tu dedicación a los pacientes, tu ayuda constante, tus ánimos para seguir adelante y continuar trabajando con ganas y ahínco en esta especialidad inabarcable y fascinante.

Al Dr. Miguel Martín, por todas las oportunidades que me ha dado a lo largo de mi residencia, y por sus enseñanzas desde el prisma de la experiencia.

A todos los adjuntos del Servicio de Oncología Médica del Hospital Gregorio Marañón, por haber contribuido a lo largo de estos cinco años en mi formación como oncóloga y como persona. Y en especial a Andrés Muñoz, por toda tu ayuda y por contar siempre conmigo.

A la Dra. Ana Álvarez del Servicio de Oncología Radioterápica, por todos los fines de semana dedicados al Máster de Estadística de la UAB. Sin ti, las PEC no hubieran sido lo mismo.

A mis compañeras y amigas Isabel y Gabriela, porque no he podido tener más suerte de contar con personas tan brillantes y buenas a mi lado. A todos mis residentes mayores y pequeños, por permitirme aprender y seguir aprendiendo de vosotros.

Al Dr. Mark Robson y demás facultativos de Genética Clínica del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, por abrirme las puertas para conocer otras formas de trabajo que sin duda han enriquecido mi formación en este campo.

A mis profesores del colegio Jesús Maestro, en especial a mi querida Marisa, por haber contribuido en mi formación desde la infancia.

A mis amigas del colegio, en especial a Almudena, por todas las experiencias vividas, por tus consejos. Porque siempre estaremos juntas.

A mis amigos de la facultad, por acompañarme a lo largo de esos maravillosos años.

Finalmente, me gustaría agradecer a mi familia toda la ayuda que me ha brindado y los consejos que me ha dado a lo largo de mi vida:

A mi padre, por transmitirme la pasión por el estudio, por el trabajo bien hecho. Por tu vocación por la Medicina y entrega a los pacientes. Porque no he podido tener mejor modelo y ejemplo. Ojalá llegue a ser algún día el oncólogo que tú has llegado a ser. Te admiro.

A mi madre, por ser el cimiento que sostiene a la familia, por tu calma y templanza. Por tu capacidad organizativa, que sin duda me has transmitido. Por tu dedicación constante a formarnos en el estudio y como personas. Porque sin ti no habría sido posible.

A mis hermanos: Francisco, Ezequiel, y especialmente a Jesús, por tu ayuda técnica a lo largo de estos meses y por estar siempre ahí cuando lo he necesitado.

A los yayos, al abuelo y la tita, y a mis tíos, por vuestro cariño y apoyo incondicional en todas las decisiones de mi vida.

A Carlos, por compartir todo conmigo, por comprenderme, por motivarme. Porque no puedo ser más afortunada. Porque el secreto de llegar lejos, es no hacerlo solo. Por toda una vida juntos.

A mis padres

A Carlos

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **BRCA1:** Breast Cancer 1
- **BRCA2:** Breast Cancer 2
- **CHEK2:** Checkpoint Kinase 2
- **PTEN:** Phosphatase and tensin homolog
- **ATM:** Ataxia-Telangiectasia mutated
- **STK11/LKB1:** Serine-threonine kinase 11 / Liver Kinase B1
- **CDH1:** Cadherin 1
- **PALB2:** Partner and Localizer of BRCA2
- **BARD1:** BRCA1-associated RING domain protein 1
- **BRIP1:** BRCA1 Interacting Protein C-terminal helicase 1
- **RR:** Riesgo Relativo
- **SNPs:** Single Nucleotide Polymorphisms
- **GWAS:** Genome- wide association studies
- **RE:** Receptores de Estrógenos
- **BCAC:** Breast Cancer Association Consortium
- **COGS:** Collaborative Oncological Gene-Environment Study
- **UCG:** Unidad de Consejo Genético
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- **BOADICEA:** Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
- **VSD:** Variantes de significado desconocido
- **NGS:** Next- generation sequencing
- **ASCO:** American Society of Clinical Oncology
- **CAM 2005:** Criterios de la Comunidad Autónoma de Madrid 2005
- **ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Networks
- **RM:** Resonancia magnética
- **SOBP:** Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica
- **MBP:** Mastectomía bilateral profiláctica
- **MCP:** Mastectomía contralateral profiláctica
- **ACO:** Anticonceptivos orales
- **OR:** Odds Ratio

- **RCp:** Respuesta patológica completa
- **SLP:** Supervivencia libre de progresión
- **PARP1:** Poly [ADP-ribose] polymerase 1
- **UCHF:** Unidad de Cáncer Heredofamiliar
- **HGUGM:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón
- **BOCM:** Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid
- **QOPI:** Quality Oncology Practice Initiative
- **HR:** Hazard Ratio
- **BRCAX:** Ausencia de mutación o VSD en BRCA
- **THS:** Terapia Hormonal Sustitutiva
- **RH:** Receptores Hormonales
- **CMTN:** Cáncer de Mama Triple Negativo

ÍNDICE

Agradecimientos	I
Abreviaturas y acrónimos	IV
Índice	VI
Lista de figuras, gráficos y tablas	XII
Resumen	XV
Abstract	XVIII
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. La magnitud del cáncer de mama	2
1.1.1. Incidencia y mortalidad.....	2
1.1.2. Factores de riesgo.....	2
1.1.3. Clasificación	3
1.2. Cáncer de mama hereditario	3
1.2.1. Recuerdo histórico	3
1.2.2. Genes de susceptibilidad al cáncer de mama.....	4
1.2.3. Genes de alta penetrancia	5
1.2.4. Genes de moderada penetrancia	8
1.2.5. Genes de baja penetrancia	9
1.3. Estructura de las unidades de consejo genético oncológico	10
1.3.1. El arte del consejo genético en cáncer.....	10
1.3.2. Funciones específicas de las UCG	11
1.3.3. Funciones específicas del laboratorio de diagnóstico molecular.....	17
1.3.4. Coordinación con otros niveles asistenciales	17
1.3.5. Distribución de las UCG	18
1.3.6. Recursos humanos	18
1.3.7. Gestión de calidad.....	20

1.4. Criterios de derivación en pacientes con sospecha de síndrome de cáncer de mama- ovario hereditario	21
1.5. Conducta ante las pacientes con mutación en BRCA.....	22
1.5.1. Seguimiento	22
1.5.2. Cirugías de reducción de riesgo.....	23
1.5.3. Quimioprofilaxis.....	24
1.6. Implicaciones terapéuticas en pacientes con mutación en BRCA..	26
1.6.1. Tratamiento local.....	26
1.6.2. Tratamiento sistémico	27
1.7. Comentario final	32
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	34
2.1. Justificación	34
2.2. Hipótesis.....	35
2.3. Objetivo primario y variable principal.....	35
2.4. Objetivos secundarios	36
3. MATERIAL Y MÉTODOS	40
3.1. Población accesible.....	40
3.2. Criterios de inclusión	40
3.3. Criterios de exclusión	40
3.4. Tamaño muestral	41
3.5. Recogida de variables	41
3.5.1. Metodología utilizada	41
3.5.2. Variables recogidas en un primer tiempo	42
3.5.3. Variables recogidas en un segundo tiempo	45
3.6. Análisis de minimización de costes.....	47

3.6.1. Población accesible.....	48
3.6.2. Criterios de inclusión	48
3.6.3. Criterios de exclusión	48
3.6.4. Variables recogidas.....	48
3.6.5. Metodología	48
3.7. Análisis estadístico	49
3.8. Aspectos éticos	50
4. RESULTADOS.....	52
4.1. Diagrama de flujo de pacientes analizados.....	52
4.2. Estudio de las características de riesgo de los pacientes de ambos periodos.....	53
4.2.1. Distribución por sexo.....	53
4.2.2. Distribución por edad	53
4.2.3. Distribución por historia personal y familiar.....	54
4.2.4. Pacientes no analizables.....	55
4.2.5. Cumplimiento de criterios de riesgo	56
4.2.6. Análisis de pacientes derivados de acuerdo a cumplimiento de criterios.....	57
4.2.7. Evolución de la derivación de pacientes en riesgo por años en ambos periodos.....	58
4.2.8. Análisis de pacientes derivados sin cumplimiento de criterios de riesgo a priori	59
4.2.9. Procedencia de la derivación (pacientes con criterios de riesgo)....	60
4.3. Estudio descriptivo de pacientes con criterios de riesgo.....	60
4.3.1. Paridad, número de hijos y lactancia materna	61
4.3.2. Consumo de ACO y THS / Consumo de tabaco y alcohol	61
4.3.3. Subtipo histológico de cáncer de mama.....	62

4.3.4. Fenotipo inmunohistoquímico de cáncer de mama	62
4.3.5. Estadio tumoral al diagnóstico	63
4.3.6. Tratamiento quirúrgico realizado	63
4.3.7. Antecedentes de tumor	64
4.3.8. Desarrollo posterior de otros tumores a lo largo del periodo de seguimiento.....	64
4.3.9. Cáncer de mama bilateral	65
4.4. Análisis de pacientes con criterios de riesgo derivados a genética/ UCHF.....	65
4.4.1. Análisis de tiempos de derivación y de fin de asesoramiento	65
4.4.2. Diagnóstico genético previo y diagnóstico genético en la familia	67
4.4.3. Solicitud de test genético	67
4.4.4. Resultados del test genético	68
4.4.5. Descripción de mutaciones patogénicas en BRCA1/2	69
4.4.6. Edad al diagnóstico en BRCA1/2 vs. BRCAX	69
4.4.7. Antecedentes familiares en BRCA1/2 vs. BRCAX	70
4.4.8. Antecedentes obstétricos / consumo de tóxicos en BRCA1/2 vs. BRCAX.....	71
4.4.9. Subtipo histológico y fenotipo inmunohistoquímico de cáncer de mama en BRCA1/2 vs. BRCAX	72
4.4.10. Edad al diagnóstico en pacientes con mutación patogénica y subtipo triple negativo	73
4.4.11. Estadio tumoral al diagnóstico en BRCA1/2 vs. BRCAX.....	73
4.4.12. Tipo de tratamiento quirúrgico realizado en BRCA1/2 vs. BRCAX	74
4.4.13. Antecedentes de tumor / desarrollo de segundos tumores en BRCA1/2 vs. BRCAX	74
4.4.14. Cumplimiento de criterios de riesgo (CAM 2005 y SEOM 2015) en pacientes con mutación patogénica	75

4.4.15. Derivación a ginecología	76
4.4.16. Medidas adoptadas en pacientes con mutación patogénica	77
4.4.17. Derivación a Psicooncología	78
4.5. Análisis de minimización de costes CON el empleo de plataformas de secuenciación masiva	78
4.5.1. Diagrama de flujo de pacientes en el análisis económico	79
4.5.2. Análisis del coste teórico	79
4.5.3. Análisis del coste real.....	82
5. DISCUSIÓN	86
5.1. Objetivo primario	86
5.1.1. Historia familiar.....	86
5.1.2. Cumplimiento de criterios de riesgo	88
5.1.3. Pacientes derivados y asesorados.....	89
5.1.4. Realización de test genético	91
5.1.5. Manejo de pacientes en riesgo	92
5.2. Objetivos secundarios	93
5.2.1. Evolución de la derivación en ambos periodos	93
5.2.2. Análisis de tiempos de derivación/ fin de asesoramiento	94
5.2.3. Análisis de pacientes diagnosticados en el primer periodo, pero derivados a la UCHF durante el segundo periodo	95
5.2.4. Pacientes derivados sin cumplimiento de criterios a priori.....	95
5.2.5. Análisis de pacientes en riesgo (BRCA1/2 vs BRCAX).....	96
5.2.6. Análisis de minimización de costes mediante el empleo de plataformas de secuenciación masiva	100
5.3. Limitaciones del estudio y perspectivas futuras	102

6. CONCLUSIONES	106
Bibliografía	108
Índice analítico	127
Anexo I - Criterios para la valoración del riesgo/indicación de tests genéticos en el Síndrome de Cáncer de mama-ovario hereditario según guías clínicas CAM 2005	128
Anexo II - Criterios para la realización de test genético en el Síndrome de Cáncer de mama-ovario hereditario según guías clínicas SEOM 2015	129
Anexo III - Criterios para derivación a unidades de consejo genético en el Síndrome de Cáncer de mama-ovario hereditario según guías clínicas ESMO 2011	130
Anexo IV - Criterios de derivación/test genético en el Síndrome de Cáncer de mama-ovario hereditario según guías clínicas NCCN 2016.....	131
Anexo V - Publicaciones y trabajos relacionados con la Tesis Doctoral.....	132

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS Y TABLAS

- Figuras

Figura 1 - Letalidad sintética en función del estatus de BRCA y de inhibición de PARP	30
Figura 2 - Circuito UCHF-Gineoncología	38
Figura 3 - Diagrama de flujo	52
Figura 4 - Diagrama de flujo de pacientes incluidas en el análisis económico	79
Figura 5 - Ecuación desarrollada para la realización del estudio económico teórico	81

- Gráficos

Gráfico 1 - Genes de susceptibilidad al cáncer de mama	4
Gráfico 2 - Distribución por edad.....	53
Gráfico 3 - Distribución por historia familiar.....	54
Gráfico 4 - Pacientes analizables	55
Gráfico 5 - Análisis de los pacientes derivados	57
Gráfico 6 - Evolución de la derivación de pacientes por año (primer periodo)	58
Gráfico 7 - Evolución de la derivación de pacientes por año (segundo periodo)	59
Gráfico 8 - Antecedente de número de hijos en pacientes de riesgo	61
Gráfico 9 - Subtipo histológico de cáncer de mama en pacientes de riesgo ...	62
Gráfico 10 - Fenotipo inmunohistoquímico de cáncer de mama en pacientes de riesgo	62
Gráfico 11 - Antecedentes de tumor en pacientes de riesgo.....	64
Gráfico 12 - Desarrollo posterior de otros tumores en pacientes de riesgo.....	65
Gráfico 13 - Tiempo desde el diagnóstico a la derivación (meses)	66
Gráfico 14 - Tiempo desde la primera consulta hasta el final del asesoramiento (meses)	66
Gráfico 15 - Tiempos de espera en intervalos de 6 meses	82

- **Tablas**

Tabla 1 - Genes de alta penetrancia asociados al cáncer de mama hereditario	7
Tabla 2 - Genes de moderada penetrancia asociados al cáncer de mama hereditario	9
Tabla 3 - Variables recogidas en un primer tiempo.....	45
Tabla 4 - Variables recogidas en un segundo tiempo	47
Tabla 5 - Antecedentes familiares de Cáncer de mama	54
Tabla 6 - Antecedentes familiares de Cáncer de ovario	55
Tabla 7 - Cumplimiento de criterios CAM 2005.....	56
Tabla 8 - Estadio tumoral al diagnóstico en pacientes de riesgo	63
Tabla 9 - Solicitud de test genético en pacientes de ambos periodos	67
Tabla 10 - Resultado del test genético en pacientes de ambos periodos	68
Tabla 11 - Descripción de las mutaciones patogénicas en genes BRCA	69
Tabla 12 - Edad al diagnóstico en BRCA1/2 vs. BRCAX.....	70
Tabla 13 - Antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario en BRCA1/2 vs. BRCAX	71
Tabla 14 - Fenotipo inmunohistoquímico de cáncer de mama en BRCA1/2 vs. BRCAX.....	72
Tabla 15 - Distribución por edad en los pacientes con mutación y cáncer de mama triple negativo	73
Tabla 16 - Estadio tumoral al diagnóstico en BRCA1/2 vs. BRCAX	74
Tabla 17 - Criterios de riesgo de CAM 2005 en pacientes con mutación en BRCA	75
Tabla 18 - Criterios de riesgo de SEOM 2015 en pacientes con mutación en BRCA	76
Tabla 19 - Derivación a Ginecología en pacientes con diagnóstico de mutación	76
Tabla 20 - Realización de cirugías preventivas en pacientes con mutación en BRCA	77
Tabla 21 - Derivación a Psico-oncología en pacientes con diagnóstico de mutación.....	78

Tabla 22 - Precios públicos en euros del seguimiento de alto riesgo y del análisis de genes BRCA1/2.....	80
Tabla 23 - Coste anual del seguimiento de alto riesgo	80
Tabla 24 - Adherencia al seguimiento durante el tiempo de espera	83

RESUMEN

- **Justificación, Hipótesis y Objetivos**

La identificación de pacientes con cáncer de mama y riesgo genético ha demostrado un impacto en la disminución de la mortalidad por cáncer de mama y en la prevención de tumores metacrónicos. Por este motivo, las guías internacionales recomiendan que esta identificación se lleve a cabo en el contexto de un adecuado asesoramiento que permita a cada paciente y su familia establecer las medidas más adecuadas de diagnóstico, seguimiento o tratamiento en función de su carga genética.

El objetivo principal de este trabajo es confirmar la hipótesis de que la sistematización de la atención de pacientes con cáncer de mama y criterios de riesgo en nuestra Institución a través de la implementación de una Unidad de Cáncer Heredofamiliar (UCHF) ha supuesto una mejora en la detección, derivación y manejo de pacientes con cáncer de mama y riesgo genético. Como objetivo secundario se realizó un análisis de las características de los pacientes portadores de mutación en comparación con los no mutados y se desarrolló un análisis de minimización de costes mediante el empleo de plataformas de secuenciación masiva.

- **Material y Métodos**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en dos cohortes de pacientes diagnosticados de cáncer de mama antes de la creación de la UCHF (primer periodo: 2007-2010) y después de la creación de la misma (segundo periodo: 2010-2013). Se comparó en ambos periodos el registro de historia familiar de cáncer de mama y ovario, la detección de pacientes con criterios de riesgo genético de la CAM 2005 (“Comunidad Autónoma de Madrid 2005”), la derivación al Servicio de Genética y la UCHF, y el manejo de los pacientes con hallazgo de mutación patogénica en BRCA1/2.

Para el análisis de costes, se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer que cumplieron criterios de riesgo (CAM 2005/SEOM 2015 “Sociedad Española de Oncología Médica 2015”) para realización de estudio genético de BRCA 1/2 entre septiembre de 2010 y mayo de 2016. Se realizó una comparación entre la

media del coste del test por la vía clásica con el seguimiento de las pacientes en espera de los resultados, y el coste del test mediante plataformas de secuenciación masiva.

Las asociaciones entre variables cualitativas se analizaron con las pruebas de Ji-cuadrado de Pearson o Test exacto de Fisher y las asociaciones entre variables cuantitativas con el test T-student. Se seleccionó un intervalo de confianza del 95% para los contrastes de hipótesis. Se consideraron asociaciones estadísticamente significativas cuando la p bilateral fue menor de 0.05. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico Stata/IC 13.0.

- **Resultados**

Un total de 893 pacientes del primer periodo (99.10% mujeres) y 902 del segundo (99.00% mujeres) cumplieron criterios de inclusión. La media de edad al diagnóstico fue 57.57 años en el primer periodo y 57.84 años en el segundo ($p= 0.6609$). 142 pacientes (15.90%) vs. 70 (7.76%) fueron no analizables por falta de información en la historia clínica para establecer el riesgo genético ($p<0.001$). Entre los pacientes evaluables, 194 (25.83%) vs. 223 (26.80%) cumplieron uno o más criterios de riesgo ($p= 0.648$). El registro de historia familiar fue del 92.39% en el primer periodo frente al 97.78% en el segundo ($p<0.001$). El porcentaje de derivaciones fue del 26.29% vs. 52.02% ($p <0.0001$). Además, 56 pacientes en riesgo del primer periodo que no habían sido derivados para recibir asesoramiento, fueron derivados a la UCHF en el segundo periodo. Se diagnosticaron un total de 8 mutaciones patogénicas en BRCA en los pacientes valorados en el primer periodo y 17 en los valorados en la UCHF en el segundo periodo, y la realización de cirugías profilácticas en pacientes portadores se incrementó de manera significativa en el segundo periodo (25.00% vs. 76.47%, $p =0.0280$).

El 84.62% de las pacientes con mutación en BRCA1 y el 91.67% de las BRCA2 fueron diagnosticadas por debajo de los 50 años ($p=1.000$). El 76.9% de las portadoras de mutación en BRCA1 y el 100% de las BRCA2 tuvieron uno o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama, en comparación con el 59% de los no mutados (p BRCA1 vs. BRCA2 = 0.515; p

BRCA2 vs. BRCAX = 0.009). La historia familiar de cáncer de ovario fue significativamente mayor en las portadoras de mutación en BRCA1 (38.46% presentaron uno o más antecedentes familiares de primer/segundo grado), en comparación con las portadoras de mutación en BRCA2 (8.33%) o los no mutados (8.66%), (p BRCA1 vs. BRCAX = 0.001; p BRCA2 vs. BRCAX = 1.000). En relación al fenotipo inmunohistoquímico, el 69.23% de las BRCA1 se diagnosticaron de cáncer de mama triple-negativo y el 83.33% de las BRCA2 de tumores luminales (receptores hormonales positivos-HER2 negativo).

Finalmente, la media del coste real del método tradicional teniendo en cuenta el intervalo de espera de las pacientes incluidas y la proporción de mutaciones patogénicas encontradas fue de 1192.08 euros por paciente, frente a 1081.89 euros del test de secuenciación masiva (t -test= 2.440, p = 0.016).

- **Conclusiones**

La creación de la Unidad de Cáncer Heredofamiliar incrementó de manera significativa la tasa de recogida de historia familiar, el porcentaje de derivación de pacientes con cumplimiento de criterios de riesgo y la realización de cirugías profilácticas en pacientes portadoras de mutación en BRCA. El cáncer de mama triple negativo predominó en las portadoras de mutación en BRCA1 y los tumores luminales en las portadoras de mutación en BRCA2. La realización de test genéticos de última generación que permitan disponer del resultado de forma precoz podría suponer un potencial ahorro económico frente al test tradicional.

ABSTRACT

- **Background and Objectives**

The identification of patients with breast cancer and genetic risk has proved to have a positive impact in reducing the mortality for breast cancer and the prevention of second tumors. Therefore, the international guidelines recommend that this identification should be performed in the context of an adequate genetic counseling.

Main objective of this work was to explore the hypothesis that the creation of a Heredofamilial Cancer Unit (HFCU) in our Institution had improved the rates of detection, referrals and proper preventive management of patients with breast cancer and genetic risk.

As secondary objectives, we described the characteristics of BRCA-mutation carriers and also performed an analysis of the costs of traditional tests compared to the massive-parallel sequencing platforms.

- **Material and Methods**

We retrospectively compared family history record, detection of high-risk patients according to CAM 2005 criteria (“Comunidad Autónoma de Madrid 2005”), referral of patients with high risk to genetic counseling and characteristics and management of BRCA- mutated patients. We describe these items in two cohorts of breast cancer patients diagnosed before (first period: 2007-2010) and after (second period: 2010-2013) the creation of the HFCU.

For cost analysis, we included patients diagnosed with cancer and any of the CAM 2005/SEOM 2015 (“Spanish Society of Medical Oncology 2015”) risk-criteria, who had testing for the BRCA genes between September 2010 and May 2016. We compared the mean cost of the classical test plus the high-risk follow-up and the cost of the test with massive-parallel sequencing platforms.

Associations were performed for qualitative variables based on Pearson’s Chi square test or Fisher’s exact test if necessary, and using T- test for quantitative variables. A 95% confidence interval was chosen. All statistical tests were two-

sided, and differences were considered significant at a level of $p < 0.05$. Data analyses were performed using Stata/ IC 13.0.

- Results

A total of 893 patients (99.10% women) diagnosed in the first period and 902 (99.00% women) diagnosed in the second period met inclusion criteria. Mean age at diagnosis was 57.57 years in the first period and 57.84 years in the second period ($p = 0.6609$). 142 patients (15.90%) vs. 70 (7.76%) were not candidates for an adequate analysis due to the lack of complete information to establish the genetic risk ($p < 0.001$). Among evaluable patients, 194 (25.83%) vs. 223 (26.80%) had one or more risk criteria ($p = 0.648$). Family history was recorded in 92.39% of the patients in the first period vs. 97.78% in the second period ($p < 0.001$). The percentage of referrals among high-risk patients was 26.29% in the first period vs. 52.02% in the second ($p < 0.0001$). Moreover, 56 additional high-risk patients diagnosed during the first period and not referred for genetic counseling were referred to the HFCU during the second period. Eight BRCA1/2 pathogenic mutations were detected among patients referred in the first period and 17 among those referred to the HFCU during the second period. The rate of preventive surgeries in patients with a BRCA mutation significantly increased in the second period (25.00% vs. 76.47%, $p = 0.0280$).

84.62% of the BRCA1- mutation carriers and 91.67% of the BRCA2-mutation carriers were diagnosed at an age younger than 50 years ($p = 1.000$). In terms of family history, 76.9% of BRCA1 vs. 100% of BRCA2 had one or more first or second-degree relatives with breast cancer, compared to 59% in non-carriers (p BRCA1 vs. BRCA2 = 0.515; p BRCA2 vs. BRCA2 = 0.009). Family history of ovarian cancer was significantly higher in BRCA1-carriers (38.46% one or more first/second degree relative) compared to BRCA2-carriers (8.33%) and non-carriers (8.66%) (p BRCA1 vs. BRCA2 = 0.001; p BRCA2 vs. BRCA2 = 1.000). According to the immunohistochemical phenotype, 69.23% of BRCA1-positive patients were diagnosed with triple-negative breast cancer whereas the 83.33% of BRCA2-positive had luminal tumors (hormone receptor positive-HER2 negative).

Finally, the mean cost of the traditional test was 1192.08 euros per patient taking into consideration the waiting time for results of genetic test and the proportion of pathogenic mutations detected, compared to 1081.89 euros of the massive-parallel sequencing platform test (t-test= 2.440, p=0.016).

- **Conclusions**

The creation of the Heredofamilial Cancer Unit significantly increased the rates of family history record, the percentage of referral among high-risk patients and the preventive surgeries in patients with a BRCA mutation. Triple-negative breast cancer predominated among BRCA1-mutation carriers and luminal tumors among BRCA2. The implementation of next-generation sequencing tests could lead to potential savings for the Public Health System compared to classical tests.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA MAGNITUD DEL CÁNCER DE MAMA

1.1.1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD

El cáncer de mama constituye el tumor más prevalente en las mujeres occidentales, representando entre un 20-30% de las neoplasias femeninas y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres en España. Se diagnosticaron en torno a 1 676 000 nuevos casos en el mundo en el año 2012 con una mayor incidencia en Europa Occidental y Norteamérica (>80 casos/100 000 mujeres/año). En España se diagnostican en torno a 27 000 nuevos casos al año y en torno a 6000 mujeres fallecen a consecuencia de este tumor [1,2]. Desde la década de los 90 se ha observado un descenso progresivo de la mortalidad por cáncer de mama gracias a los programas de diagnóstico precoz y a la mayor eficacia de los tratamientos administrados [3].

1.1.2. FACTORES DE RIESGO

Se han descrito numerosos factores que aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer de mama [4]: la edad avanzada, el aumento de tiempo de exposición a los estrógenos endógenos, como la menarquia precoz o la menopausia tardía [5], la nuliparidad, la edad avanzada del primer embarazo, el empleo de terapia hormonal sustitutiva en la menopausia [6] y factores ambientales y relacionados con la dieta [7]. También se ha relacionado con los cambios benignos mamarios, como la hiperplasia lobulillar atípica o hiperplasia ductal atípica [8] y con exposición temprana a radiaciones ionizantes, como el caso de las supervivientes de Linfomas de Hodgkin tratadas con radiación sobre mediastino [9].

Se ha estimado que aproximadamente un 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen ningún factor de riesgo asociado más allá de la edad avanzada y el sexo femenino.

La existencia de historia familiar de cáncer de mama, y sobre todo las mutaciones germinales en genes BRCA1 y BRCA2 (responsables del síndrome

de cáncer de mama-ovario hereditario) están asociadas con un incremento del riesgo de cáncer de mama de hasta el 50-85% [10,11].

1.1.3. CLASIFICACIÓN

El cáncer de mama se ha dividido clásicamente en tres tipos en función de la influencia que tuviera la genética en su desarrollo: el cáncer de mama esporádico, que constituye en torno al 70-75% de los cánceres de mama, en el cual no se puede demostrar una agregación familiar o un gen causante en su desarrollo; el cáncer de mama familiar, en torno al 15-25%, en el cual existe agregación familiar sin poder identificar mutación en un gen relacionado, y el cáncer de mama hereditario, que representa en torno al 5-10%, en el cual sí se identifica una mutación genética implicada en su desarrollo [12].

Es importante señalar que en más de la mitad de los cánceres de mama con agregación familiar no se identifica una mutación genética [13]. La susceptibilidad al cáncer de mama en este grupo podría deberse a genes de alta penetrancia que aún no han sido identificados, o bien a susceptibilidad poligénica. Además, la mayoría de mujeres con cáncer de mama esporádico no tienen mutaciones hereditarias, pero podrían ser portadores de variantes genéticas de baja penetrancia. La presencia de múltiples variantes en el mismo individuo podría predisponer al cáncer de mama, independientemente de la historia familiar [13].

1.2. CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

1.2.1. RECUERDO HISTÓRICO

La primera descripción de una familia con cáncer de mama hereditario fue publicada en 1866 por el cirujano francés Paul Broca [14]. Broca detectó las causas de fallecimiento de 38 miembros de la familia de su mujer a lo largo de 5 generaciones. Diez de las 24 mujeres de la familia murieron de cáncer de mama.

A principios de 1970, Lynch et al. de la Universidad de Creighton (Omaha, Nebraska), proporcionaron la primera evidencia de herencia autosómica dominante en mujeres con predisposición a cáncer de mama y ovario [15,16].

En 1990, Hall et al. identificaron la relación del cáncer de mama de inicio precoz con el cromosoma 17q21 [17]. Un año después, Narod et al. demostraron la relación del cromosoma 17q21-q23 con el cáncer de mama y ovario en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario [18].

1.2.2. GENES DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER DE MAMA

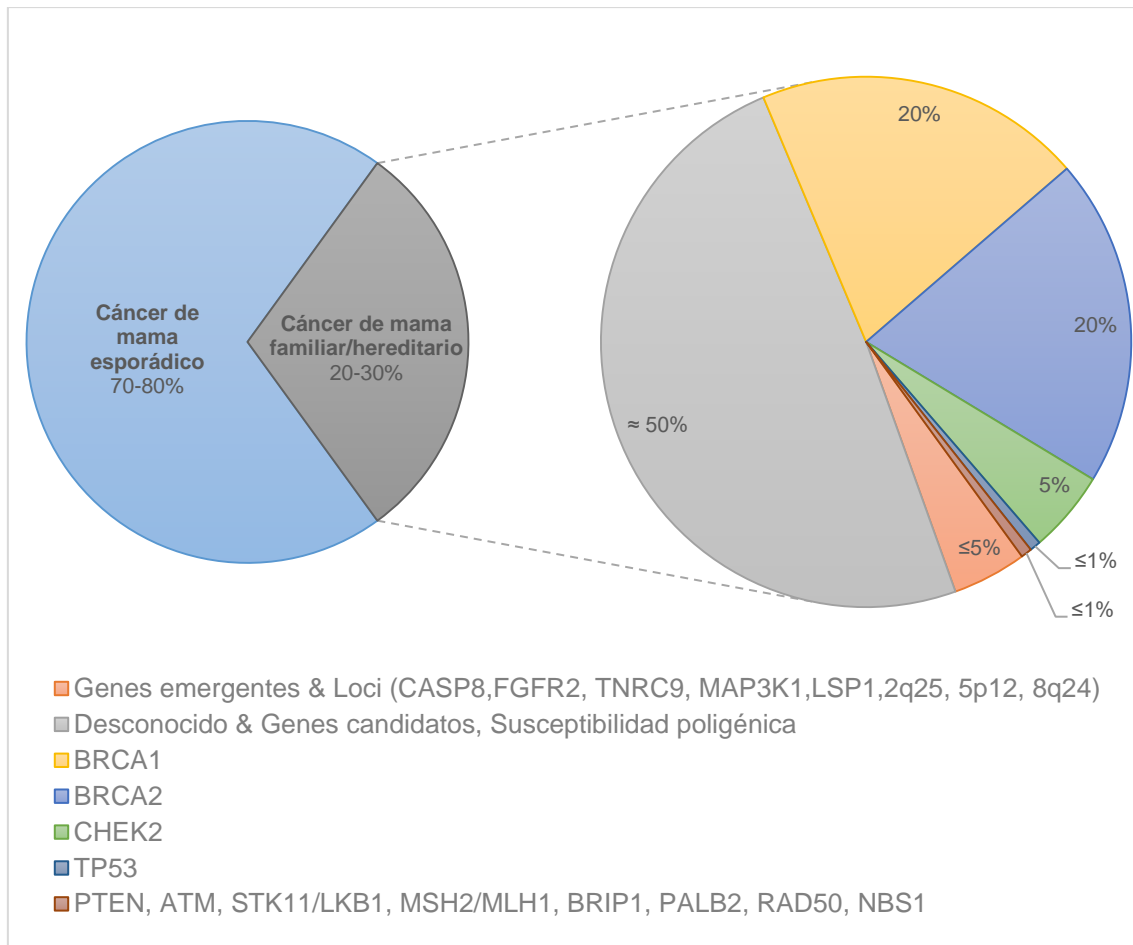


Gráfico 1 - Genes de susceptibilidad al cáncer de mama

(Adaptada de Olapade O, et al. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. Clin Cancer Res 2008; 14(24): Fig1)

El cáncer de mama hereditario y familiar representa en torno al 20-30% de todos los cánceres de mama (**Gráfico 1**). BRCA1 y BRCA2 son los dos genes de alta penetrancia asociados al síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, de herencia autosómica dominante, pero explican menos del 10% de todos los casos de cáncer de mama.

Las mutaciones en CHEK2 contribuyen a una fracción sustancial de los casos de cáncer de mama hereditario. Los portadores de mutación germinal en TP53 desarrollan el Síndrome de Li-Fraumeni y son susceptibles de presentar cáncer de mama a edad temprana, pero estas mutaciones constituyen menos del 1% de los casos de cáncer de mama. Mutaciones en otros genes como PTEN, ATM y STK11/LKB1 son también causas raras de cáncer de mama hereditario [13].

1.2.3. GENES DE ALTA PENETRANCIA

- **BRCA 1 y BRCA2: Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario**

Los genes más conocidos implicados en el cáncer de mama hereditario son BRCA1 (localizado en el cromosoma 17q21) y BRCA2 (localizado en el cromosoma 13q12-13). Estos genes constituyen elementos cruciales en la recombinación homóloga durante las fases S y G2 del ciclo celular [19]. BRCA1 interacciona con un gran número de genes y estará implicado en la reparación de la rotura de la doble hélice, en la activación del “checkpoint” del ciclo celular, que permite a las células reparar el daño celular antes de progresar a mitosis y en la activación de la respuesta al daño del ADN [20,21]. BRCA2 está implicado en el mantenimiento de la estabilidad genómica y en la reparación de la rotura de la doble hélice de ADN [22,23]. Por tanto, mutaciones germinales en estos genes predisponen al cáncer de mama/ovario hereditario, ya que generan una acumulación de errores que no pueden ser adecuadamente reparados, lo que conllevará mutaciones en otros genes que contribuirán al desarrollo de la carcinogénesis [24].

La frecuencia de mutación en la población general es de aproximadamente 1 en 400, pero la prevalencia varía de forma significativa en función de la etnia debido a la presencia mutaciones fundadoras (“founder mutations”). Las mutaciones fundadoras son aquellas mutaciones genéticas observadas con alta frecuencia en un grupo que es o ha estado geográficamente o culturalmente aislado, en el cual uno o varios ancestros fue portador de una mutación genética que se ha transmitido a las siguientes generaciones. Por este motivo, la prevalencia de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en descendientes de judíos Ashkenazi es de 1 en 40 individuos.

Además, los individuos portadores de mutación en BRCA1 y BRCA2 presentarán un aumento de riesgo de desarrollar otros tumores, como el cáncer de páncreas (riesgo relativo [RR] 2.26 y 3.51 respectivamente), y cáncer de próstata (riesgo 20 veces mayor, sobre todo en varones menores de 65 años y con mutación en BRCA2).

La penetrancia genética se define como la proporción de individuos de una población que expresan el fenotipo patológico, entre todos los que presentan un genotipo portador de un alelo mutado. Cuando esta proporción es inferior al 100%, se considera que el genotipo patológico tiene una penetrancia incompleta. De este modo, las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 pueden ser muy penetrantes, aunque la probabilidad de desarrollar cáncer en pacientes portadores puede ser muy variable, incluso dentro de familias con la misma mutación. En un estudio desarrollado en Reino Unido, la penetrancia de cáncer de mama a la edad de 80 años para las portadoras de mutación en BRCA1 fue del 48% y del 74% para las portadoras de mutación en BRCA2. La penetrancia de cáncer de ovario combinada para ambas mutaciones fue del 22% [25]. Chen y Parmigiani publicaron en el año 2007 un meta-análisis sobre la penetrancia de BRCA1 y BRCA2. Se estimó que el riesgo acumulado a los 70 años de desarrollar cáncer de mama en las portadoras de mutación en BRCA1 fue del 57% (IC95% 47-66) y del 40% (IC95% 35-46) de desarrollar cáncer de ovario. En el caso de mutación en el gen BRCA2, el riesgo de desarrollar cáncer de mama fue de 49% (IC95% 40-57) y de presentar cáncer de ovario del 18% (IC95% 13-23) [26].

- **Otros genes de alta penetrancia**

Además de BRCA1 y BRCA2, mutaciones en otros genes de alta penetrancia darán lugar al desarrollo de síndromes genéticos de herencia autosómica dominante y a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama (**Tabla 1**).

El Síndrome de Li-Fraumeni es un síndrome genético raro, de herencia autosómica dominante, causado por la mutación en TP53 (17p13.1) [27]. Está implicado en aproximadamente un 1% de todos los casos de cáncer de mama hereditario [28,29].

El Síndrome de Cowden es una enfermedad autosómica dominante, causada por mutaciones germinales en el gen PTEN que está relacionado con la regulación de la vía PI3K/Akt, y en diversos procesos relacionados con la supervivencia celular y la apoptosis [30]. Mutaciones en este gen también son responsables del desarrollo de otra serie de síndromes genéticos, como el Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la enfermedad de Lhermitte-Duclos, y el síndrome Proteus-like [31]. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres con Síndrome de Cowden es del 25-50% con una media de edad al diagnóstico entre 38 y 50 años [32].

Gen	Síndrome autosómico dominante	Tumores asociados en heterocigosis	Riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación
Genes de alta penetrancia			
BRCA1	Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario	Cáncer de mama, cáncer de ovario/trompa de Falopio/primario peritoneal	50-85%
BRCA2	Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario	Cáncer de mama, cáncer de ovario/trompa de Falopio/primario peritoneal. Cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de próstata (Homocigotos: Anemia de Fanconi)	50-85%
TP53	Síndrome de Li-Fraumeni	Cáncer de mama en premenopausas, sarcoma, leucemia aguda, tumor cerebral, carcinoma adrenal, cáncer de pulmón	50-90%
PTEN	Síndrome de Cowden	Cáncer de mama, carcinoma de tiroides, cáncer de endometrio, carcinoma de células renales, melanoma. Tumores benignos: hamartomas	25-50%
CDH1	Síndrome de Cáncer Gástrico Hereditario	Cáncer gástrico difuso, carcinoma lobulillar de mama	39-52%
STK11	Síndrome de Peutz Jeghers	Cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, tumores de ovario no epiteliales	45-50%

Tabla 1 - Genes de alta penetrancia asociados al cáncer de mama hereditario

El Síndrome de cáncer gástrico hereditario está causado por mutaciones germinales en CDH1 (E-cadherina), molécula de adhesión que se expresa en

las células epiteliales [33]. Se ha reportado un riesgo acumulativo de cáncer de mama del 39-52% en mujeres portadoras de esta mutación [34].

El Síndrome de Peutz-Jeghers es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones germinales en STK11 (serín-treonina quinasa), gen supresor tumoral importante en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. El riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con este síndrome se estima en torno al 8% a la edad de 40 años y del 45% a los 70 años [35].

1.2.4. GENES DE MODERADA PENETRANCIA

Además de los genes de alta penetrancia, se han descrito otros genes relacionados con el desarrollo de cáncer de mama hereditario (**Tabla 2**).

El gen CHEK2 (checkpoint kinase 2) codifica una serín-treonín quinasa reguladora del “checkpoint” del ciclo celular, que se activa en respuesta al daño producido en el ADN. Mutaciones en este gen están asociadas con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama bilateral y también cáncer de mama en el varón. Algunas mutaciones en este gen (c.470T > C y c1100delC), se han descrito fundamentalmente en cohortes del norte de Europa [36,37]. El gen ATM (ataxia-telangiectasia mutated) codifica a una proteína perteneciente a la familia de PI3/PI4 quinastas, con un papel central en la reparación del ADN. Individuos heterocigotos para la mutación presentan un riesgo entre 2 y 5 veces mayor a la población general de desarrollar cáncer de mama y los homocigotos desarrollarán la enfermedad Ataxia Telangiectasia [38-41].

Otros genes están implicados en la reparación del ADN en el proceso de la recombinación homóloga interaccionando con BRCA1 y BRCA2. Destacan, entre otros, BARD1, BRIP1, RAD51 (RAD51C implicado en aumento de riesgo de cáncer de ovario) y PALB2 [42,45] (**Tabla 2**). Mención especial merece el gen PALB2 (Partner And Localizer of BRCA2). Se trata de una proteína que interacciona con BRCA2. La pérdida de función en los dos alelos causa la Anemia de Fanconi, mientras que la pérdida de función de un alelo está asociada con un incremento del riesgo de cáncer de mama y páncreas [43]. Antoniou et al. publicaron en el año 2014 un estudio en 362 miembros de 154 familias con mutaciones en PALB2. El riesgo acumulado de cáncer de mama

fue de 14% (IC95% 9-20) a los 50 años y del 35% (26-46) a los 70 años. El riesgo de cáncer de mama en portadoras a los 70 años variaba del 33% en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama a 58% en mujeres con 2 o más familiares de primer grado con cáncer de mama a los 50 años. De esta forma, se postula que mutaciones en PALB2 podrían considerarse de alta penetrancia y, por tanto, llevar a cabo su determinación en mujeres con criterios de riesgo genético [46].

Gen	Síndrome autosómico dominante	Tumores asociados en heterocigosis	Riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación
Genes de moderada penetrancia			
PALB2	Cáncer de mama familiar	Similar a mutación en BRCA2 (Homocigotos: Anemia de Fanconi)	35-58%
CHEK2	Cáncer de mama familiar	Cáncer de mama bilateral, cáncer de mama en el varón	20-40% (c.1100delC)
ATM	Cáncer de mama familiar	Cáncer de mama (Homocigotos: Ataxia telangiectasia)	20%
BARD1	Cáncer de mama familiar	Cáncer de mama, especialmente el subtipo triple negativo	Indeterminado
BRIP1	Cáncer de mama familiar	Cáncer de mama (Homocigotos: Anemia de Fanconi)	20%
RAD51C	Cáncer de mama-ovario familiar	Cáncer de mama y cáncer de ovario (Homocigotos: Anemia de Fanconi)	Indeterminado

Tabla 2 - Genes de moderada penetrancia asociados al cáncer de mama hereditario

1.2.5. GENES DE BAJA PENETRANCIA

- SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)

Los “Genome- wide association studies” (GWAS) han llevado al descubrimiento de múltiples variantes de bajo riesgo (polimorfismos de nucleótidos simples: SNPs) asociados con un aumento de riesgo de cáncer de mama [47], muchos de ellos asociados al cáncer de mama con expresión de receptores de estrógenos (RE), aunque también se han identificado en relación con otros subtipos histológicos [48,49]. En los últimos años, se han identificado nuevas variantes de riesgo en un estudio dirigido por el Breast Cancer Association Consortium (BCAC) como parte del Collaborative Oncological Gene-

Environment Study (COGS). Se genotiparon SNPs en aproximadamente 40 000 casos de cáncer de mama y 40 000 controles. Se produjo un incremento sustancial del número de SNPs asociadas al cáncer de mama de 27 a más de 70 y además se identificaron variantes adicionales específicas en cáncer de mama con RE negativos [50-52]. Recientemente se han realizado nuevos análisis en más de 120 000 individuos identificando 15 nuevos SNPs relacionados con aumento de riesgo de cáncer de mama [53].

El riesgo que confieren las SNPs “per se” no es útil para predecir el riesgo individual. Sin embargo, el efecto combinado de varias SNPs podría proporcionar un grado de discriminación adecuado que resultara útil en programas de detección precoz y prevención [54].

1.3. ESTRUCTURA DE LAS UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO ONCOLÓGICO

1.3.1. EL ARTE DEL CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER

El consejo genético oncológico es una práctica médica interdisciplinaria (implica especialistas en oncología médica, genética, ginecología, gastroenterología, pediatría, radiología, cirugía general, cirugía plástica, biología, bioinformática, psicología...), y precisa de un arsenal creciente de herramientas genéticas y genómicas para identificar individuos y familias en riesgo de cáncer hereditario. La identificación de factores de riesgo hereditario de cáncer en un individuo o su familia es un proceso complejo, que implica diversos factores psicosociales y consideraciones éticas. Por tanto, se trata de una práctica clínica que requiere conocimientos de genética, oncología y estrategias para dar consejos tanto a pacientes como a sus familias y requiere más tiempo que la mayoría de consultas en otros servicios clínicos [55, 56].

Aunque los síndromes de cáncer hereditario constituyen una pequeña parte de todos los diagnósticos oncológicos, la identificación de estos pacientes y la realización de un adecuado asesoramiento en estos casos es de vital importancia, debido a que existen estrategias eficientes para la prevención primaria y secundaria de estos tumores que pueden proporcionar años de vida

ganados en los miembros de la familia en comparación con los individuos con tumores esporádicos, dada la edad más joven al diagnóstico en estos casos.

La baja prevalencia de algunos síndromes de cáncer hereditario, asociado a la complejidad de organización de las Unidades de Consejo Genético (UCG) hace que estas unidades formen parte de hospitales secundarios y terciarios donde especialistas y médicos de atención primaria puedan derivar a sus pacientes y familias para recibir un adecuado asesoramiento.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), desde su sección de cáncer hereditario, ha revisado los requerimientos para que las UCG proporcionen un mínimo de estándar de calidad que pueda estar disponible para todos los ciudadanos de nuestro país [57].

1.3.2. FUNCIONES ESPECÍFICAS DE LAS UCG

- Recopilación de la historia familiar

En contraposición a la mayoría de las prácticas médicas que se centran fundamentalmente en el individuo, la evaluación del riesgo genético implica tener presente la historia familiar [58]. La obtención de una completa y adecuada historia familiar es la piedra angular del consejo genético, de la prevención del cáncer, y de la promoción de la salud. De esta manera, los pacientes con historia familiar sugestiva de cáncer hereditario podrán ser derivados a consultas de Consejo Genético para recibir un adecuado asesoramiento. Además, el árbol familiar nos puede dar una información visual rápida de la estructura familiar y detectar posibles familias no informativas. Es importante tener una nomenclatura sistematizada para facilitar la comunicación entre los clínicos y evitar errores de interpretación [59].

- Evaluación de los factores psico-sociales

Será importante tener presente la historia social y psico-social del individuo, así como evaluar la comunicación y dinámica familiar, las experiencias y percepción del cáncer (personal, familiar) y las creencias religiosas y culturales (en relación con la salud, la enfermedad, los aspectos genéticos).

- **Evaluación e interpretación de la historia familiar y personal para establecer un diagnóstico diferencial**

Una vez que tenemos construido el árbol familiar debemos realizar un correcto diagnóstico diferencial de los distintos síndromes genéticos, identificando distintos patrones asociados al cáncer hereditario, características del tumor y familias no informativas.

- **Establecimiento de la probabilidad de mutación y riesgos empíricos**

Existen diversos modelos que proporcionan una estimación de la probabilidad de presentar una mutación en BRCA1/2 basados en datos clínicos poblacionales:

El modelo de Gail [60] es un modelo estadístico que calcula el riesgo absoluto de una mujer de desarrollar cáncer de mama en base a criterios como la edad y el número de antecedentes familiares de cáncer de mama, que se ha tomado como referencia en los estudios de quimioprevención que explicaremos posteriormente. No obstante, este modelo no considera probabilidad de mutación en línea germinal.

El modelo de Couch [61], actualizado a Penn 2, emplea regresión logística para determinar la probabilidad de encontrar una mutación en BRCA1/2 en un individuo o en su familia. Tiene más potencia porque incluye familiares de tercer grado y otros tumores asociados a BRCA, como páncreas, próstata y cáncer de mama en el varón.

El modelo BRCAPRO [62] es un modelo bayesiano, basado en la historia familiar, que estima la probabilidad de mutación en BRCA1/2 y el riesgo de cáncer de mama. Incluye información sobre resultados de test genéticos, presencia de ooforectomía, estatus de receptores hormonales y citoqueratinas. Los marcadores de tumores triple negativo o el fenotipo basal son predictores de BRCA1 positivo.

Finalmente, el modelo BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) [63] es un modelo general de susceptibilidad de cáncer de mama que proporciona estimaciones del riesgo de cáncer y probabilidad de mutación en mujeres con historia familiar de cáncer de

mama/ovario. El riesgo estimado tiene en cuenta la naturaleza poligénica del cáncer de mama hereditario (otros genes distintos a BRCA), otros tumores asociados a mutación en BRCA1/2 y modificadores que puedan afectar la penetrancia.

El uso de modelos de probabilidad de mutación es importante por múltiples razones [55]:

- Poder calcular la probabilidad de mutación puede ayudar al clínico a determinar quién debe realizarse un test genético
- Puede proporcionar evidencia que apoye la realización del test genético
- Por razones psicosociales: puede generar expectativas más reales de la posibilidad de un resultado positivo

Sin embargo, la decisión de realizar un test genético debe estar basada en el juicio clínico y la necesidad médica, y nunca en modelos de probabilidad aislados, ya que en algunos casos pueden infraestimar el riesgo, como por ejemplo cuando existe una historia familiar limitada [64]. Por tanto, la probabilidad que predice un modelo debe interpretarse en el contexto de la historia global personal y familiar del paciente.

- **Desarrollo de estrategias de test genéticos**

Será fundamental identificar el mejor individuo para la realización del test genético.

Ante la sospecha de síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, el probando ideal deberá reunir los siguientes criterios [65]:

1. Diagnóstico de cáncer de mama u ovario
2. En el caso de haber varios miembros afectados vivos, daremos prioridad para iniciar el estudio a:
 - Un varón diagnosticado de cáncer de mama
 - Mujer diagnosticada de cáncer de mama y ovario
 - Mujer diagnosticada de cáncer de ovario
 - Mujer diagnosticada a la edad más joven

- Mujer diagnosticada de cáncer de mama bilateral
- Mujer diagnosticada de cáncer de mama menor de 50 años y con histología de cáncer de mama triple negativo

Por tanto, será importante priorizar el orden del test en el caso de que existan varios individuos candidatos y hacer entender los métodos de realización del test (técnicas, limitaciones, sensibilidad y especificidad).

- **Facilitación de Consentimiento Informado cuando se propone un test genético**

Será importante describir el proceso del test genético y las potenciales consecuencias del test. Además, debemos informar sobre los tipos de resultados que se pueden derivar de los mismos: positivos, indeterminados o no informativos y no concluyentes, y evaluar los factores psicológicos, culturales, comunicativos y éticos: ansiedad del paciente, coacciones, consejo en población vulnerable (niños).

Es importante tener en cuenta que un adecuado asesoramiento puede disminuir los síntomas de ansiedad y depresión del paciente, ya que ajustan la percepción del riesgo y ofrecen un seguimiento a los portadores [66].

- **Discusión e interpretación de los resultados del test genético [56]**

Los posibles resultados derivados de la realización de un test genético se enumeran a continuación:

Resultado positivo:

Identificación de una mutación claramente patogénica (aquellas que implican la aparición de un codón prematuro de terminación de la proteína, variantes de cambio de sentido o deleciones en pauta que alteran alguno de los dominios funcionales o estructura de estas proteínas).

La identificación de una mutación patogénica en un caso índice confirmaría que el cáncer observado en ese paciente es debido a una mutación en un gen responsable de cáncer hereditario.

Resultado negativo:

No se identifica ninguna mutación deletérea

- No informativo: En ausencia de una mutación conocida en la familia, un resultado negativo se considera no informativo y se debe interpretar con precaución.
- Verdadero negativo: En presencia de una mutación conocida en la familia, un resultado negativo se considera verdadero negativo en ese individuo.

Variante de significado desconocido (VSD):

En este caso se identifica un cambio en el ADN, pero se desconoce si este cambio afecta a la función del gen o bien representa una variación normal.

Es importante reportar dichas variantes a las bases de datos de cáncer hereditario por si en el futuro se logran reclasificar clínicamente.

- **Desarrollo de un plan de manejo de riesgo en función de los resultados del test genético**

Se deberán establecer estrategias de seguimiento o medidas de reducción del riesgo en base a los resultados del test genético, entre los que se incluyen protocolos de seguimiento específicos que se comentarán posteriormente, cirugías de reducción de riesgo (como mastectomía bilateral y salpingo-ooforectomía bilateral), y valoración del riesgo en aquéllos pacientes en los que se detectan VSD.

- **Un nuevo desafío en el Consejo Genético Oncológico: Los paneles multigénicos**

Los paneles multigénicos constituyen una nueva herramienta para determinar múltiples genes implicados en el cáncer de mama hereditario. La tecnología de “next- generation sequencing” (NGS) permite la secuenciación de varios genes de forma simultánea, más rápido y a menor coste que la técnica de Sanger tradicional [67,68].

Estos paneles podrían incluir sólo genes de alta penetrancia, o bien aquéllos de alta y moderada penetrancia. En este sentido, podrían ser interesantes en pacientes con agregación familiar, pero en los cuales no se encuentra una mutación en BRCA1/2 [69].

Kurian et al. realizaron un panel de 42 genes en 198 mujeres que habían sido derivadas para determinación de mutación en BRCA1/2 entre 2002 y 2012. De ellas, 174 habían sido diagnosticadas de cáncer de mama y 57 eran portadoras de mutación en BRCA1/2. En las 141 mujeres sin mutación en BRCA, se identificaron 16 variantes patogénicas en otros genes relacionados con cáncer de mama [70].

En otro estudio desarrollado por Tung et al., se determinó un panel de 25 genes mediante NGS, en 2158 individuos (1781 derivados para realización de mutación en BRCA1/2: cohorte 1; y 377 con historia familiar o personal de riesgo, pero con test negativo para mutación en BRCA1/2: cohorte 2). Se identificaron mutaciones en 16 genes, los más frecuentes BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM y PALB2. Entre los pacientes de la cohorte 1 se identificaron un 9.3% de mutaciones en BRCA1/2, un 3.9% de mutaciones en otros genes relacionados con cáncer de mama/ovario y un 0.3% de mutaciones incidentales en otros genes no relacionados. En la cohorte 2, la frecuencia de mutaciones en otros genes relacionados con cáncer de mama/ovario fue de un 2.9% y un 0.8% de mutaciones en otros genes [71].

El mayor dilema relacionado con la determinación de múltiples genes por medio de paneles es la dificultad de interpretar y valorar el riesgo de desarrollar cáncer asociado a los genes de moderada penetrancia [69,72]. Existe también el problema de cómo comunicar y manejar el riesgo en pacientes portadores. Además, el hecho de determinar genes de moderada-baja penetrancia aumenta la probabilidad de detectar VSD.

El modelo de consejo genético pre-test tradicional puede ser difícil de aplicar en test basados en paneles, sobre todo si el panel incluye genes de utilidad clínica incierta o genes que no se sospechan por la historia personal o familiar del individuo. Sin embargo, a pesar de estas dificultades, la Sociedad Americana de Oncología insiste en la importancia de realizar este asesoramiento, con las

consideraciones de discutir los síndromes asociados a genes de alta penetrancia y la posibilidad de hallar mutaciones de genes no sospechados a priori, informar de la posibilidad de encontrar VSD y las potenciales implicaciones para el paciente y su familia [73].

1.3.3. FUNCIONES ESPECÍFICAS DEL LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El laboratorio de diagnóstico molecular realiza los estudios genéticos pertinentes para la identificación de mutaciones genéticas de predisposición al cáncer en pacientes que han sido valorados por UCG y que cumplen una serie de requisitos para ser subsidiarios de estos estudios.

Como funciones específicas, el laboratorio deberá recopilar las muestras recibidas para los estudios genéticos para su análisis y emitir informes completos que incluyan los datos del solicitante y el tipo de estudio genético requerido, identificación del sujeto, la técnica diagnóstica molecular llevada a cabo, los resultados obtenidos y su interpretación molecular y clínica. Esta tarea se deberá realizar en estrecha colaboración con la UCG que deriva a los pacientes para los estudios genéticos.

1.3.4. COORDINACIÓN CON OTROS NIVELES ASISTENCIALES

Uno de los aspectos más importantes para ofrecer una asistencia de calidad es la coordinación con los diferentes niveles asistenciales y profesionales involucrados en el consejo genético, desde la sospecha e identificación de la familia hasta el control del seguimiento. Por este motivo, la SEOM subraya la importancia de la coordinación del área de influencia de la UCG con los niveles de atención primaria y especializada, para establecer los criterios y los procedimientos más adecuados de derivación, así como la coordinación con los lugares de realización de pruebas de screening y de los seguimientos específicos para pacientes de alto riesgo.

Será importante también la formación y actualización de los conocimientos prácticos en el cáncer hereditario, tanto en el ámbito de la Atención Primaria como de la especializada, y por supuesto en el propio servicio de Oncología

Médica. Asimismo, se deberá incentivar la realización de comités multidisciplinares de cáncer hereditario dentro del hospital para la discusión de casos complejos.

1.3.5. DISTRIBUCIÓN DE LAS UCG

Debido a la baja incidencia de los cánceres hereditarios y a la alta especialización requerida en su manejo, se recomienda un área de población de al menos un millón de habitantes.

En poblaciones muy dispersas, de baja densidad y grandes áreas geográficas puede haber una UCG para facilitar la proximidad. Con un área poblacional menor a un millón de habitantes no siempre estará justificado disponer de un equipo de profesionales a tiempo completo, y será más difícil que la UCG sea un referente para todo tipo de síndromes. No obstante, en estos casos se puede plantear la creación de consultas de cáncer familiar que se coordinen con una UCG de referencia que agrupe varias áreas sanitarias.

La distribución ideal de los laboratorios de diagnóstico molecular no está bien definida. Se considera que para mantener un mínimo de especialización se realicen 20 o más estudios al año de cada uno de los genes más comunes de cáncer hereditario, y que el tiempo para la comunicación de resultados no supere las ocho semanas para el estudio inicial en el probando de una familia y las dos semanas para un estudio directo de una mutación ya conocida.

Además, es recomendable que los laboratorios trabajen en red tanto a nivel regional como nacional, en especial para los estudios de genes poco comunes para los que habrá menos centros especializados.

1.3.6. RECURSOS HUMANOS

Existen algunas recomendaciones sobre los recursos humanos de las UCG. En el Reino Unido se recomienda un clínico especializado a tiempo completo con formación en oncología y genética apoyado por una o dos enfermeras especializadas [74,75]. En otras guías clínicas se recomienda un equipo formado por un clínico especializado con formación en cáncer hereditario (oncólogo médico o genetista clínico), una enfermera especializada, un psicólogo y un administrativo de soporte [76].

En España no existía la Especialidad de Genética Médica hasta el momento actual. Por tanto, la formación específica en cáncer hereditario y consejo genético se está llevando a cabo por medio de cursos de postgrado y máster de especialización.

Dado que con frecuencia el proceso de consejo genético en una familia se inicia con un nuevo diagnóstico de cáncer, el conocimiento del pronóstico y el tratamiento del cáncer facilitarán la individualización de las recomendaciones de seguimiento o estrategias de prevención del riesgo. Por tanto, la figura del oncólogo médico será importante y útil en estos casos.

Además, será esencial el apoyo de una enfermera clínica con formación en genética y oncología, que ayudará a preparar la información y elaborar árboles genealógicos, revisar informes médicos de los individuos de la familia, recabar información pendiente, intervenir en la extracción y gestión de las muestras y promover la educación sanitaria.

El soporte psicológico debe poder ofrecerse en cualquier fase del consejo genético, para lo cual en ocasiones será determinante el papel de un psicólogo con formación o experiencia en consejo genético.

Además, se necesitará la figura de un administrativo para la programación de las consultas, la gestión de documentos, informes y muestras y la atención telefónica.

La SEOM recomienda que una UCG con un área de un millón de habitantes esté formada por un oncólogo médico o bien un clínico con formación en genética y cáncer hereditario, una enfermera clínica especializada, un psicólogo y un asistente administrativo. No obstante, para áreas de cobertura superiores o inferiores, se deberán ajustar estas recomendaciones.

En el caso del laboratorio de diagnóstico molecular, no se ha establecido el número de profesionales requeridos para una cobertura de un millón de habitantes. Sin embargo, se recomienda que el supervisor sea un licenciado en medicina o un doctor con experiencia posterior de al menos 3 años en genética molecular aplicada a la medicina.

1.3.7. GESTIÓN DE CALIDAD

La “American Society of Clinical Oncology” (ASCO) publicó en el año 1996 sus primeras recomendaciones en relación al diagnóstico genético en cáncer hereditario. Estas recomendaciones se han actualizado en los años 2003, 2010 y recientemente en 2015, incluyendo un análisis crítico de los estándares de calidad y la regulación de los laboratorios de diagnóstico, así como las recomendaciones de asesoramiento genético tras la determinación de paneles multigénicos en su última actualización [73].

El “National Health and Medical Research Council” de Australia elaboró un código de buenas prácticas en la asistencia en cáncer hereditario, en especial en lo que concierne al laboratorio de diagnóstico genético [76].

La SEOM desde su Sección de Cáncer Hereditario creada en el año 2001 ha elaborado diversos documentos y promovido la formación en consejo genético. Recientemente se han publicado sus últimas guías clínicas [77] y en el año 2013 se publicaron las recomendaciones para la organización de las UCG [57]. Además, también se han publicado hasta la fecha dos ediciones del libro de Cáncer Hereditario [65].

En relación al marco legal, la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 establece que cualquier proceso relacionado con el consejo genético y la realización de test genéticos debe ser llevado a cabo por personal cualificado y en laboratorios certificados que reúnan los estándares de calidad requeridos para este propósito. También regula aspectos relacionados con la indicación de estudios genéticos, la información que debe proporcionarse antes de su realización, el consentimiento informado, el derecho a la información y a no ser informado, el acceso a la información genética por el personal sanitario, la obligación de confidencialidad y la protección de datos y el cribado y consejo genético entre otros aspectos.

Los laboratorios de diagnóstico molecular deben ser evaluados con certificaciones de calidad reconocidas internacionalmente como la ISO 15189 y la Standard EMQN. Además, las UCG deben seguir guías de práctica clínica en cáncer hereditario y documentar sus controles internos de calidad, tomando

como referencia entre otros indicadores los informes médicos y de diagnóstico molecular.

1.4. CRITERIOS DE DERIVACIÓN EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA- OVARIO HEREDITARIO

No existe un consenso en cuanto a qué criterios de derivación deberían ser utilizados en el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, y además estos criterios van evolucionando a medida que existen más conocimientos sobre estos síndromes. En este sentido, es importante señalar que incluso dentro del mismo país, por ejemplo, España, pueden existir diversos protocolos de derivación en función de la Comunidad Autónoma.

En la Comunidad Autónoma de Madrid se realizó una actualización de las guías de cáncer hereditario en el año 2005. En ellas se recogen los criterios que por consenso de expertos se consideraron que debían cumplir los pacientes para ser derivados a las Unidades de Consejo Genético (**Anexo 1**) [78]. Estas guías incluyeron tanto antecedentes personales como antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario para la estratificación del riesgo genético.

En relación a las guías de cáncer hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la última actualización disponible acaba de ser recientemente publicada, en la cual se incluyen criterios basados en la historia familiar y también en histologías específicas, como el cáncer de mama triple negativo o el carcinoma epitelial no mucinoso de alto grado ovárico [77] (**Anexo 2**).

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), publicó sus últimas guías de consenso sobre cáncer de mama hereditario en el año 2011 [79]. En este documento se enumeran los criterios para derivación a Unidades de Consejo Genético (**Anexo 3**). Además, se recoge que la incorporación de otra serie de criterios como la histología de carcinoma medular o los tumores triple negativo (receptores hormonales negativos y ausencia de sobreexpresión de HER2) en mujeres menores de 50 años se postula como una estrategia coste-efectiva

para la detección de mutaciones y, por tanto, se deberían tener en cuenta a la hora de derivar a pacientes para consejo genético [80].

Por último, las guías americanas (NCCN) se actualizan todos los años, siendo la última actualización disponible la del año 2016 [81]. En ella se recogen desde el año 2014 como criterios diferenciales en relación a las guías clínicas anteriores, la derivación de toda paciente con cáncer de ovario seroso papilar de alto grado como criterio único, así como mujeres con carcinomas de mama triple negativo menores de 60 años (**Anexo 4**).

1.5. CONDUCTA ANTE LAS PACIENTES CON MUTACIÓN EN BRCA

Garantizar un adecuado asesoramiento en las pacientes con alto riesgo genético y en aquellas en las que se identifica una mutación patogénica en BRCA1 o BRCA2 será fundamental para asegurar la adherencia a protocolos de seguimiento y en la realización de cirugías profilácticas, que como veremos más adelante, han demostrado disminuir la mortalidad en estas pacientes.

1.5.1. SEGUIMIENTO

Diversos estudios han comparado las distintas modalidades del diagnóstico por imagen en el seguimiento de pacientes en riesgo portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2.

Riedl et al. realizaron un estudio prospectivo comparativo no aleatorizado en mujeres portadoras de mutación y mujeres de riesgo alto de desarrollo de cáncer de mama (riesgo >20% basado en historia familiar). La sensibilidad de la resonancia magnética (RM) fue significativamente mayor (90%) independientemente de la edad, de la densidad mamaria o del riesgo, en comparación con la mamografía (37.5%) y la ecografía (37.5%). La combinación de la RM y la mamografía aumentó la sensibilidad de forma discreta (95%) en comparación con la RM sola [82].

Cott Chubiz et al. realizaron un estudio de coste-efectividad del screening con RM y mamografía alterna en mujeres portadoras de mutación. De las distintas modalidades estudiadas, la secuencia de RM y mamografía alterna cada 6

meses comenzando a la edad de 30 años fue la más coste-efectiva, siendo mayor para las portadoras de mutación en BRCA1 en comparación con las BRCA2 [83].

Por tanto, en el seguimiento de pacientes en riesgo portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2 en las que no se ha optado por cirugías preventivas, las guías clínicas recomiendan además de un examen físico cada 6-12 meses comenzando a la edad de 25 años, la realización de RM mamaria bilateral junto con mamografía bilateral anual entre los 30-75 años (entre los 25-29 años valorar RM preferiblemente o mamografía si no es posible).

La realización de ecografía transvaginal y el marcador tumoral Ca-125 cada 6-12 meses se deberá valorar en las pacientes a partir de los 30 años [79, 81].

1.5.2. CIRUGÍAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO

La cirugía profiláctica es la única que ha demostrado impacto en el pronóstico y mortalidad asociada al síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario.

Domchek et al. realizaron un estudio prospectivo de 2482 pacientes estratificadas en mutación BRCA1 y 2, y se comparó el impacto de la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) y mastectomía bilateral profiláctica (MBP) en el desarrollo de cáncer de mama u ovario, la mortalidad global y la mortalidad específica asociada al cáncer de mama/ ovario en ambos grupos [84]. No se diagnosticó cáncer de mama en las 247 mujeres en las que se realizó MBP, en comparación con 98 de 1372 en las que no se realizó la cirugía. Las mujeres a las que se les realizó SOBP tuvieron un menor riesgo de cáncer de ovario y de cáncer de mama, así como un menor riesgo de mortalidad específica por cáncer de mama, de mortalidad específica por cáncer de ovario y de mortalidad por cualquier causa.

En el metaanálisis de Rebbeck et al. se incluyeron un total de 10 estudios de casos y controles, cohortes retrospectivas, y cohortes prospectivas que estudiaron el impacto de la SOBP en el desarrollo de cáncer de mama/ovario en mujeres portadoras de mutación en BRCA1/2. Se objetivó una reducción del 80% de riesgo en desarrollar cáncer de ovario/trompa de Falopio y un 50% de

reducción de riesgo de cáncer de mama asociada a la realización de SOBP [85].

Finch et al. realizaron un estudio en 5.783 pacientes portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2 para estimar la reducción de riesgo de cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal después de la realización de SOBP. Tras una media de seguimiento de 5.6 años, se diagnosticaron un total de 186 cánceres (ovario/trompa de Falopio/primario peritoneal). De ellas, 68 pacientes fallecieron. El Hazard Ratio (HR) para cáncer de ovario, trompa de Falopio o cáncer peritoneal asociado a SOBP fue 0.20 (IC 95%, 0.13-0.30, $p < 0.001$). Entre las mujeres que no estaban afectadas de cáncer en la entrada del estudio, el HR para mortalidad por cualquier causa a la edad de 70 años asociado a la SOBP fue 0.23 (IC 95%, 0.13-0.39, $p < 0.001$). Los autores concluyen que la SOBP está asociada con un 80% de reducción de riesgo de cáncer de ovario, trompa de Falopio o cáncer peritoneal y una reducción del 77% del riesgo de muerte por cualquier causa a la edad de 70 años en las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 [86].

Por este motivo, las guías clínicas recomiendan discutir con la paciente la opción de realizar una MBP, siempre teniendo en cuenta las opciones de reconstrucción, los riesgos y el apoyo psicológico. Además, se recomienda la realización de SOBP entre los 35-40 años una vez que se hayan cumplido los deseos reproductivos.

1.5.3. QUIMIOPROFILAXIS

No existen estudios prospectivos de quimioprolifaxis en portadoras de mutación BRCA. Por tanto, a día de hoy, podemos decir que no existe una recomendación clara en cuanto a quimioprolifaxis en estas pacientes, y sólo debería ofertarse en el seno de Ensayo Clínico.

No obstante, fuera del contexto del cáncer de mama hereditario sí existen estudios de quimioprolifaxis en cáncer de mama. El estudio NASBP P-1 demostró una reducción de riesgo del 49% en la incidencia de cáncer de mama invasivo en las pacientes de alto riesgo que tomaron tamoxifeno 20 mg diario durante 5 años (riesgo según modelo de Gail de al menos 1.66% de desarrollo

de cáncer de mama a 5 años) [87]. En un estudio posterior desarrollado por King et al., se determinaron las mutaciones germinales de BRCA en 288 pacientes incluidas en el estudio NASBP P-1, que habían desarrollado cáncer de mama. Sólo en un 6.6% de estas pacientes se pudo identificar mutación en alguno de los dos genes. Este estudio concluyó que tamoxifeno produjo una reducción del 62% de riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA2 similar a la observada en mujeres con RE positivos. Sin embargo, no se objetivó reducción de riesgo con empleo de tamoxifeno en las mujeres con mutación en BRCA1 [88]. Al tratarse de un estudio a posteriori no se pueden extraer conclusiones para el tratamiento.

Además del estudio NASBP P-1, se han desarrollado otros estudios de quimiopprofilaxis en pacientes postmenopáusicas de alto riesgo. En el estudio STAR P-2 [89], tamoxifeno 20 mg fue comparado con raloxifeno 60 mg durante 5 años en mujeres de alto riesgo postmenopáusicas, mostrando que ambos fármacos fueron equivalentes en la prevención de cáncer de mama invasivo (reducción del 50%). En el estudio NCIC CTG MAP.3 [90], exemestano se asoció a una reducción del riesgo de cáncer de mama del 65% comparado con placebo en pacientes de alto riesgo postmenopáusicas tras una mediana de seguimiento de 3 años, sin ocasionar efectos adversos graves ni deterioro en la calidad de vida.

Phillips et al. desarrollaron un estudio retrospectivo en pacientes con mutación en BRCA que habían sido diagnosticadas de cáncer de mama, para intentar determinar el efecto de tamoxifeno adyuvante en la reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral [91], mostrando una reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral en estas pacientes. Sin embargo, las mujeres tratadas con tamoxifeno eran mayores, con más frecuencia de RE positivos y muchas habían sido sometidas a ooforectomía. Dado que todos estos factores están asociados a un descenso del riesgo de cáncer de mama, no podemos concluir que se trate de un efecto del tamoxifeno aislado.

Por último, el estudio NCT00673335 [92] actualmente en marcha, tratará de investigar el efecto de letrozol en mujeres postmenopáusicas con mutaciones en BRCA1/2, con objetivos primarios de supervivencia sin desarrollo de cáncer

de mama contralateral o unilateral a los 5 años (cáncer de mama previo) y supervivencia sin cáncer de mama a los 5 años.

En relación al uso de anticonceptivos orales (ACO), en un meta-análisis de 3 estudios de casos y controles en portadoras de mutación en BRCA 1 y 2 se objetivó una reducción de riesgo de cáncer de ovario en las pacientes que habían tomado ACO combinados ([OR]: 0.57, IC95%: 0.47-0.70; $p < 0.001$) y no se objetivó un incremento en el riesgo de cáncer de mama asociado al uso de ACO en estas pacientes [93]. Sin embargo, un estudio reciente de casos y controles en portadoras de mutación en BRCA1 evidenció que el uso de ACO antes de los 20 años (y posiblemente antes de los 25) incrementaba el riesgo de cáncer de mama a edad joven en estas pacientes (OR 1.45; IC 95 % 1.20-1.75; $P = 0.0001$) y que este riesgo era mayor con su uso prolongado [94]. Por tanto, se puede concluir que el empleo de ACO reduce el riesgo de cáncer de ovario, pero podría incrementar el riesgo de cáncer de mama a edad joven en las portadoras de mutación en BRCA1, por lo que su uso como estrategia preventiva de cáncer de ovario debería evitarse antes de los 25 años en este subgrupo de pacientes.

1.6. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON MUTACIÓN EN BRCA

1.6.1. TRATAMIENTO LOCAL

La dificultad principal de establecer un tratamiento local del tumor primario en función del estatus de BRCA radica en que en la mayoría de las pacientes la determinación de la mutación se realiza tras un diagnóstico de cáncer de mama cuando se cumplen criterios de alto riesgo. No obstante, en aquellas pacientes en las cuales ya se conoce a priori la presencia de mutación germinal en BRCA, la decisión de tratamiento local podría estar influida por dicho diagnóstico.

Diversos estudios han demostrado un aumento de riesgo de cáncer de mama contralateral metacrónico en las pacientes con mutación en BRCA que mantienen el tejido mamario después de un diagnóstico de cáncer de mama.

En un estudio desarrollado por Metcalfe et al. se objetivó que el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral a los 10 años del primer cáncer de mama fue del 29.3% (incremento de un 3% anual). Se identificaron como factores de menor riesgo la mutación en BRCA2 (frente a BRCA1), la edad mayor de 50 años al primer diagnóstico, el tratamiento con tamoxifeno y la historia de ooforectomía (efecto muy fuerte en mujeres con primer diagnóstico antes de los 49 años) [95].

En un estudio multicéntrico retrospectivo de 2020 mujeres con cáncer de mama hereditario, Graeser et al. observaron una asociación entre la edad joven al diagnóstico del primer cáncer de mama y el riesgo incrementado de cáncer de mama contralateral. Después de 25 años, el 62.5% de mujeres portadoras de mutación menores de 40 años al primer diagnóstico desarrollaron cáncer de mama contralateral en comparación con el 19.5% que fueron mayores de 50 años [96]. Por tanto, los autores concluyen que el riesgo de cáncer de mama contralateral depende de la edad del primer diagnóstico y este riesgo debería ser considerado en la planificación del tratamiento.

En este sentido, las mujeres tratadas con cirugía conservadora y radioterapia pueden decidir someterse a una mastectomía bilateral y SOBP para disminuir el riesgo de desarrollo de un segundo cáncer de mama.

La mortalidad asociada al cáncer de mama y la supervivencia global en mujeres portadoras de mutación son comparables en la cirugía conservadora y radioterapia y en la mastectomía radical [97]. Por tanto, las decisiones deben basarse en parámetros similares a los de la población general pero siempre teniendo en cuenta el alto riesgo de cáncer de mama contralateral y la disminución de dicho riesgo con la realización de mastectomía bilateral profiláctica [84].

1.6.2. TRATAMIENTO SISTÉMICO

- Agentes quimioterápicos

Como hemos comentado anteriormente, BRCA1/2 están implicados en la respuesta celular al daño del ADN inducido por diversos agentes, entre los que se incluyen algunos quimioterápicos, mediando el proceso de recombinación

homóloga. Por tanto, las células deficientes en BRCA son más sensibles a los agentes alquilantes, como los platinos.

Byrski et al. estudiaron la respuesta completa patológica (RCp) en 102 pacientes portadoras de mutación en BRCA1 que recibieron diferentes regímenes de quimioterapia neoadyuvante. Se objetivó una tasa de RCp del 83% en las mujeres que recibieron cisplatino, en comparación con el 22% que recibieron doxorubicina y ciclofosfamida, el 8% que recibieron doxorubicina y docetaxel y el 7% que recibieron ciclofosfamida, metotrexato y fluororacilo [98].

Otro estudio desarrollado por Arun et al. objetivó una mayor tasa de RCp tras tratamiento neoadyuvante con antraciclinas y taxanos entre las portadoras de mutación en BRCA1 en comparación con las portadoras de mutación en BRCA2 y las no portadoras [99].

En el estudio de neoadyuvancia fase 2 GeparSixto (NCT01426880) se objetivó que la adición de carboplatino en pacientes con tumores triple negativo podía mejorar la tasa de RCp de 36.9% con paclitaxel semanal/doxorubicina liposomal no pegilada/bevacizumab a 53.2% añadiendo carboplatino semanal (AUC2) al anterior esquema [100]. Posteriormente se trató de analizar la correlación de este beneficio con la presencia de mutaciones en BRCA o con la historia familiar de cáncer de mama/ovario. La tasa de RCp se incrementó de 40.2% en pacientes sin riesgo identificado, a 44.9% en pacientes con historia familiar positiva y 57.9% en pacientes con mutación en BRCA. La adición de carboplatino a paclitaxel semanal/doxorubicina liposomal no pegilada incrementó la tasa RCp en 14% en pacientes sin riesgo a 20% en pacientes con solo historia familiar y 25% en pacientes con mutación en BRCA [101]. En el último Simposio de Cáncer de mama celebrado en San Antonio 2015 se reportaron datos de supervivencia, objetivando una supervivencia libre de enfermedad a tres años del 85.5% en las pacientes que recibieron carboplatino, en comparación al 76.1% en las que no lo recibieron [102].

En el caso de enfermedad metastásica o recurrente, los datos preliminares presentados en el Simposio de Cáncer de mama celebrado en San Antonio 2014 del estudio fase 3 TNT (NCT00532727) [103], indicaron que carboplatino se asoció a un mejor resultado en supervivencia en comparación con docetaxel

entre las mujeres con mutación en BRCA1/2, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de carboplatino de 6.8 meses para las pacientes con mutación en BRCA versus 3.1 meses para las pacientes sin mutación y de 4.8 y 4.6 meses respectivamente en las pacientes del grupo de docetaxel [104].

- **Inhibidores de PARP**

PARP1 es una enzima implicada en la reparación de las roturas de la cadena simple del ADN mediante el proceso de escisión de bases. En ausencia de actividad de PARP1, las roturas de cadena simple de ADN degeneran a roturas de cadena doble, que pueden ser reparadas mediante recombinación homóloga en aquellas células con función BRCA conservada. Sin embargo, cuando existe mutación en los genes BRCA, estas roturas no podrán ser reparadas por el proceso de recombinación homóloga, lo que conllevará la muerte celular (**Figura 1**) [105].

Se han desarrollado diversos inhibidores de PARP en base a datos preclínicos en tumores deficientes para BRCA1/2.

En el primer ensayo clínico fase 1 realizado, olaparib demostró actividad antitumoral en pacientes muy pretratadas con tumores metastásicos de mama, próstata y ovario, y esta respuesta sólo se vio en portadores de BRCA1/2 [106].

Los datos de ensayos fase 1 guiaron el desarrollo de estudios fase 2 en población de pacientes con tumores asociados a mutación de BRCA, o asociados al fenotipo denominado “BRCAness”, como el cáncer de mama triple negativo o el carcinoma de ovario seroso de alto grado. En más del 50% de estos tumores, las células tumorales son deficientes para el sistema de recombinación homóloga como resultado de una mutación germinal o mutación somática adquirida, por inactivación epigenética de BRCA1 o por defectos en la ruta de la recombinación homóloga debidos a alteración de otros genes implicados. Por tanto, el silenciamiento o disfunción de genes relacionados con BRCA 1/2 daría lugar al fenotipo “BRCAness” similar al que aparece en pacientes con mutación germinal en BRCA1/2 [107].

Tutt et al. desarrollaron un ensayo clínico fase 2 en pacientes BRCA mutadas con cáncer de mama avanzado en progresión a varias líneas de tratamiento, evidenciándose una respuesta objetiva en el 41% en las pacientes tratadas con olaparib a la dosis de 400 mg 2 veces al día, tanto en tumores triple negativo como receptores hormonales positivos [108]. Al igual que en el ensayo Fase 1, olaparib fue bien tolerado, y los efectos adversos más frecuentemente descritos fueron fatiga y náuseas.

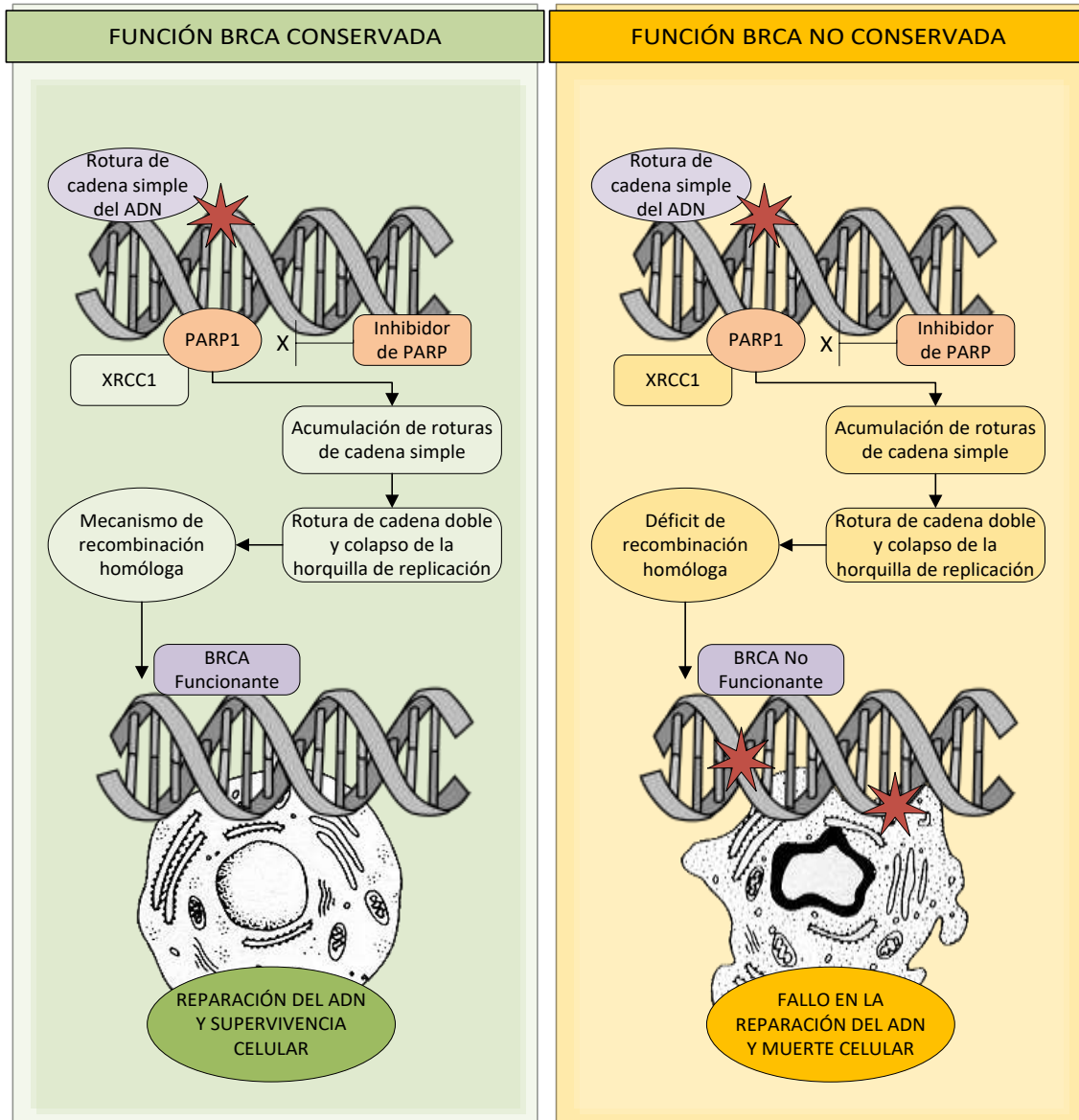


Figura 1 - Letalidad sintética en función del estatus de BRCA y de inhibición de PARP

En un estudio Fase 2 paralelo de olaparib en monoterapia en carcinoma de ovario recurrente, de trompa o primario peritoneal se objetivó una tasa de respuesta objetiva del 33% en mujeres con mutación en BRCA [109].

Kauffman et al. desarrollaron un ensayo fase 2 de olaparib en monoterapia en 298 pacientes con diversos tumores recurrentes. Se objetivó un 12.9% de respuestas en pacientes con cáncer de mama y mutación en BRCA muy pretratadas [110]. La menor respuesta objetivada en este estudio en comparación con estudios previos [106,108] podría deberse al hecho de que la población incluida estaba más tratada que en otros ensayos (media de 4.6 regímenes de quimioterapia para enfermedad metastásica vs. 3 en Tutt et al.)

Además de los estudios con olaparib, se han desarrollado estudios fase 1-2 con los inhibidores de PARP talazoparib [111], niraparib [112], veliparib [113] y rucaparib [114], objetivando respuestas en tumores asociados a mutación de BRCA entre un 29% y un 65%.

Los inhibidores de PARP se han estudiado igualmente en cáncer de mama metastásico en combinación con diversas terapias en estudios fase 1 y fase 2, como la combinación de veliparib con temozolamida [115] o carboplatino [116], o combinaciones de olaparib con cisplatino [117].

También se están desarrollando estudios Fase 3 con inhibidores de PARP en cáncer de mama metastásico limitados a portadores de mutaciones germinales en BRCA1/2. Tres estudios evaluarán la monoterapia con inhibidores de PARP vs. monoquimioterapia elegida por el investigador en estas pacientes: el estudio BRAVO (niraparib, NCT01905592 [118]), EMBRACA (talazoparib, NCT01945775 [119]) y el OlympiAD (olaparib, NCT02000622 [120]). Finalmente, el estudio NCT02163694 [121] evaluará la eficacia de veliparib vs placebo en combinación con carboplatino y paclitaxel en cáncer de mama asociado a mutación en BRCA, HER2 negativo metastásico o localmente avanzado.

Si estos estudios resultan positivos, se generará la base para la aprobación de inhibidores de PARP en el tratamiento del cáncer de mama metastásico BRCA mutado, de igual manera que en el año 2014 se aprobó olaparib en el tratamiento del carcinoma seroso de alto grado ovárico en base a los estudios fase 2 de Ledermann y Oza [122,123].

Además, también se están estudiando los inhibidores de PARP en el contexto adyuvante, como el estudio OlympiA (NCT02032823 [124]), que evaluará la eficacia y seguridad del tratamiento con olaparib durante 1 año vs placebo en el tratamiento adyuvante de pacientes con mutación en BRCA1/2 y pacientes de alto riesgo tras el tratamiento primario del cáncer de mama.

1.7. COMENTARIO FINAL

Por tanto, la realización de una adecuada valoración del riesgo genético en base a características del paciente, de la historia familiar y del tumor implicará una mejora en el asesoramiento de los pacientes, que podrá suponer un potencial incremento en la adherencia a los protocolos de seguimiento de alto riesgo en pacientes con mutación patogénica identificada y por supuesto la realización de cirugías profilácticas que han demostrado impacto en disminución de la mortalidad. Además, la identificación de pacientes con mutación en BRCA podría orientar e influir en la terapia del tumor, tanto desde el punto de vista local como sistémico, gracias al desarrollo de nuevos fármacos en base a los mecanismos de letalidad combinada.

El presente trabajo tratará de analizar si la implementación de una Unidad de Cáncer Heredofamiliar en nuestro centro ha supuesto una mejora en la identificación, derivación, asesoramiento y manejo de nuestros pacientes con riesgo de cáncer de mama hereditario.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La identificación de pacientes con cáncer de mama y riesgo genético ha demostrado un impacto positivo en la disminución de la mortalidad en este tipo de tumores y en la prevención de tumores metacrónicos. Por este motivo, las guías internacionales recomiendan que esta identificación se realice en el contexto de un adecuado asesoramiento genético que permitirá a cada paciente y sus familiares la oportunidad de establecer las medidas más adecuadas según la carga genética.

Desde Julio de 2010 la atención a pacientes con cáncer de mama y riesgo heredo-familiar está sistematizada en nuestro centro, mediante la creación de la Unidad de Cáncer Heredo-familiar (UCHF) y la creación de un circuito específico desde oncología a gine-oncología (**Figura 2**). Aunque previamente los pacientes eran atendidos en otra unidad del hospital, esta atención no estaba sistematizada de forma integral.

La sistematización de la atención incluye:

- Revisión periódica de los criterios de derivación con los servicios implicados
- Consulta específica para cáncer heredo-familiar en el servicio de oncología médica, con dedicación exclusiva 2 días por semana, e independiente de las consultas de hospital de día
- Realización de informe pre-test y post-test con recomendaciones específicas para el paciente y la familia
- Centralización de las extracciones de sangre en enfermería oncológica, con posibilidad de conservación de DNA, por ejemplo, en pacientes en los que no es posible realizar el test de inmediato
- Circuito establecido, tras obtención de resultado de test genético, desde la consulta de la UCHF, hacia consulta específica de gine-oncología, para establecer las medidas de seguimiento/reducción de riesgo. En el caso de pacientes en tratamiento/seguimiento en consultas de oncología en nuestro centro, la solicitud de

mamografías y RM del protocolo de alto riesgo se realizará en dichas consultas. Por tanto, será clave en este contexto el papel del oncólogo médico en la solicitud de RM y mamografías y del radiólogo en su realización e interpretación.

- Circuito de derivación a psico-oncología en las pacientes que lo precisen o demanden
- Centralización de datos para control de lista de espera, en coordinación con admisión
- Reunión en comité de cáncer heredofamiliar semanal, para casos más complejos

Hasta el momento no se ha evaluado en la Unidad el impacto real de esta sistematización en el conjunto del proceso del consejo genético oncológico.

2.2. HIPÓTESIS

La sistematización de la atención de pacientes de riesgo, a través de la UCHF, implicará una mejora en estos parámetros:

- Detección: historia familiar y características de riesgo reflejadas en la historia oncológica.
- Derivación: mayor proporción de pacientes que, cumpliendo criterios, son derivados a la UCHF, y en un menor tiempo desde el diagnóstico.
- Establecimiento de medidas específicas (en forma de cirugías reductoras de riesgo y/o seguimientos específicos de acuerdo al resultado de los test genéticos).

2.3. OBJETIVO PRIMARIO Y VARIABLE PRINCIPAL

Comparar el número de pacientes diagnosticados de cáncer de mama y que cumpliendo criterios de riesgo (según los criterios de CAM 2005) reciben asesoramiento completo antes y después de la creación de la UCHF.

Variable principal: pacientes de riesgo asesorados con diagnóstico de cáncer de mama y criterios de riesgo en ambos periodos de estudio.

Asesoramiento: detección de pacientes con criterios de riesgo, derivación a unidad de Genética / UCHF, realización de test (si procede) y seguimiento de recomendaciones posteriores.

El análisis se hará en pacientes diagnosticados entre los periodos de:

- julio de 2007 a junio de 2010 (previo a la creación de la UCHF, asesoramiento no sistematizado)
- julio de 2010 a junio de 2013 (posterior a la creación de la UCHF, asesoramiento sistematizado en la UCHF).

Se realizará un seguimiento entre julio de 2013 y junio de 2016 para dar margen a la obtención de la mayor parte de los test genéticos (considerando que nuestro centro depende de la externalización de los mismos) y para la evaluación de medidas de reducción de riesgo.

2.4. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Comparar entre ambos periodos:

1. Evolución de la derivación en pacientes en riesgo por años
2. Tiempo desde el diagnóstico hasta la derivación
3. Tiempo desde la derivación al fin del asesoramiento
4. Analizar el número de pacientes no derivados en el periodo 2007-2010 que son posteriormente derivados a la UCHF en el periodo 2010-2013.
5. Pacientes derivados sin criterios de riesgo a priori

Analizar en pacientes con cumplimiento de criterios:

1. Historia familiar y número de antecedentes familiares y su asociación con el hallazgo de mutaciones en BRCA
2. Características clínico-patológicas de los pacientes de riesgo (BRCA1/2 vs BRCAx)
3. Criterios de riesgo (CAM 2005 y SEOM 2015) en pacientes con hallazgo de mutación
4. Analizar el porcentaje de pacientes con mutación en BRCA que presenta subtipo triple negativo y su distribución por franjas de edad

5. Derivación a Psico-oncología en pacientes de riesgo (BRCA1/2 vs BRCAX)

Desarrollo de un análisis de minimización de costes

Comparación del coste directo del test y el seguimiento al que actualmente se somete a los pacientes en la espera de resultados y el coste teórico de realizar de entrada en la Sanidad Pública el test de secuenciación masiva.

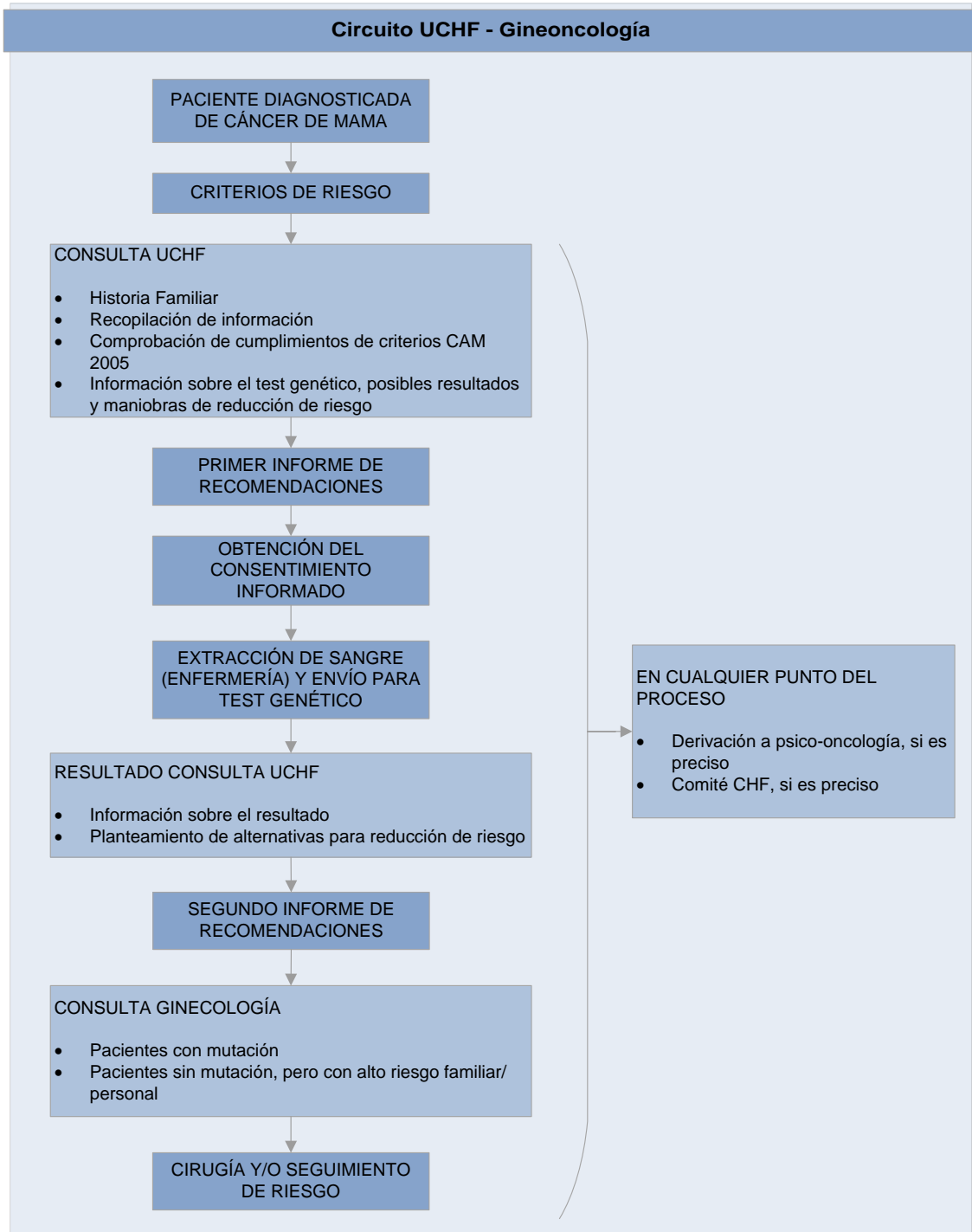


Figura 2 - Circuito UCHF-Gineoncolología

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se ha desarrollado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) en colaboración con la Unidad de Cáncer Heredofamiliar del Servicio de Oncología Médica.

Se trata de un estudio de cohortes observacional retrospectivo.

3.1. POBLACIÓN ACCESIBLE

Se ha empleado una muestra que recoge todos los pacientes diagnosticados de cáncer de mama entre el 1 de julio de 2007 y el 30 de junio de 2013, obtenidos del Registro de Tumores del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio son aquellos con diagnóstico de cáncer epitelial de mama (carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma mixto -ductal y lobulillar-, carcinoma in situ, enfermedad de Paget, otras histologías), valorados en nuestro hospital (en el Servicio de Oncología Médica, Servicio de Ginecología, Servicio de Cirugía, Servicio de Oncología Radioterápica), en los cuales el tratamiento o el seguimiento se ha realizado en nuestro centro.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados de sarcomas de mama (tumores phylloides, angiosarcomas u otras histologías) y los linfomas de mama.
- Recaídas de cáncer de mama de tumores diagnosticados fuera del periodo de estudio.
- Pacientes derivados a nuestro centro únicamente para segunda opinión.
- Pacientes derivados al Servicio de Oncología Radioterápica únicamente para completar tratamiento adyuvante o para tratamiento radioterápico exclusivo de metástasis.
- Pacientes con pérdida de seguimiento.

3.4. TAMAÑO MUESTRAL

Se asumió por bibliografía (Proyecto El Álamo III, capítulo 12, grupo GEICAM) [125] que en torno a un 23% de pacientes cumplen criterios de alto riesgo para derivación a consejo genético. Según el Registro de Tumores de nuestro centro, se diagnosticaron en torno a 300 pacientes con cáncer de mama al año entre 2007 y 2013 que realizaron tratamiento o seguimiento en nuestro centro. Por tanto, el número de historias clínicas analizadas en los pacientes con riesgo genético deberían ser aproximadamente 23% de 1800, revisándose los antecedentes personales y familiares para estratificación de riesgo genético y cumplimiento de criterios de los pacientes con cáncer de mama diagnosticados durante ese periodo.

3.5. RECOGIDA DE VARIABLES

3.5.1. METODOLOGÍA UTILIZADA

En un **primer tiempo** se analizaron el total de pacientes diagnosticados de cáncer de mama, recogiendo datos sobre su historia personal y familiar, a fin de establecer cuáles cumplían criterios de riesgo de la CAM 2005 para ser derivados al Servicio de Genética o a la UCHF.

Aquellos pacientes en los cuáles no se pudo establecer el riesgo, bien por falta de información en la historia clínica sobre sus antecedentes personales o familiares, o bien porque aun presentando antecedentes familiares relevantes la información aportada en la historia clínica se consideró insuficiente para establecer el riesgo, se consideraron no analizables.

En los pacientes analizables, se identificaron cuáles fueron derivados a la consulta de asesoramiento que existía previamente a la UCHF o a la UCHF, independientemente de si cumplían o no criterios de derivación, en cada uno de los periodos estudiados. Previamente a la creación de la UCHF, los pacientes eran derivados a la consulta de genética general en la que se procedía al asesoramiento de los pacientes, aunque sin estar establecida la sistematización descrita en el punto 2.1 para la UCHF.

Se identificaron además los pacientes diagnosticados durante el primer periodo de estudio (2007-2010) que fueron derivados a ambas unidades (Genética y

UCHF), y también los pacientes del primer periodo no derivados a Genética y que fueron derivados durante el segundo periodo a la UCHF.

En un **segundo tiempo** se analizaron las características clínico-patológicas de todos los pacientes con cumplimiento de criterios de riesgo: antecedentes obstétricos, consumo de tóxicos, terapias hormonales, tipo histológico del tumor, características inmunohistoquímicas, estadio de la enfermedad, tipo de tratamiento quirúrgico realizado, antecedentes tumorales o desarrollo posterior de segundos tumores; y en aquéllos derivados a Genética o UCHF, se analizaron los tiempos de derivación y solicitud del test (cuando fue posible), la detección de mutaciones, la derivación a ginecología o psico-oncología, y las medidas adoptadas, bien la realización de cirugías de reducción de riesgo (mastectomía bilateral o contralateral si existía mastectomía unilateral previa, y salpingooforectomía bilateral profiláctica), o bien seguimiento con mamografía +/- resonancia magnética +/- ecografía transvaginal, según el riesgo.

Los test genéticos se realizaron en el Instituto de Genética Molecular del Hospital La Paz (Madrid).

3.5.2. VARIABLES RECOGIDAS EN UN PRIMER TIEMPO

Se recogieron datos de los pacientes registrándolos en la base de datos por el número de historia clínica como clave principal para poder identificarlos en revisiones posteriores.

VARIABLES RECOGIDAS EN UN PRIMER TIEMPO		
Variable "Fecha de nacimiento"	Variable fecha día/mes/año	
Variable "Sexo"	0 = mujer	1 = varón
Variable "Periodo de estudio"	0 = periodo de diagnóstico 2007-2010	1 = periodo de diagnóstico 2010-2013
Variable "Fecha de diagnóstico"	Variable fecha día/mes/año	

Variable “Antecedentes personales”	0 = No	1 = Sí	
Variable “Historia familiar de cáncer de mama/ovario”	0 = No	1 = Sí	
Variable “Antecedentes familiares de primer o segundo grado de cáncer de mama”	0 = No	1 = Sí	
Variable “Antecedentes familiares de tercer grado de cáncer de mama”	0 = No	1 = Sí	
Variable “Antecedentes familiares de primer o segundo grado de cáncer de ovario”	0 = No	1 = Sí	
Variable “Antecedentes familiares de tercer grado de cáncer de ovario”	0 = No	1 = Sí	
Variable “Número de antecedentes familiares de primer o segundo grado de cáncer de mama y de cáncer de ovario”	1 = un antecedente familiar	2 = dos antecedentes familiares	3 = tres o más antecedentes familiares
	<p>**Aclaración:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se han considerado familiares de primer grado: padres/ hermanos/ hijos - Se han considerado familiares de segundo grado: abuelos/ tíos/ sobrinos - Se han considerado familiares de tercer grado: primos/tíos abuelos <p>Dado que en el segundo criterio de la CAM 2005 no se especifica si los antecedentes familiares que se deben tener en cuenta son de primer/segundo/tercer grado, en nuestro estudio, para no hacer una sobreestimación del riesgo, no se consideraron los antecedentes familiares de tercer grado únicos en la estratificación del riesgo.</p> <p>No se recogió si el antecedente familiar era de la rama paterna o materna, por no estar reflejado en la mayor parte de las historias clínicas analizadas.</p>		
Variable “¿Analizable?”	0 = No	1 = Sí	

	<p>**Aclaración:</p> <p>Se consideraron pacientes no analizables aquellos pacientes en los que no se hubieran documentado antecedentes familiares o personales y que por edad no cumplieran criterios de derivación por sí mismos, así como aquellos pacientes en los que aun habiéndose registrado antecedentes familiares, la información era insuficiente para establecer el cumplimiento o no de criterios de riesgo (ejemplo: mujer de 57 años y una tía paterna con cáncer de mama en la que no se ha recogido la edad al diagnóstico).</p>
--	---

Variable “¿Cumplimiento de algún criterio de riesgo?”	0 = No	1 = Sí
--	--------	--------

Variable “Criterio de riesgo”	Aclaración: Criterios de riesgo de Cáncer de mama/ovario hereditario CAM 2005
	0 = No criterios de riesgo
	1 = Un caso de cáncer de mama a edad inferior o igual a 40 años; Cáncer de mama y ovario en la misma paciente a cualquier edad
	2 = Dos o más casos de cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado con edad inferior o igual a 50 años o bilateral (*)
	3 = Un caso de cáncer de mama diagnosticado con edad inferior o igual a 50 años o bilateral, y un cáncer de ovario en familiar de primer o segundo grado.
	4 = Tres casos de cáncer de mama o dos de cáncer de mama y uno de ovario en familiares de primer o segundo grado
	5 = Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado
	6 = Cáncer de mama en varón y otro caso de cáncer de mama u ovario en familiares de primer o segundo grado
	7 = Cumplimiento de 2 o más criterios
	(*): Se consideró en este apartado dos o más casos de cáncer de mama en familiares de primer o segundo grado, para no hacer una sobreestimación del riesgo.

Variable “¿Derivación a Genética/UCHF/ambas?”	0 = No	1 = Sí	2 = Sí, pero no acude
Variable “Tipo de consulta”	1 = Genética	2 = UCHF	3 = Genética y posteriormente UCHF
Variable Procedencia	En aquellos casos en los que fue posible por estar recogido en la historia clínica se consignó el Servicio que realizó la derivación.		

Tabla 3 - Variables recogidas en un primer tiempo

3.5.3. VARIABLES RECOGIDAS EN UN SEGUNDO TIEMPO

VARIABLES RECOGIDAS EN UN SEGUNDO TIEMPO			
Variable “Fecha de primera consulta”	Variable fecha día/mes/año		
Variable “Paridad”	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido
Variable “Número de hijos”	Variable numérica		
Variable “Lactancia materna”	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido 3 = No procede
Variable “Consumo de ACO”	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido
Variable “Consumo de THS”	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido
Variable “Consumo de tabaco”	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido
Variable “Consumo de alcohol”	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido

Variable "Subtipo histológico"	0 = Carcinoma in situ		
	1 = Carcinoma ductal infiltrante		
	2 = Carcinoma lobulillar infiltrante		
	4 = Carcinoma mixto (túbulo-lobulillar)		
	5 = Carcinoma medular		
	6 = Otras histologías		
Variable "Receptores de Estrógenos"	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido
Variable "Receptores de Progesterona"	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido
Variable "Sobreexpresión /Amplificación de HER2"	0 = No	1 = Sí	2 = No recogido
Variables "T, N, M = numéricas"	T = 0,1,2,3,4	N = 1,2,3	M = 0,1
Variable "Tratamiento quirúrgico realizado"	1 = Cirugía conservadora	2 = Mastectomía radical	3 = No cirugía del primario
Variable "Antecedentes Personales de algún tumor"	0 = No		1 = Sí
Variable "Tipo de tumor"	Cuando el paciente tenía algún antecedente de tumor, se registró de qué tumor se trataba.		
Variable "Desarrollo posterior de algún tumor"	0 = No		1 = Sí
Variable "Tipo de tumor desarrollado"	Cuando el paciente desarrolló algún tumor a lo largo del seguimiento, se registró de qué tumor se trataba.		
Variable "Cáncer de mama bilateral"	1 = Metacrónico		2 = Sincrónico
Variable "Diagnóstico genético previo"	0 = No		1 = Sí
Variable "Mutación en familia conocida"	0 = No		1 = Sí

Variable “Solicitud de test”	Se recogió si se había solicitado test genético en el paciente, y en caso negativo, la causa de por qué no se solicitó (cuando fue posible).			
Variable “Detección de mutación”	1 = BRCA1	2 = BRCA2	3 = BRCAX	4 = Otro síndrome
Variable “Tipo de mutación”	0 = No mutaciones patogénicas en BRCA			
	1 = Mutación en BRCA1			
	2 = Mutación en BRCA2			
	3 = VSD BRCA1			
	4 = VSD BRCA2			
	5 = VSD BRCA1 Y BRCA2			
	6 = Polimorfismo			
7 = Estudio de otro gen				
Variable “Derivación a consulta de ginecología”	0 = No		1 = Sí	
Variable “Medidas adoptadas”	1 = Mastectomía bilateral profiláctica			
	2 = Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica			
	3 = Ambas cirugías			
	4 = Seguimiento			
Variable “Derivación a psico-oncología”	0 = No		1 = Sí	
Variable “Fecha de última consulta”	Variable fecha día/mes/año			

Tabla 4 - Variables recogidas en un segundo tiempo

3.6. ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES

Se realizó como objetivo secundario un análisis de minimización de costes valorando el impacto económico que supone el hecho de realizar el seguimiento de las pacientes de alto riesgo con las pruebas previamente mencionadas mientras se espera el resultado del test genético por la vía clásica (método de Sanger), en comparación con disponer de dicho test en menor tiempo mediante la técnica de secuenciación masiva, con las implicaciones terapéuticas que esto conlleva.

3.6.1. POBLACIÓN ACCESIBLE

Para dicho análisis se empleó una muestra de las pacientes en seguimiento por la UCHF con sospecha de Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, sin diagnóstico previo o mutación en familia conocida, entre el 1 de septiembre de 2010 y el 23 de mayo de 2016, obtenidas del registro de la propia unidad.

3.6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron mujeres con diagnóstico de cáncer y que, tras valoración en la UCHF, cumplían criterios de riesgo (CAM 2005/SEOM 2015) para realización de estudio genético para los genes BRCA1/2.

3.6.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del análisis aquellas pacientes cuyo resultado del estudio genético estuviera pendiente a fecha del 23 de mayo de 2016, que hubieran realizado el estudio genético por una vía externa a la que ofrece la unidad, que hubieran realizado el seguimiento de alto riesgo en otro centro, que hubieran fallecido durante el intervalo de espera o cuyo seguimiento hubiera sido interrumpido por otras causas.

3.6.4. VARIABLES RECOGIDAS

Las variables recogidas por cada paciente fueron fecha de nacimiento, sexo, fecha de primera y última consulta en la UCHF, fecha de envío de solicitud para estudio genético; estado de las muestras, fecha de recepción del resultado y resultado del estudio genético. También se recogieron, únicamente durante el intervalo de tiempo entre el envío de solicitud y recepción de resultado de estudio genético: número de consultas de Oncología; número de mamografías; número de ecografías de mama; número de resonancias magnéticas de mama con contraste (RM); número de consultas de Ginecología; y número de ecografías transvaginales realizadas.

3.6.5. METODOLOGÍA

Para realizar este análisis se obtuvieron los costes públicos en euros de las diferentes pruebas, estudios y seguimientos en documentos obtenidos en los servicios on-line de la Consejería de Sanidad, principalmente en el *Boletín*

Oficial de la Comunidad de Madrid [126] y en el Acuerdo Marco de Realización de Mamografías Digitales en Unidades Fijas y Pruebas Complementarias Derivadas en la Comunidad de Madrid [127].

Se estableció el precio de una mamografía en 20€, de una ecografía mamaria en 24€, de una RM en 305€, de una consulta médica o ginecológica sucesiva en 78€, y de un diagnóstico genético mediante los medios actuales en 475€.

Los precios de una ecografía transvaginal y de una analítica sanguínea con determinación de Ca-125 no pudieron obtenerse del BOCM, por lo que se obtuvieron los precios públicos disponibles en otras comunidades autónomas, realizándose una media truncada con eliminación de ambos extremos. De esta manera, se estableció el precio de una ecografía transvaginal en 54€ y el precio de una determinación de Ca-125 en 16€.

Finalmente, para obtener el precio de un estudio de secuenciación masiva, se utilizó el precio publicado por la empresa Sistemas Genómicos, a la cual se externalizan los test genéticos de BRCA1/2 en la actualidad, de 999€ (www.sistemasgenomicos.com, accedido el 15/01/2016).

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de variables estimando intervalos de confianza del 95% de los diferentes estadísticos (porcentaje, media, mediana etc). Las asociaciones entre variables cualitativas se analizaron por las pruebas de Ji-cuadrado de Pearson o por el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Las asociaciones entre variables cuantitativas se realizaron con la prueba T-student. Se consideraron asociaciones estadísticamente significativas y diferencias estadísticamente significativas en los contrastes de hipótesis cuando la p bilateral fue menor de 0.05.

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico Stata/ IC 13.0 (Timberlake) y para la realización de gráficos el programa Excel versión 2016 (Microsoft).

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio observacional se limita a realizar un registro retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de mama y que cumpliendo criterios de riesgo (según los criterios de CAM 2005) reciben asesoramiento completo antes y después de la creación de la UCHF.

De acuerdo a la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publicaron las directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, debido al marco temporal requerido para la realización de este estudio y puesto que no era factible solicitar el consentimiento informado de los sujetos, se adoptó un procedimiento de disociación que garantizó que la información que se manejaba no contuviese datos de carácter personal.

La obtención, procesamiento y análisis de los datos se llevó a cabo según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

Este protocolo fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación de nuestro centro (CEIC del área 1) en junio de 2014, con el siguiente código de proyecto: *UCHF 2007/2015. TÍTULO: "Evolución de la atención de pacientes con cáncer de mama y riesgo genético en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón: impacto de la implementación de una Unidad Multidisciplinar de Cáncer Heredofamiliar". Investigador principal: Dr. Iván Márquez Rodas.*

Legislación aplicable

- Declaración de Helsinki de la AMM
- Ley 14/2007, sobre Investigación Biomédica.
- Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Orden SAS/3470/2009, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES ANALIZADOS

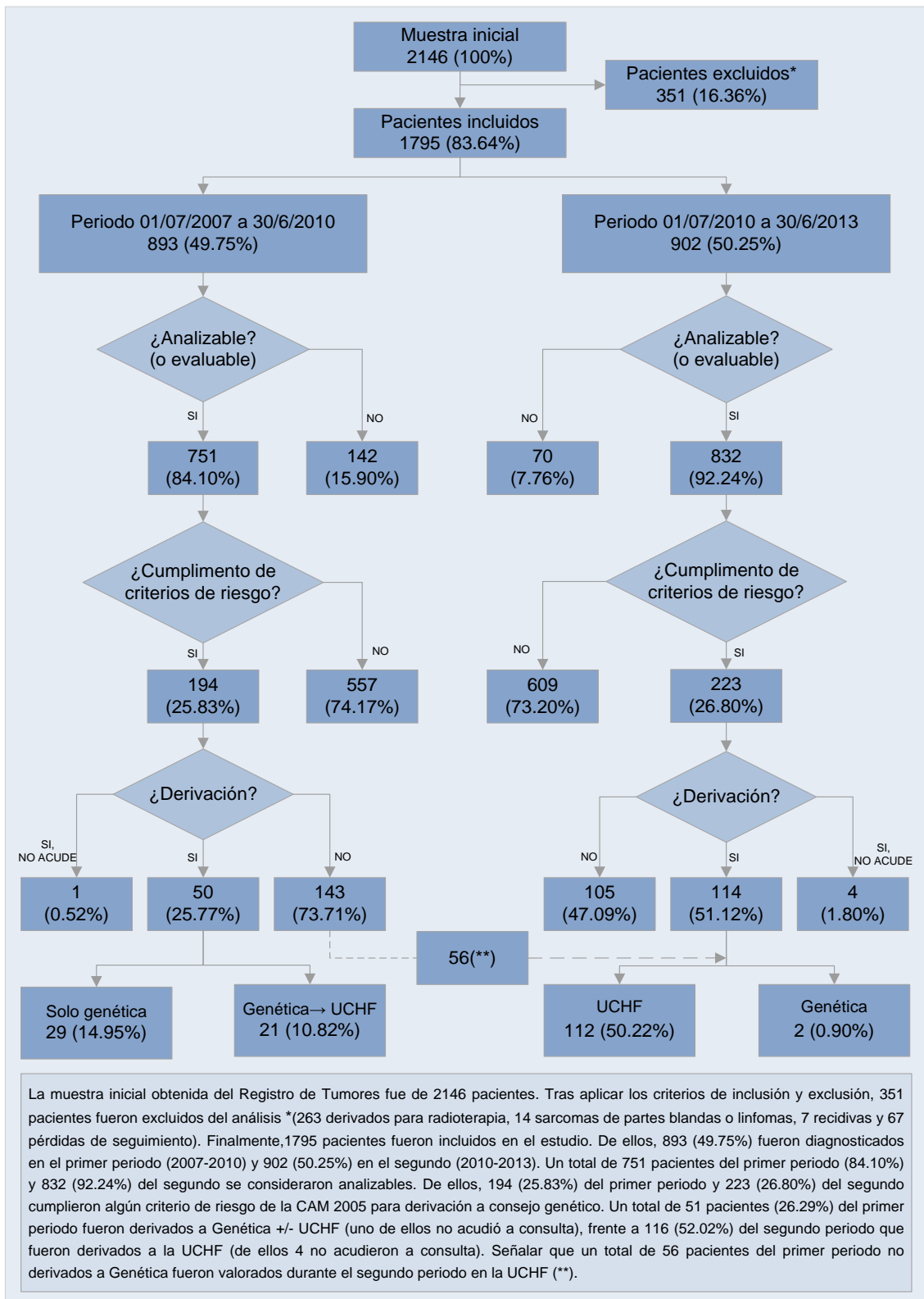


Figura 3 - Diagrama de flujo de pacientes analizados

4.2. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE RIESGO DE LOS PACIENTES DE AMBOS PERIODOS

4.2.1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Un total de 893 pacientes del primer periodo cumplieron criterios de inclusión. De ellos 885 (99.10%) fueron mujeres y 8 (0.90%) varones. En el segundo periodo se incluyeron 902 pacientes, de los cuales 893 (99.00%) fueron mujeres y 9 (1.00%) varones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos periodos respecto a la distribución por sexo [$\chi^2=0.0497$ ($p=0.824$)].

4.2.2. DISTRIBUCIÓN POR EDAD

En relación a la edad, la media al diagnóstico de los pacientes diagnosticados en el primer periodo fue de 57.57 años (rango entre 27 y 95) y en el segundo periodo de 57.84 años (rango entre 16 y 94) [$t = -0.4387$ ($p = 0.6609$)]. Atendiendo a la distribución de la edad por categorías, podemos apreciar en el **Gráfico 2** cómo el porcentaje de pacientes menores de 40 años es ligeramente superior en el primer periodo, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. La distribución en el resto de categorías de edad es homogénea en ambos periodos [$\chi^2= 0.5869$ ($p = 0.90$)]

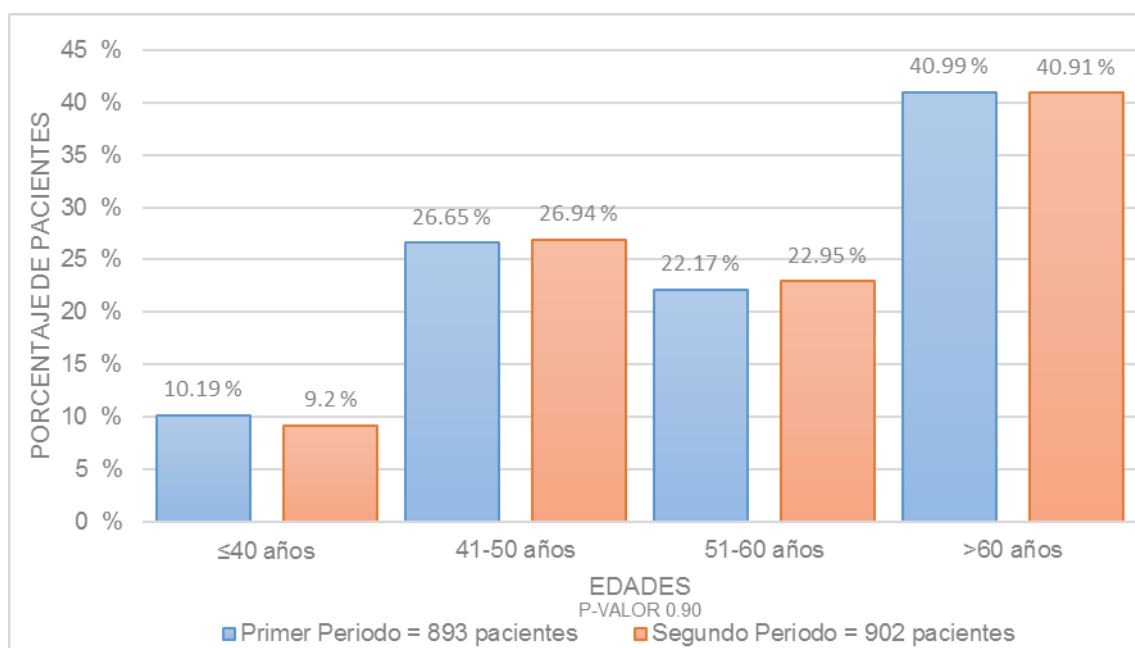


Gráfico 2 - Distribución por edad

4.2.3. DISTRIBUCIÓN POR HISTORIA PERSONAL Y FAMILIAR

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían datos en su historia clínica en relación con los antecedentes personales. Sin embargo, la historia familiar no fue recogida en el 7.61% de los pacientes diagnosticados durante el primer periodo, frente al 2.22% de los diagnosticados en el segundo periodo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa [$\chi^2= 28.0407$ ($p<0.001$)] (Gráfico 3).

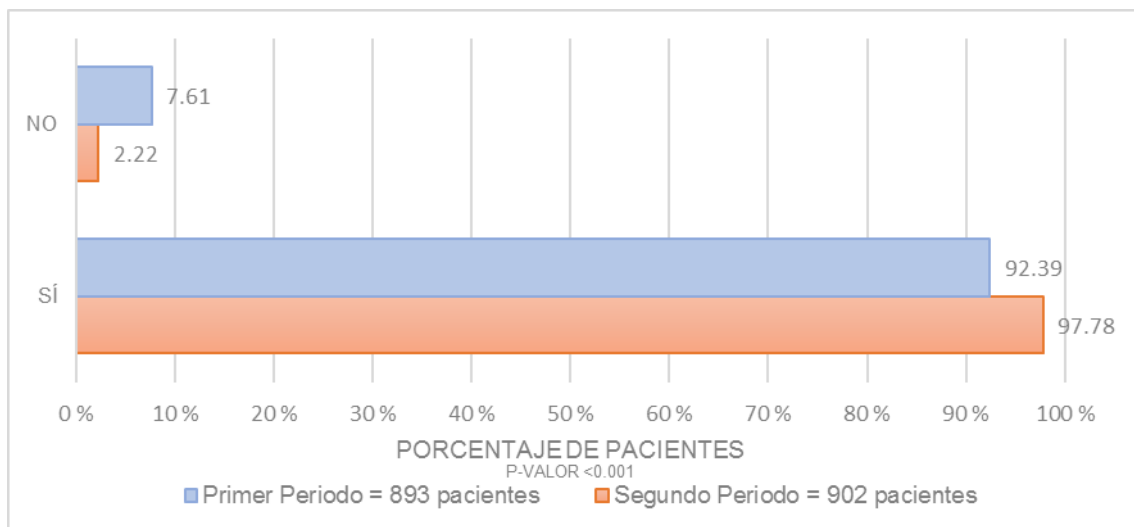


Gráfico 3 - Distribución por historia familiar

- Antecedentes familiares de cáncer de mama

En relación a los antecedentes familiares de cáncer de mama, se puede apreciar en la **tabla 5** cómo los pacientes de ambos periodos tienen una distribución similar en todas las categorías estudiadas.

Antecedentes familiares cáncer de mama	Primer periodo N %	Segundo periodo N %	p-valor (test χ^2)
Primer/segundo grado			0.119
Sí	200 (24.24)	243 (27.55)	
No	625 (75.76)	639 (72.45)	
Tercer grado			0.702
Sí	61 (7.39)	61 (6.92)	
No	764 (92.61)	821 (93.08)	
Número de antecedentes familiares de 1/2 grado			0.465
0	625 (75.76)	639 (72.45)	
1	161 (19.52)	195 (22.11)	
2	31 (3.76)	37 (4.20)	
≥3	8 (0.97)	11 (1.25)	
Total	825 (100.00)	882 (100.00)	

Tabla 5 - Antecedentes familiares de Cáncer de mama

- Antecedentes familiares de cáncer de ovario

De la misma manera, los pacientes de ambos periodos fueron comparables en relación a los antecedentes familiares de cáncer de ovario, con diferencias entre ambos grupos no significativas (Tabla 6).

Antecedentes familiares cáncer de ovario	Primer periodo N %	Segundo periodo N %	p-valor (Fisher)
Primer/segundo grado			0.885
Sí	23 (2.79)	26 (2.95)	
No	802 (97.21)	856 (97.05)	
Tercer grado			0.718
Sí	4 (0.48)	3 (0.34)	
No	821 (99.52)	879 (99.66)	
Número de antecedentes familiares de 1/2 grado			0.955
0	802 (97.21)	856 (97.05)	
1	21 (2.55)	24 (2.72)	
2	2 (0.24)	2 (0.23)	
≥3	0 (0.00)	0 (0.00)	
Total	825 (100.00%)	882 (100.00%)	

Tabla 6 - Antecedentes familiares de Cáncer de ovario

4.2.4. PACIENTES NO ANALIZABLES

Un total de 142 pacientes del primer periodo (15.90%) y 70 pacientes del segundo periodo (7.76%) no pudieron ser analizados por falta de datos en la historia clínica para determinar el riesgo genético, siendo esta diferencia estadísticamente significativa [$\chi^2= 28.5531$ ($p < 0.001$)] (Gráfico 4).

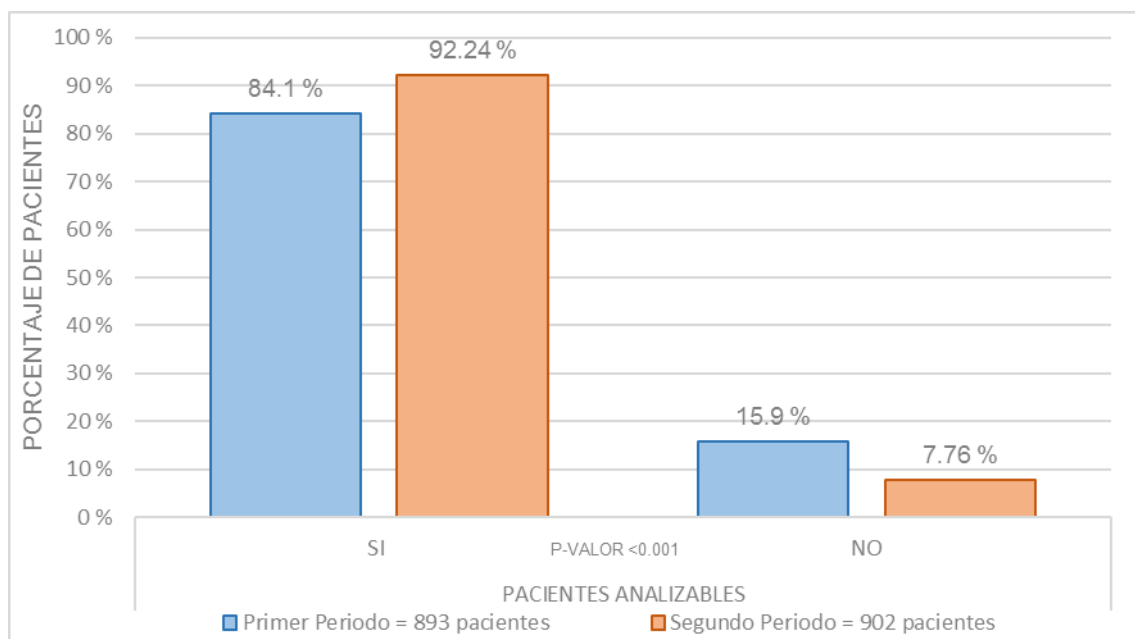


Gráfico 4 - Pacientes analizables

Las causas de ello fueron:

- Falta de historia familiar completa en la historia clínica que permitiera establecer el riesgo genético y no cumplimiento de criterios por edad al diagnóstico (68 pacientes en el primer periodo vs. 19 pacientes en el segundo).
- Información insuficiente para establecer el riesgo, como el caso de antecedentes familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama, pero con ausencia de edad al diagnóstico (74 pacientes en el primer periodo vs. 51 pacientes en el segundo).

4.2.5. CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE RIESGO

En la **tabla 7** vemos la distribución de los criterios de la CAM 2005 en los pacientes analizables en ambos periodos. Un total de 194 pacientes (25.83%) en el primer periodo y 223 (26.80%) en el segundo cumplían algún criterio de riesgo.

CRITERIOS CAM 2005	Primer Periodo N %	Segundo periodo N %	p-valor (Fisher)
Ninguno	557 (74.17)	609 (73.20)	0.648
Un caso de CM \leq 40 / CM y CO en misma paciente	64 (8.52)	64 (7.69)	
2 o + casos de CM, uno \leq 50 o bilateral	72 (9.59)	83 (9.98)	
1 caso de CM \leq 50 o bilateral + 1 caso de CO en familiar de 1 o 2º grado	8 (1.07)	9 (1.08)	
3 casos de CM o 2 CM y 1 CO	20 (2.66)	37 (4.45)	
2 casos de CO en la misma familia	0 (0.00)	1 (0.12)	
CM en varón y otro caso de CM/CO	2 (0.77)	2 (0.24)	
2 o más criterios	28 (3.73)	27 (3.25)	
TOTAL	751 (100.00)	832 (100.00)	

Tabla 7 - Cumplimiento de criterios CAM 2005

La distribución de los mismos es similar en los pacientes de ambos periodos (test exacto de Fisher, $p=0.648$), siendo los criterios de derivación más frecuentes la existencia de dos casos de cáncer de mama (uno de ellos a edad menor o igual de 50 años o bilateral: 9.59% vs. 9.98%) y un caso de cáncer de mama a edad menor o igual a 40 años o la existencia de cáncer de mama y ovario en la misma paciente a cualquier edad (8.52% vs. 7.69%).

4.2.6. ANÁLISIS DE PACIENTES DERIVADOS DE ACUERDO A CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS

Cuando analizamos los pacientes que cumpliendo algún criterio de riesgo son derivados para consejo genético, vemos como durante el primer periodo se derivaron un total de 30 pacientes al Servicio de Genética exclusivamente (29 pacientes asesorados y 1 no llega a acudir a la consulta) y un total de 21 pacientes fueron derivados inicialmente a Genética y posteriormente a la UCHF, resultando un total de 51 pacientes derivados (26.29%).

Si analizamos el segundo periodo, vemos como un total de 116 pacientes (52.02%) fueron derivados a la UCHF (112 asesorados y 4 derivados, pero no llegaron a acudir a la consulta) [$\chi^2= 28.605$ ($p<0.0001$)] (**Gráfico 5**).

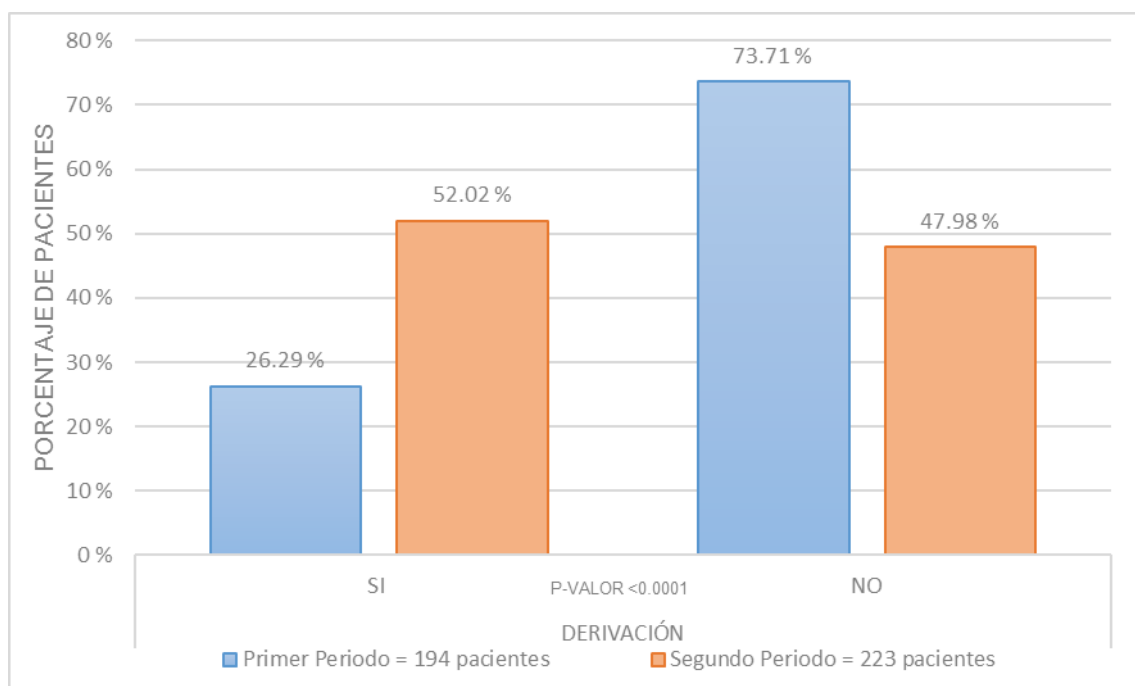


Gráfico 5 - Análisis de los pacientes derivados

Aunque no se incluyen para el análisis de asociación como pacientes derivados, 2 pacientes fueron derivados exclusivamente al Servicio de Genética durante el segundo periodo.

Además, señalar que un total de 56 pacientes diagnosticados durante el primer periodo y no derivados para estudio de riesgo genético en ese periodo, fueron “rescatados” y derivados a la UCHF durante el segundo periodo, suponiendo el 28.87% de los pacientes en riesgo en dicho periodo.

4.2.7. EVOLUCIÓN DE LA DERIVACIÓN DE PACIENTES EN RIESGO POR AÑOS EN AMBOS PERIODOS

En el **gráfico 6** y **gráfico 7** se representa la evolución de la derivación de pacientes en riesgo por años en ambos periodos de estudio.

Durante el periodo 2007-2010 la derivación al Servicio de Genética (*línea azul*) va decreciendo progresivamente, con un pico inicial de derivación de 42.67% (32 pacientes derivados de 75 en riesgo) en pacientes diagnosticados durante el primer año (2007-2008).

Durante el segundo año (2008-2009) se produce un descenso significativo de derivaciones (23.73%) (14/59), que es incluso más marcado a lo largo del tercer año (2009-2010) con un ratio de derivación del 8.33% (5/60).

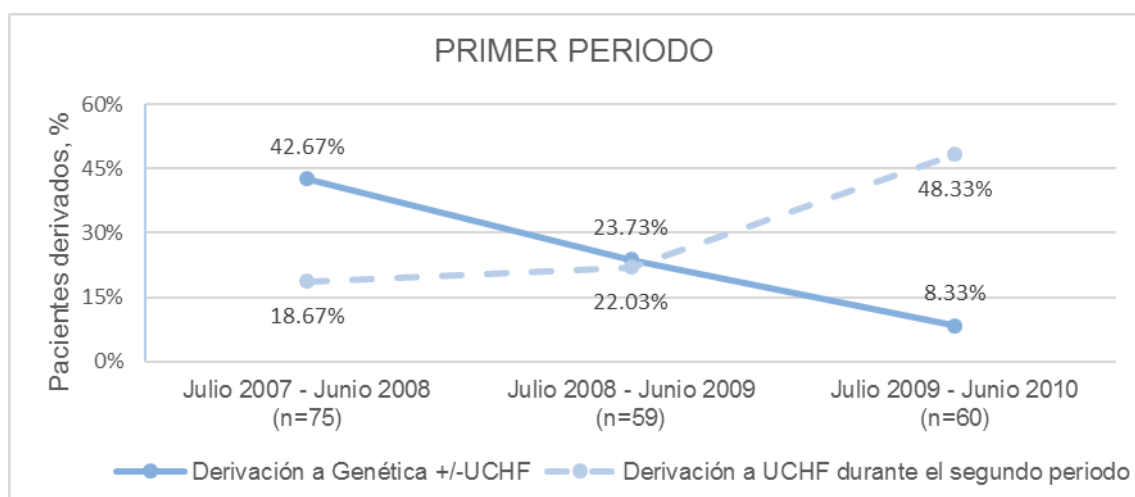


Gráfico 6 - Evolución de la derivación de pacientes por año (primer periodo)

En relación a la derivación a la UCHF de pacientes diagnosticados durante el primer periodo de estudio que son finalmente derivados para recibir asesoramiento genético durante el segundo periodo (*línea azul discontinua*), se puede apreciar una tendencia ascendente del porcentaje de derivaciones, inicialmente del 18.67% durante el primer año (14/75), 22.03% durante el segundo año (13/59) y 48.33% durante el tercer año (29/60).

Finalmente, se representa el porcentaje de derivaciones a la UCHF durante el segundo periodo (*línea roja*), siendo del 56.10% (46/82) durante el primer año (2010-2011), del 53.75% (43/80) durante el segundo año (2011-2012) y del 44.26% (27/61) a lo largo del tercer año (2012-2013).

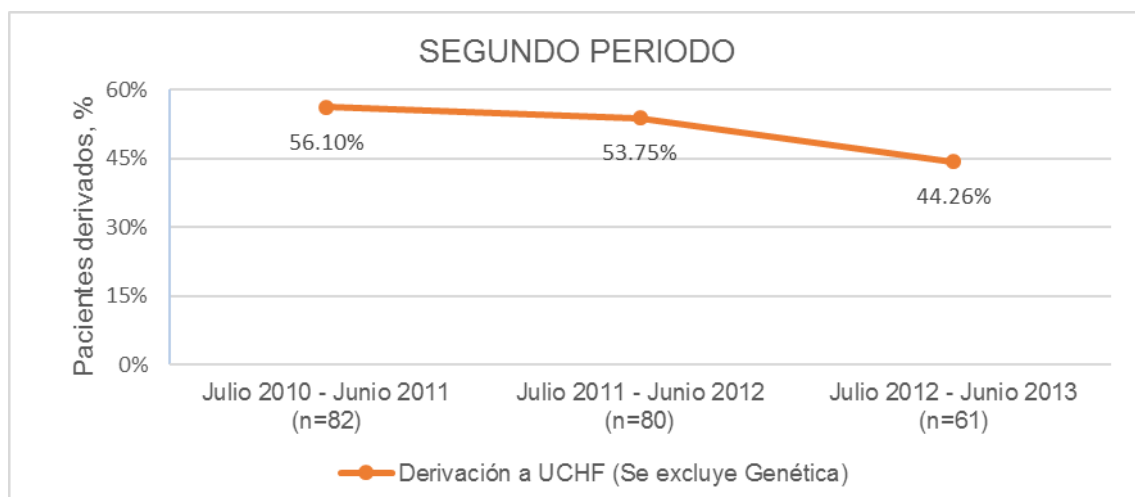


Gráfico 7 - Evolución de la derivación de pacientes por año (segundo periodo)

4.2.8. ANÁLISIS DE PACIENTES DERIVADOS SIN CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE RIESGO A PRIORI

A continuación, se describe la distribución de pacientes que fueron derivados para consejo genético sin cumplir a priori ninguno de los criterios de riesgo establecidos por las guías CAM 2005.

De los pacientes diagnosticados durante el primer periodo se derivaron un total de 17 pacientes: 5 exclusivamente al Servicio de Genética, 3 primero a Genética y posteriormente a la UCHF y un total de 9 a la UCHF (se incluyen aquí los pacientes derivados durante el segundo periodo a la UCHF).

De ellos, 8 pacientes cumplieron criterios a posteriori tras valoración en consultas, 7 para síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario y 1 para Síndrome de Lynch, identificando en este último una mutación germinal en MSH2.

En relación a los pacientes diagnosticados durante el segundo periodo, se derivaron un total de 7 pacientes: 1 fue derivado a Genética, 2 a Genética y posteriormente a la UCHF y 4 pacientes a la UCHF exclusivamente. De ellos, 2 no cumplieron criterios estrictamente de la CAM 2005, pero al tratarse de varones, se solicitó test para BRCA1 y BRCA2, otro paciente cumplió criterios para Síndrome de Lynch y un cuarto paciente criterios para Síndrome de Cowden, no encontrando mutaciones patogénicas en ninguno de los genes estudiados en estos pacientes.

4.2.9. PROCEDENCIA DE LA DERIVACIÓN (PACIENTES CON CRITERIOS DE RIESGO)

Un total de 182 pacientes de riesgo (82.73%) fueron derivados desde el Servicio de Oncología Médica, mientras que 8 pacientes (3.64%) fueron derivados desde Ginecología y 8 pacientes (3.64%) desde Oncología Radioterápica.

Las derivaciones desde otros Servicios fueron puntuales (2 pacientes desde Cirugía General, 1 paciente desde Inmunología, 1 paciente desde Digestivo y 1 paciente desde Atención Primaria).

Además, 5 pacientes acudieron por petición propia y 1 era familiar de consultante. Finalmente, en un total de 11 pacientes no estaba reflejada la procedencia de la derivación.

4.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON CRITERIOS DE RIESGO

En este apartado se analizarán las características clínico-patológicas de los pacientes con cumplimiento de algún criterio de riesgo independientemente de haber sido o no derivados para consejo genético.

En total fueron incluidos 417 pacientes que cumplían algún criterio de riesgo (ver diagrama de flujo), de los cuales 4 fueron varones y por tanto corresponden a datos “missing” en las variables Paridad y Número de Hijos, Lactancia Materna y consumo de ACO o THS.

4.3.1. PARIDAD, NÚMERO DE HIJOS Y LACTANCIA MATERNA

Un total de 298 pacientes (72.15%) tenían antecedentes de embarazo y parto, frente a 104 (25.18%) que eran nuligestas y 11 pacientes (2.66%) en las que no estaba recogido. La media del número de hijos en las pacientes estudiadas fue de 1.4 (rango de 0 a 5) (Gráfico 8). Además, un total de 198 pacientes (47.94%) habían proporcionado lactancia materna.

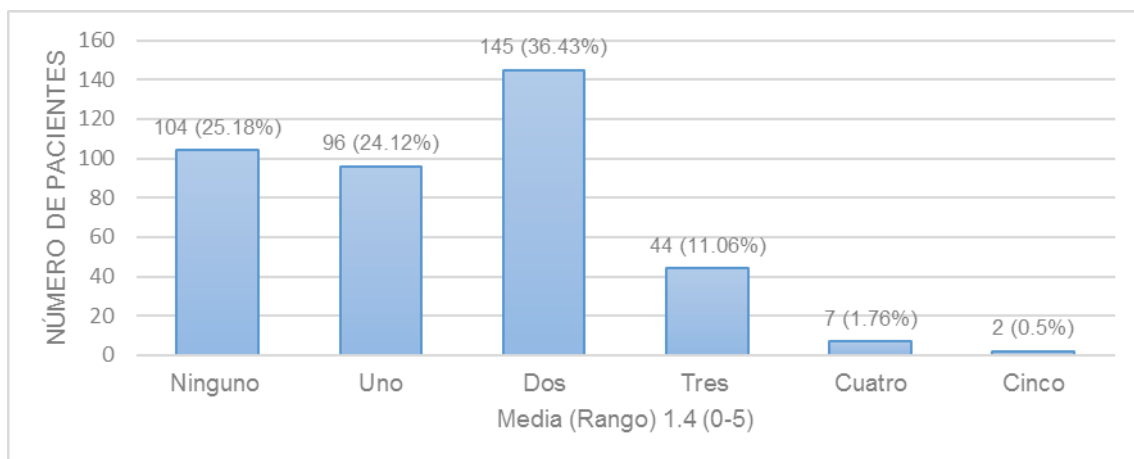


Gráfico 8 - Antecedente de número de hijos en pacientes de riesgo

4.3.2. CONSUMO DE ACO Y THS / CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL

Un total de 112 pacientes (27.12%) tenían registrado en su historia clínica antecedentes de consumo de ACO, frente a 203 pacientes (49.15%) en los cuales no estaba recogido. En relación al consumo de THS, en solo 7 pacientes (1.70%) se confirmó dicho consumo.

En relación a los antecedentes de consumo de tóxicos, un total de 113 pacientes (27.10%) tenían antecedentes en su historia clínica de consumo de tabaco, mientras que sólo 37 (8.87%) confirmaron consumo moderado de alcohol.

4.3.3. SUBTIPO HISTOLÓGICO DE CÁNCER DE MAMA

En relación al subtipo histológico, vemos como la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de carcinoma ductal infiltrante (77.44%), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (8.65%). El resto de histologías fueron menos frecuentes (**Gráfico 9**).

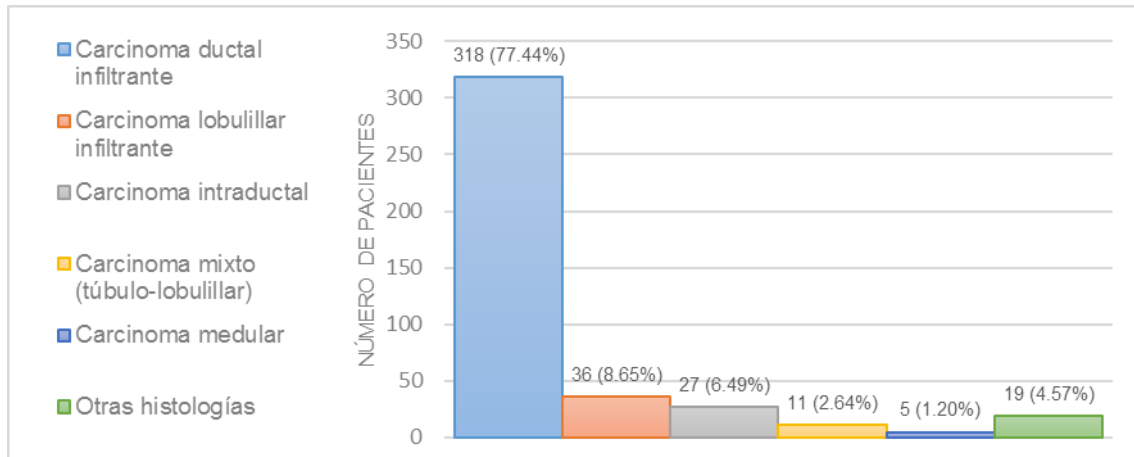


Gráfico 9 - Subtipo histológico de cáncer de mama en pacientes de riesgo

4.3.4. FENOTIPO INMUNOHISTOQUÍMICO DE CÁNCER DE MAMA

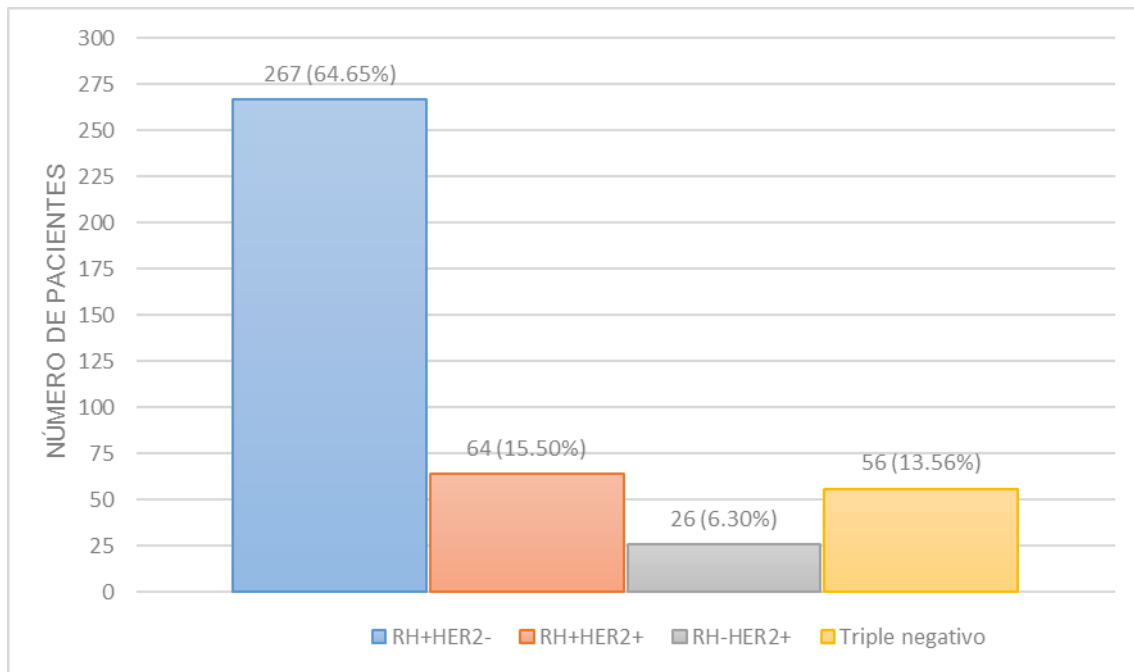


Gráfico 10 - Fenotipo inmunohistoquímico de cáncer de mama en pacientes de riesgo

En relación al estatus de receptores hormonales y HER2, el subtipo más frecuente fue el carcinoma con receptores hormonales positivos y HER2 negativo (64.65%), seguido de lejos por el subtipo receptores hormonales positivos y HER2 positivo y subtipo triple negativo. El subtipo HER2 positivo con receptores hormonales negativos fue el menos frecuente en la serie estudiada (**Gráfico 10**).

4.3.5. ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO

Los pacientes fueron diagnosticados en su mayoría en estadios localizados (carcinoma in situ y estadios I y II: 75.6%), mientras que tan solo un pequeño porcentaje del total se diagnosticaron en estadios localmente avanzados (18.84%) y un 5.56% con enfermedad metastásica (**Tabla 8**).

ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO, N (%)	
Carcinoma in situ	27 (6.52)
Estadio I	122 (29.47)
IA	122 (29.47)
IB	0 (0.00)
Estadio II	164 (39.61)
IIA	106 (25.60)
IIB	58 (14.01)
Estadio III	78 (18.84)
IIIA	50 (12.08)
IIIB	16 (3.86)
IIIC	12 (2.90)
Estadio IV	23 (5.56)
Total	414 (100.00)

Tabla 8 - Estadio tumoral al diagnóstico en pacientes de riesgo

4.3.6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO

En un total de 176 pacientes (42.21%) se realizó cirugía conservadora frente a 221 (53.00%) en las que se realizó mastectomía. En 20 pacientes (4.80%) no se realizó cirugía del tumor primario.

4.3.7. ANTECEDENTES DE TUMOR

Sólo 23 pacientes de alto riesgo tenían antecedentes de algún tumor, siendo el más frecuente el cáncer de mama contralateral (34.78% del total), seguido del cáncer de ovario y de los tumores hematológicos (**Gráfico 11**).

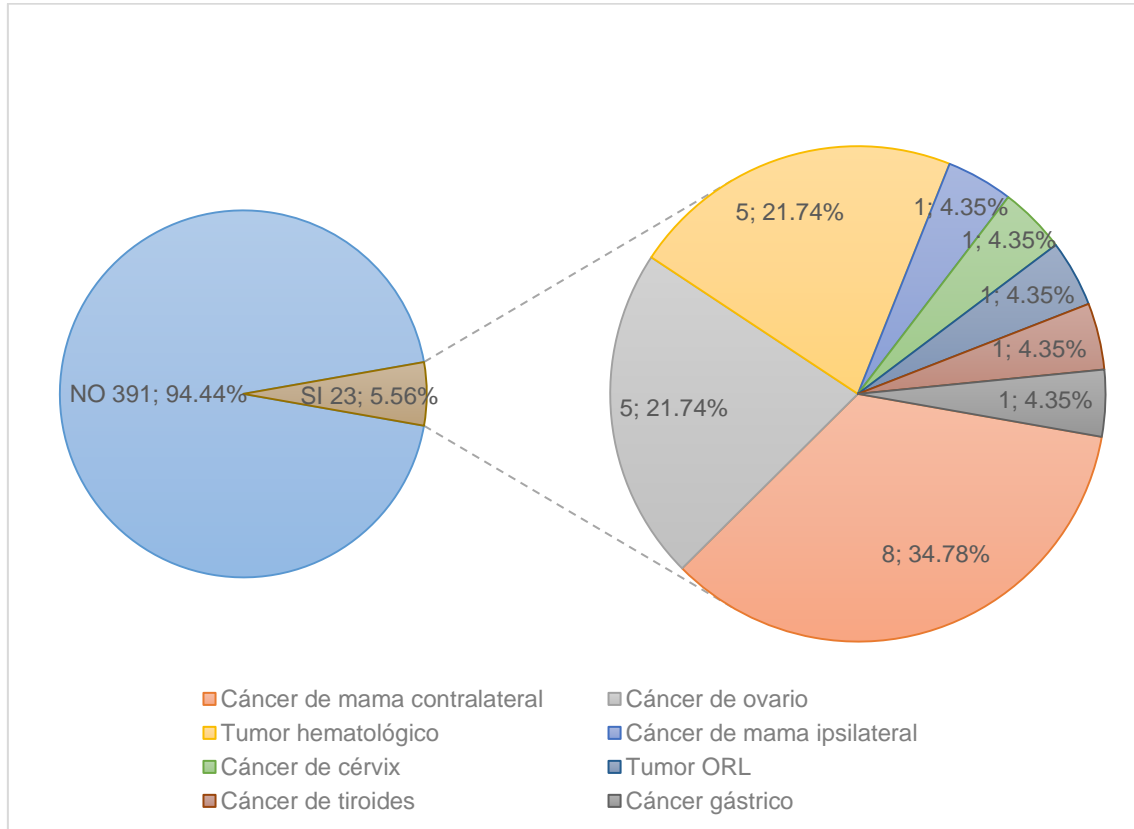


Gráfico 11 - Antecedentes de tumor en pacientes de riesgo

4.3.8. DESARROLLO POSTERIOR DE OTROS TUMORES A LO LARGO DEL PERIODO DE SEGUIMIENTO

Un total de 35 pacientes de alto riesgo desarrollaron otro tumor tras el cáncer de mama, siendo el más frecuente el cáncer de mama contralateral (48.57% del total), seguido del cáncer de ovario y del sarcoma de partes blandas (**Gráfico 12**).

Destacar que una paciente diagnosticada durante el primer periodo desarrolló dos tumores después del cáncer de mama: un cáncer de riñón y un angiosarcoma dérmico, pero no fue derivada para recibir asesoramiento genético.

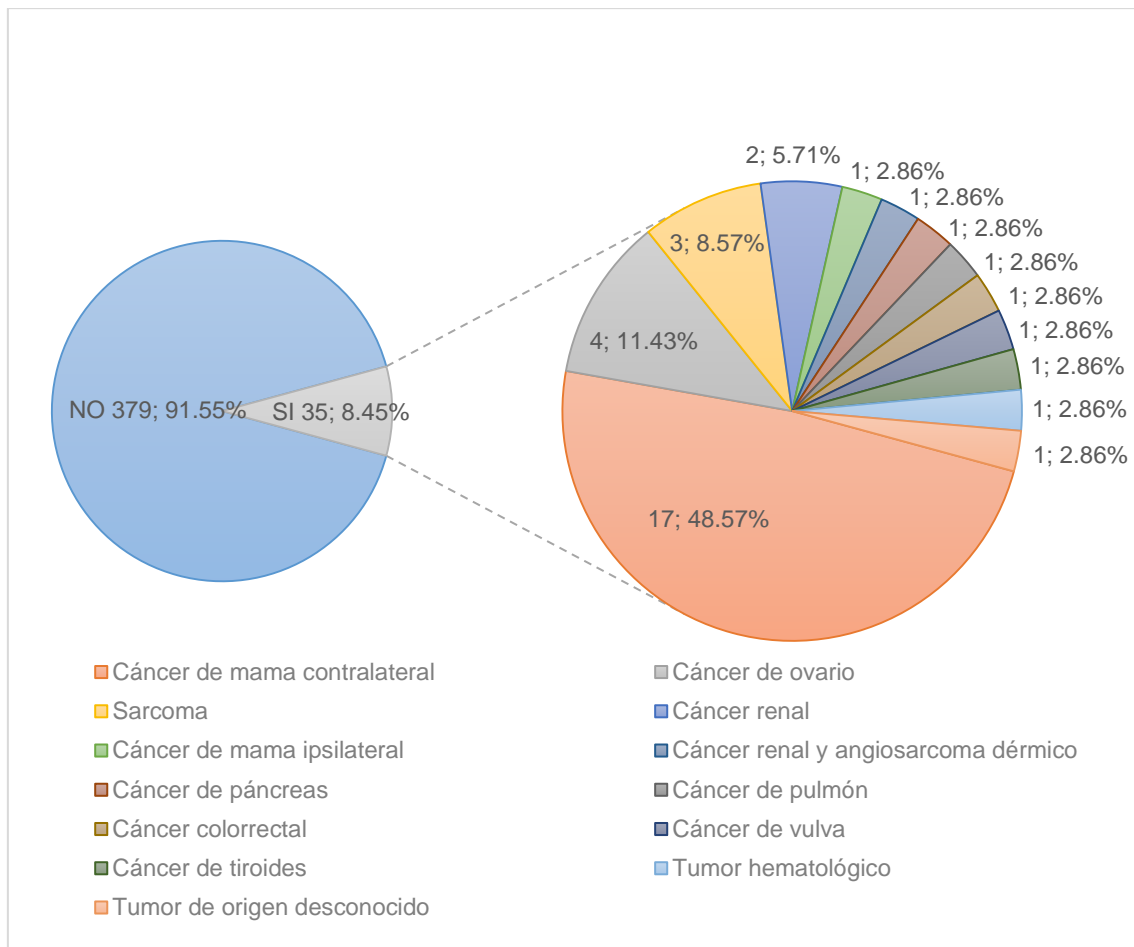


Gráfico 12 - Desarrollo posterior de otros tumores en pacientes de riesgo

4.3.9. CÁNCER DE MAMA BILATERAL

Un total de 25 pacientes desarrollaron un cáncer de mama bilateral, 17 (68.00%) de forma metacrónica y 8 (32.00%) de manera sincrónica.

4.4. ANÁLISIS DE PACIENTES CON CRITERIOS DE RIESGO DERIVADOS A GENÉTICA/ UCHF

4.4.1. ANÁLISIS DE TIEMPOS DE DERIVACIÓN Y DE FIN DE ASESORAMIENTO

A continuación, se realizará un análisis de los tiempos de derivación y de final de asesoramiento (en pacientes con fechas disponibles). Durante el primer periodo, la media de tiempo del diagnóstico a la derivación fue de 8.67 meses (IC 95%: 5.61 a 11.73), y en el segundo periodo fue de 16.46 meses (IC 95%: 14.30 a 18.62) [$t= 4.0281$ ($p<0.001$)]. En el gráfico 13 se representa la distribución por intervalos de 6 meses en ambos periodos de estudio.

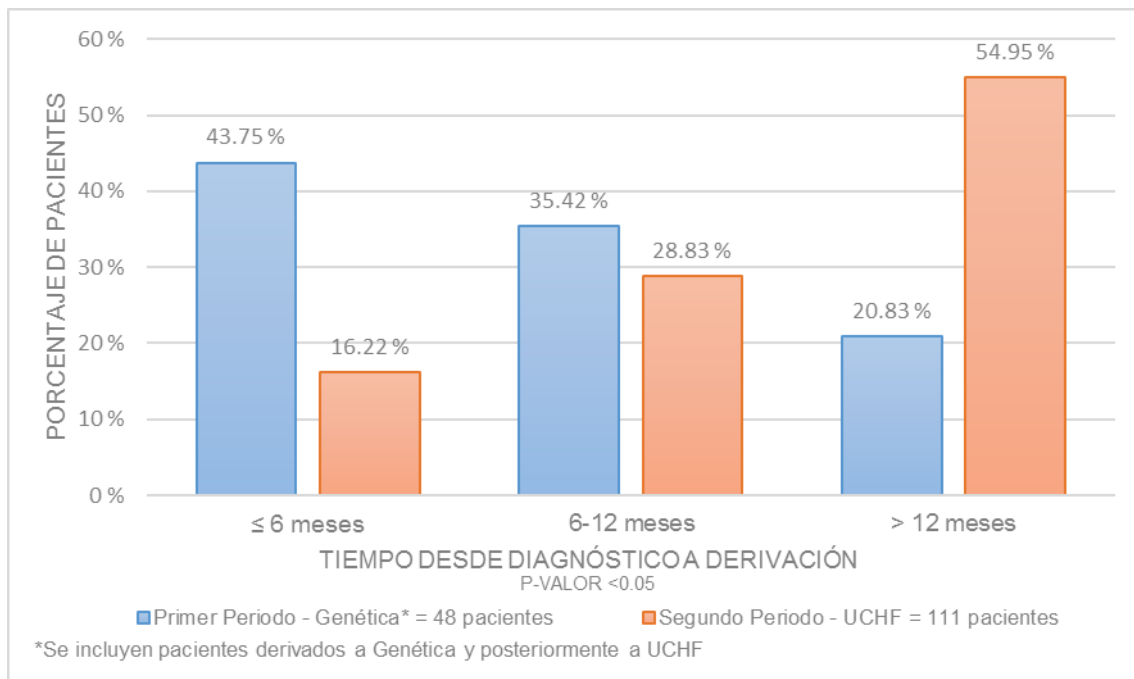


Gráfico 13 - Tiempo desde el diagnóstico a la derivación (meses)

En relación al tiempo desde la primera a la última consulta, en el primer periodo la media fue de 17.63 meses (IC 95%: 14.19 a 21.08), mientras que en el segundo periodo fue de 19.46 meses (IC 95%: 16.72 a 21.73) ($p=0.46$). En el **gráfico 14** se representa la distribución en el punto de corte de 18 meses.

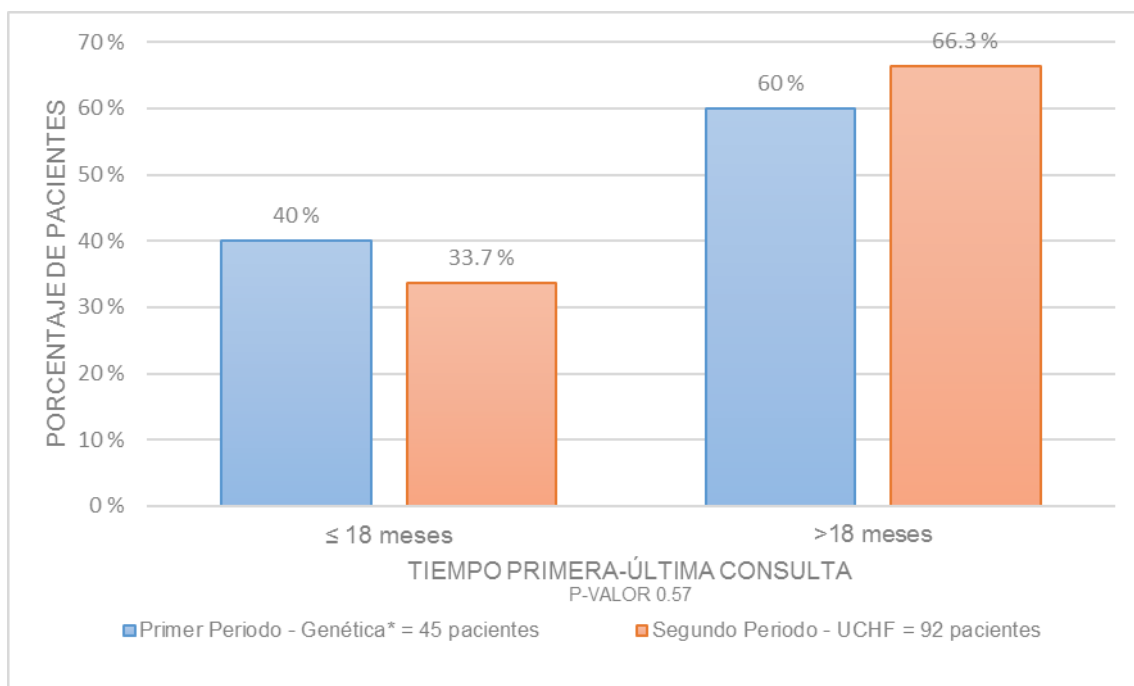


Gráfico 14 - Tiempo desde la primera consulta hasta final del asesoramiento (meses)

4.4.2. DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREVIO Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN LA FAMILIA

Del global de pacientes derivados y que acudieron a consulta de consejo genético (220), un total de 6 (2.73%) tenían un diagnóstico genético previo, y un total de 7 (3.18%) tenían un diagnóstico genético conocido en la familia.

4.4.3. SOLICITUD DE TEST GENÉTICO

En la **tabla 9** se describe la solicitud de los test genéticos, y las causas de su no realización cuando estuvo disponible. En el primer periodo se incluyen pacientes atendidos en el Servicio de Genética y que posteriormente pudieron ser también valorados en la UCHF. En el segundo periodo se incluyen además de los pacientes de dicho periodo valorados en la UCHF, los pacientes diagnosticados durante el primer periodo que solo fueron asesorados en la UCHF durante el segundo periodo. Se han excluido las dos pacientes valoradas en el Servicio de Genética durante el segundo periodo, ya que no se solicitó test genético en ninguno de los casos.

SOLICITUD TEST GENÉTICO	Primer Periodo Genética (+/- UCHF) N (%)	Segundo Periodo UCHF * N (%)
*Sí	41 (82.00)	117 (69.64)
*Sí, pendiente de resultado	0 (0.00)	4 (2.24)
*No	1 (2.00)	1 (0.60)
*No indicado	3 (6.00)	12 (7.14)
*No, diagnóstico genético previo	2 (4.00)	3 (1.79)
*No, éxitus	2 (4.00)	3 (1.79)
*No, pérdida de seguimiento	1 (2.00)	9 (5.36)
*No, denegado	0 (0.00)	1 (0.60)
*No, realizado en otro centro	0 (0.00)	5 (2.98)
*No, paciente lo rechaza	0 (0.00)	1 (0.60)
*No, pendiente de envío	0 (0.00)	12 (7.14)
Total	50 (100.00)	168 (100.00)

*Se incluyen pacientes del primer periodo derivados a UCHF durante el segundo periodo

Tabla 9 - Solicitud de test genético en pacientes de ambos periodos

4.4.4. RESULTADOS DEL TEST GENÉTICO

RESULTADO TEST GENÉTICO	Primer Periodo Genética (+/- UCHF) N (%)	Segundo Periodo UCHF * N (%)
*No mutación patogénica en BRCA	9 (20.93)	61 (48.80)
*Mutación en BRCA1	4 (9.30)	9 (7.20)
*Mutación en BRCA2	4 (9.30)	8 (6.40)
*VSD en BRCA1	13 (30.23)	17 (13.49)
*VSD en BRCA2	6 (13.95)	19 (15.20)
*VSD en BRCA1 y BRCA2	5 (11.63)	3 (2.40)
*Polimorfismo BRCA	0 (0.00)	2 (1.60)
*VSD BRCA2 y no mutación en MLH1/MSH2	1 (2.33)	0 (0.00)
*VSD BRCA1 y mutación en CHEK2	0 (0.00)	1 (0.80)
*Mutación en MSH2	0 (0.00)	1 (0.80)
*No mutación en P53	1 (2.33)	2 (1.60)
*No mutaciones patogénicas en BRCA ni P53	0 (0.00)	1 (0.80)
*VSD BRCA2 y no mutación en PTEN	0 (0.00)	1 (0.80)
Total	43 (100.00)	125 (100.00)

*Se incluyen pacientes del primer periodo derivados a UCHF durante el segundo periodo

Tabla 10 - Resultado del test genético en pacientes de ambos periodos

En la **tabla 10** se describen los resultados obtenidos de los test genéticos solicitados. Durante el primer periodo se diagnosticaron un total de 8 mutaciones patogénicas en BRCA (4 en BRCA1 y 4 en BRCA2), suponiendo una tasa de detección de mutaciones patogénicas del 18.60% (8/43). Durante el segundo periodo, se diagnosticaron un total de 17 mutaciones patogénicas en BRCA (9 en BRCA1 y 8 en BRCA2), suponiendo una tasa de detección del 13.60% (17/125). Todas las mutaciones patogénicas en BRCA fueron identificadas en mujeres. Destacar que durante el segundo periodo se diagnosticó también una mutación en CHEK2 y una mutación en MSH2. Sin embargo, no se detectó mutación en P53 ni en PTEN en ninguno de los pacientes con sospecha de Síndrome de Li-Fraumeni o Síndrome de Cowden.

4.4.5. DESCRIPCIÓN DE MUTACIONES PATOGENICAS EN BRCA1/2

Gen afecto	Descripción de mutación (HGVS cDNA)
BRCA1 (N=12)	1240delCACinsT
	Delección exón 22
	c.5123C>A
	c.2080delA
	c.5242C>A
	c.5274delG
	c.516C>T exón 7
	c.187-188delAG
	IVS 18+3A >C
	Delección del exón 11
	c.330G>A
	c.2031delG
BRCA2 (N=12)	c.9254-9258delATCAT
	Delección 13-21 Kb exón 12 y 16
	c4150G>T, exón 11
	c.3036-3039delACAA
	185delAG
	c.3492insT, exón 11
	c.2683C>T, exón 11
	c.6503delTT
	c.2683C>T, exón 11
	c.9254-9258delATCAT
	c.9382C>T
	c.6052insG, exón 11

Tabla 11 - Descripción de las mutaciones patogénicas en genes BRCA

En la **tabla 11** se describen las mutaciones patogénicas identificadas en los genes BRCA1 y BRCA2. Uno de los resultados de mutación en BRCA1 no estuvo disponible en la historia clínica por lo que no se incluye en la tabla. En el gen BRCA1 todas las mutaciones patogénicas identificadas fueron diferentes, mientras que en BRCA2 dos pacientes presentaron la mutación c.2683C>T del exón 11.

4.4.6. EDAD AL DIAGNÓSTICO EN BRCA1/2 VS. BRCA2

En la **tabla 12** se representa la distribución en cuanto a edad al diagnóstico del cáncer de mama en pacientes con mutación patogénica identificada en BRCA vs. los no mutados. Se han excluido de este análisis y de los subsiguientes aquellos pacientes en los que no se solicitó test BRCA por sospecha única de otro síndrome genético (Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Cowden).

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la relación entre edad al diagnóstico y la presencia o ausencia de mutación tanto en BRCA1 (test exacto de Fisher, $p=1.000$) como en BRCA2 (test exacto de Fisher, $p=0.631$). Señalar que el 84.62% de las pacientes con mutación en BRCA1 y el 91.67% de las BRCA2 fueron diagnosticadas por debajo de los 50 años (test exacto de Fisher, $p=1.000$).

EDAD AL DIAGNÓSTICO	Mutación en BRCA1 N (%)	BRCAX* N (%)	Mutación en BRCA2 N (%)	p-valor** (BRCA1 vs BRCAX) N (%)	p-valor** (BRCA2 vs BRCAX) N (%)
≤40 años	7 (53.85)	73 (52.52)	6 (50.00)	1.000	0.631
40-50 años	4 (30.77)	40 (28.78)	5 (41.67)		
50-60 años	1 (7.69)	15 (10.79)	0 (0.00)		
>60 años	1 (7.69)	11 (7.91)	1 (8.33)		
Total	13 (100.00)	139 (100.00)	12 (100.00)		

*Se incluyen pacientes con VSD o sin mutación identificada

**Test exacto de Fisher

Tabla 12 - Edad al diagnóstico en BRCA1/2 vs. BRCAX

4.4.7. ANTECEDENTES FAMILIARES EN BRCA1/2 VS. BRCAX

En la **tabla 13** se representa la distribución de antecedentes familiares de primer/segundo grado en pacientes con mutación patogénica vs. no mutados.

El 71.92% de pacientes con mutación en BRCA1 tenían 1 o más antecedentes familiares de cáncer de mama en contraposición al 58.99% de los no mutados, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher, $p=0.515$).

En relación a las pacientes con mutación en BRCA2, el 100% tenían algún familiar con cáncer de mama, presentando por tanto diferencias estadísticamente significativas con respecto a los no mutados (test exacto de Fisher, $p=0.009$).

En relación a los antecedentes familiares de cáncer de ovario, el 38.46% de pacientes con mutación en BRCA1 tenían 1 o 2 familiares con cáncer de ovario, frente al 8.63% de los no mutados (test exacto de Fisher, $p=0.001$).

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las pacientes con mutación en BRCA2 (test exacto de Fisher, $p=1.000$).

ANTECEDENTES FAMILIARES (AF)	Mutación en BRCA1 N (%)	BRCA1* N (%)	Mutación en BRCA2 N (%)	p-valor** (BRCA1 vs BRCA2) N (%)	p-valor (BRCA1 vs BRCA2) N (%)
AF 1/2 grado de cáncer de mama				0.515	0.009
- 0	3 (28.08)	57 (41.01)	0 (0.00)		
- 1	6 (46.15)	53 (38.13)	7 (58.33)		
- 2	3 (23.08)	21 (15.11)	4 (33.33)		
- ≥3	1 (7.69)	8 (5.76)	1 (8.33)		
AF 1/2 grado de cáncer de ovario				0.001	1.000
- 0	8 (61.54)	127 (91.37)	11 (91.37)		
- 1	2 (15.38)	11 (7.91)	1 (8.33)		
- 2	3 (23.08)	1 (0.72)	0 (0.00)		
- ≥3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
Total	13 (100.00)	139 (100.00)	12 (100.00)		

*Se incluyen pacientes con VSD o sin mutación identificada

**Test exacto de Fisher

Tabla 13 - Antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario en BRCA1/2 vs. BRCA2

Añadir que tan solo el 20% (5/25) de los pacientes con mutación identificada (BRCA1/2) presentaron simultáneamente antecedentes familiares de primer/segundo grado de cáncer de mama/ovario y solo un 10.53% (2/25) no tuvieron antecedentes familiares de ningún tipo.

4.4.8. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS / CONSUMO DE TÓXICOS EN BRCA1/2 VS. BRCA2

La distribución en relación a los antecedentes de paridad, número de hijos y lactancia materna fue similar en las pacientes con mutación patogénica y en las no mutadas (test exacto de Fisher, $p>0.05$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el consumo de ACO, THS, tabaco y alcohol entre pacientes con mutación versus no mutadas ($p>0.05$).

4.4.9. SUBTIPO HISTOLÓGICO Y FENOTIPO INMUNOHISTOQUÍMICO DE CÁNCER DE MAMA EN BRCA1/2 VS. BRCAX

En relación al subtipo histológico de cáncer de mama, el 61.54% de pacientes con mutación en BRCA1, el 91.67% de las BRCA2 mutadas y el 78.42% de los no portadores de mutación presentaron carcinoma ductal infiltrante. Entre las portadoras de mutación en BRCA1 destacar que una paciente presentó carcinoma medular y 2 pacientes presentaron otras histologías de cáncer de mama. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las portadoras de mutación en BRCA2 y los no mutados en la distribución del subtipo histológico (test exacto de Fisher, $p = 1.000$), si bien entre las pacientes con mutación en BRCA1 vs no mutados existía una tendencia hacia la significación estadística (test exacto de Fisher, $p = 0.064$).

FENOTIPO	Mutación en BRCA1 N (%)	BRCAX* N (%)	Mutación en BRCA2 N (%)	p-valor** (BRCA1 vs BRCAX) N (%)	p-valor** (BRCA2 vs BRCAX) N (%)
RH+HER2-	4 (30.77)	86 (61.87)	10 (83.33)	<0.0001	0.756
RH+HER2+	0 (0.00)	27 (19.42)	1 (8.33)		
RH-HER2+	0 (0.00)	6 (4.32)	0 (0.00)		
Triple negativo	9 (69.23)	20 (14.39)	1 (8.33)		
Total	13 (100.00)	139 (100.00)	12 (100.00)		

*Se incluyen pacientes con VSD o sin mutación identificada

**Test exacto de Fisher

Tabla 14 - Fenotipo inmunohistoquímico de cáncer de mama en BRCA1/2 vs. BRCAX

En la **tabla 14** se representa la distribución de los fenotipos inmunohistoquímicos de cáncer de mama en pacientes con mutación en BRCA versus no mutados. La distribución fue similar en pacientes no mutados con respecto a las portadoras de mutación en BRCA2 (test exacto de Fisher, $p=0.756$), pero se encontraron diferencias significativas con respecto a las pacientes con mutación en BRCA1, con un porcentaje significativamente mayor de cáncer de mama triple negativo en este subgrupo (69.23% vs 14.39%, test exacto de Fisher, $p<0.0001$).

4.4.10. EDAD AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON MUTACIÓN PATOGENICA Y SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO

Un total de 9 pacientes de las portadoras de mutación en BRCA1 (69.23%) desarrollaron cáncer de mama triple negativo. De ellas, el 88.89% se diagnosticaron por debajo de los 50 años, mientras que una paciente fue diagnosticada entre los 50 y los 60 años. Tan solo una paciente del total de las BRCA2 mutadas (8.33%) fue diagnosticada de cáncer de mama triple negativo por debajo de los 50 años (**Tabla 15**). La media de edad al diagnóstico global de las pacientes con mutación en BRCA dentro del subgrupo triple negativo fue de 39.94 años (rango entre 28.08 y 56.55 años).

EDAD AL DIAGNÓSTICO	Mutación en BRCA1 N (%)	Mutación en BRCA2 N (%)	TOTAL
≤40 años	6 (66.67)	0 (0.00)	6 (60.00)
40-50 años	2 (22.22)	1 (100.00)	3 (30.00)
50-60 años	1 (11.11)	0 (0.00)	1 (10.00)
Total	9 (100.00)	1 (100.00)	10 (100.00)

Tabla 15 - Distribución por edad en los pacientes con mutación y cáncer de mama triple negativo

4.4.11. ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO EN BRCA1/2 VS. BRCAX

En la **tabla 16** se representa el estadio tumoral al diagnóstico en pacientes con hallazgo de mutación patogénica vs. los no mutados. Hay que señalar que en una paciente con mutación en BRCA1 no se pudo establecer el estadio tumoral, por lo que se evaluaron 12 pacientes. No se diagnosticó carcinoma in situ en ninguna de las pacientes con mutación deletérea. En el grupo de las pacientes con mutación en BRCA1, el porcentaje de tumores localmente avanzados (estadio III) fue mayor que en las BRCA2 y en los no mutados (33.33% en BRCA1, 8.33% en BRCA2 y 18.71% en BRCAX) [test exacto de Fisher, p (BRCA1 vs BRCAX) =0.019]. Señalar que tres de las cuatro pacientes portadoras de mutación en BRCA1 en las que se diagnosticó cáncer de mama en estadio III tenían subtipo triple negativo.

ESTADIO TUMORAL	Mutación en BRCA1 N (%)	BRCAX* N (%)	Mutación en BRCA2 N (%)	p-valor** (BRCA1 vs BRCAX) N (%)	p-valor** (BRCA2 vs BRCAX) N (%)		
Carcinoma in situ	0 (0.00)	9 (6.47)	0 (0.00)	0.019	0.169		
Estadio I							
- IA	5 (41.67)	36 (25.90)	7 (58.33)				
Estadio II							
- IIA	1 (8.33)	48 (34.53)	1 (8.33)				
- IIB	2 (16.67)	17 (12.23)	2 (16.67)				
Estadio III							
- IIIA	0 (0.00)	18 (12.95)	1 (8.33)				
- IIIB	3 (25.00)	4 (2.88)	0 (0.00)				
- IIIC	1 (8.33)	4 (2.88)	0 (0.00)				
Estadio IV	0 (0.00)	3 (2.16)	1 (8.33)				
Total	12 (100.00)	139 (100.00)	12 (100.00)				

*Se incluyen pacientes con VSD o sin mutación identificada

**Test exacto de Fisher

Tabla 16 - Estadio tumoral al diagnóstico en BRCA1/2 vs. BRCAX

4.4.12. TIPO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO EN BRCA1/2 VS. BRCAX

En relación al tipo de cirugía realizada, en el 69.23% de las portadoras de mutación en BRCA1 y en el 66.67% de las BRCA2 se realizó mastectomía radical, mientras que en los no portadores se realizó en el 53.24%, siendo estas diferencias no significativas [test exacto de Fisher, p (BRCA1 vs BRCAX) =0.487; p (BRCA2 vs BRCAX) =0.139]

4.4.13. ANTECEDENTES DE TUMOR / DESARROLLO DE SEGUNDOS TUMORES EN BRCA1/2 VS. BRCAX

En relación al desarrollo de cáncer de mama bilateral, una paciente con mutación en BRCA1 y dos pacientes con mutación en BRCA2 tenían antecedentes personales de cáncer de mama contralateral, mientras que 2 pacientes con mutación en BRCA2 desarrollaron posteriormente cáncer de mama bilateral, una de forma metacrónica, y otra de forma sincrónica.

Además, una paciente con mutación en BRCA1 que decidió seguimiento en lugar de cirugías preventivas desarrolló un cáncer de ovario tras su diagnóstico inicial de cáncer de mama.

En el grupo de pacientes sin hallazgo de mutación (no mutación o VSD), 10 tenían antecedentes tumorales (tres con diagnóstico de cáncer de ovario, dos con cáncer de mama contralateral, dos con tumores hematológicos, un cáncer de cérvix y un cáncer de mama ipsilateral) y 12 pacientes desarrollaron un segundo tumor después del diagnóstico inicial de cáncer de mama (seis desarrollaron cáncer de mama contralateral, una un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas, un cáncer de tiroides, un cáncer renal y un tumor de origen desconocido).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las portadoras de mutación versus no mutados en relación a antecedentes de tumor (test exacto de Fisher, $p=0.883$) ni desarrollo posterior de otros tumores (test exacto de Fisher, $p=0.795$)

4.4.14. CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE RIESGO (CAM 2005 Y SEOM 2015) EN PACIENTES CON MUTACIÓN PATOGENICA

En la **tabla 17** se representa la distribución de los criterios de la CAM 2005 que cumplieron aquellas pacientes en las que se identificó mutación patogénica en genes BRCA1/2. Más de la mitad de pacientes con mutación en BRCA1 (53.85%) cumplieron más de dos criterios de derivación (historia familiar positiva y edad joven al diagnóstico), siendo el segundo criterio más frecuente la existencia de dos casos de cáncer de mama, uno a edad menor a 50 años o bilateral. En relación a las pacientes con mutación en BRCA2 el criterio más frecuente de derivación fue la existencia de dos casos de cáncer de mama (58.33%), seguido del cumplimiento de dos o más criterios.

Criterios CAM 2005	Mutación en BRCA1 N (%)	Mutación en BRCA2 N (%)	p-valor*
Un caso de CM \leq 40 / CM y CO en misma paciente	2 (15.18)	0 (0.00)	0.132
2 o + casos de CM, uno \leq 50 o bilateral	3 (23.08)	7 (58.33)	
1 caso de CM \leq 50 o bilateral + 1 caso de CO en familiar de 1º o 2º grado	1 (7.69)	0 (0.00)	
2 o más criterios	7 (53.85)	5 (41.67)	
Total	13 (100.00)	12 (100.00)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 17 - Criterios de riesgo de CAM 2005 en pacientes con mutación en BRCA

En relación al cumplimiento de criterios de riesgo de acuerdo a las guías SEOM 2015, se observa que en el caso de pacientes con mutación en BRCA1, de nuevo la mayoría de pacientes cumplían más de dos criterios de riesgo (61.54%) (Tabla 18). Si analizamos las pacientes con mutación en BRCA2, el 33.33% cumplían más de dos criterios, y en el 25% existían 2 casos de cáncer de mama a edad menor de 50 años. Cabe destacar que una paciente con mutación en BRCA2 no hubiera cumplido criterios estrictos de SEOM 2015, ya que se trataba de una paciente mayor de 60 años, cuya hermana había presentado un cáncer de mama a la edad de 38 años.

Criterios SEOM 2015	Mutación en BRCA1 N (%)	Mutación en BRCA2 N (%)	p-valor*
1 caso de CM < 35 años	1 (7.69)	1 (8.33)	0.120
CM bilateral (1º<40 años)	0 (0.00)	1 (8.33)	
CM bilateral + CM< 50 años	0 (0.00)	1 (8.33)	
2 casos de CM< 50 años	2 (15.38)	3 (25.00)	
CMTN< 50 años	1 (7.69)	0 (0.00)	
≥3 casos de CM	1 (7.69)	1 (8.33)	
2 o más criterios	8 (61.54)	4 (33.33)	
No criterios	0 (0.00)	1 (8.33)	
Total	13 (100.00)	12 (100.00)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 18 - Criterios de riesgo de SEOM 2015 en pacientes con mutación en BRCA

4.4.15. DERIVACIÓN A GINECOLOGÍA

En la tabla 19 se describe la derivación al Servicio de Ginecología en aquellas pacientes con diagnóstico de mutación patogénica en BRCA. Durante el primer periodo se derivaron el 50% de las pacientes en contraposición al segundo periodo, donde se derivaron el 82.35% (test exacto de Fisher, p=0.1563).

DERIVACIÓN A GINECOLOGÍA BRCA1/2	Primer Periodo Genética (+/- UCHF) N (%)	Segundo Periodo UCHF * N (%)	p-valor**
- Sí	4 (50.00)	14 (82.35)	0.1563
- No	4 (50.00)	3 (17.65)	
Total	8 (100.00)	17 (100.00)	

*Se incluyen pacientes del primer periodo derivados a UCHF durante el segundo periodo

**Test exacto de Fisher

Tabla 19 - Derivación a Ginecología en pacientes con diagnóstico de mutación

Destacar que también se derivaron a ginecología las pacientes con diagnóstico de mutación patogénica en MSH2 y CHEK2.

En relación a los pacientes sin hallazgo de mutación patogénica, durante el primer periodo se derivaron a Ginecología el 5.89%, mientras que durante el segundo periodo se derivaron el 7.62%, en base a criterios personales o familiares de alto riesgo.

4.4.16. MEDIDAS ADOPTADAS EN PACIENTES CON MUTACIÓN PATOGENICA

Durante el primer periodo, 2 pacientes se realizaron cirugías reductoras de riesgo (una mastectomía contralateral/bilateral y una SOBP), lo que supone un 25% de las pacientes con mutación identificada.

Durante el segundo periodo 13 pacientes se realizaron alguna cirugía reductora de riesgo (una mastectomía contralateral/bilateral, 4 SOBP y 8 pacientes ambas cirugías) lo que supone un 76.47% de las pacientes con mutación identificada (test exacto de Fisher, $p= 0.0280$) (Tabla 20).

Señalar que en la paciente con mutación identificada en el gen CHEK2 se realizó SOBP y en la paciente con mutación en MSH2 se procedió a MBP.

CIRUGÍAS PREVENTIVAS BRCA1/2	Primer Periodo Genética (+/- UCHF) N (%)	Segundo Periodo UCHF * N (%)	p-valor**
- Sí	2 (25.00)	13 (76.47)	0.0280
- No (Seguimiento)	6 (75.00)	4 (23.53)	
Total	8 (100.00)	17 (100.00)	

*Se incluyen pacientes del primer periodo derivados a UCHF durante el segundo periodo

**Test exacto de Fisher

Tabla 20 - Realización de cirugías preventivas en pacientes con mutación en BRCA

En relación a las pacientes sin hallazgo de mutación patogénica que habían sido derivadas a Ginecología por alto riesgo personal o familiar, durante el primer periodo 2 pacientes se sometieron a SOBP (VSD en BRCA1 en ambos casos), y en el segundo periodo una paciente se realizó mastectomía bilateral/contralateral profiláctica (test normal), 5 SOBP (4 test normal y 1 VSD en ambos genes) y 2 pacientes se realizaron ambas cirugías (test normal en ambos casos).

4.4.17. DERIVACIÓN A PSICOONCOLOGÍA

En relación a la derivación de pacientes en los que se solicitó test genético a la consulta de Psico-oncología, durante el primer periodo se derivaron el 20.93% (9/43). Durante el segundo periodo el porcentaje de derivación de pacientes fue del 14.40% global (18/125) (test exacto de Fisher, $p=0.3394$).

En la **tabla 21** se recoge la derivación a Psico-oncología en las pacientes con diagnóstico de mutación patogénica en BRCA.

Durante el primer periodo, se derivaron un 25% de las pacientes en contraposición al segundo periodo, en el que se derivaron un 41.18%.

Señalar también que las pacientes con diagnóstico de mutación patogénica en CHEK2 y MSH2 no precisaron valoración en consultas de Psico-oncología.

DERIVACIÓN A PSICO-ONCOLOGÍA BRCA1/2	Primer Periodo Genética (+/- UCHF) N (%)	Segundo Periodo UCHF * N (%)	p-valor**
- Sí	2 (25.00)	7 (41.18)	0.6608
- No	6 (75.00)	10 (58.82)	
Total	8 (100.00)	17 (100.00)	

*Se incluyen pacientes del primer periodo derivados a UCHF durante el segundo periodo

**Test exacto de Fisher

Tabla 21 - Derivación a Psico-oncología en pacientes con diagnóstico de mutación

4.5. ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES CON EL EMPLEO DE PLATAFORMAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

A continuación se presentará un análisis de costes que recogerá el coste que supone realizar el test genético por la vía clásica mediante el método de Sanger y, a consecuencia de ello, el precio del seguimiento de alto riesgo en las pacientes que están a la espera del resultado del test genético, y el coste que supondría su realización mediante el método de secuenciación masiva y tener por tanto el resultado en un tiempo considerablemente menor evitando seguimientos de alto riesgo no necesarios en pacientes que no presenten mutación patogénica en los genes BRCA.

4.5.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES EN EL ANÁLISIS ECONÓMICO

Para la realización de este análisis, se recogió una muestra de mujeres en seguimiento por la UCHF para estudio genético de BRCA que no tuvieran diagnóstico previo conocido ni mutación en familia conocida y que hubieran sido valoradas en dicha unidad entre el 1 de septiembre de 2010 y el 23 de mayo de 2016. Se excluyeron las pacientes cuyo resultado de test genético estuviera pendiente a fecha de 23 de mayo de 2016 y también pacientes sin diagnóstico de cáncer, resultando una muestra de 282 pacientes. De ellas, se excluyeron aquellas pacientes cuyo seguimiento o test genético se hubiera realizado en otro centro y aquellas que hubieran abandonado el seguimiento por fallecimiento u otras causas, resultando una muestra final de 205 pacientes analizables (Figura 4).

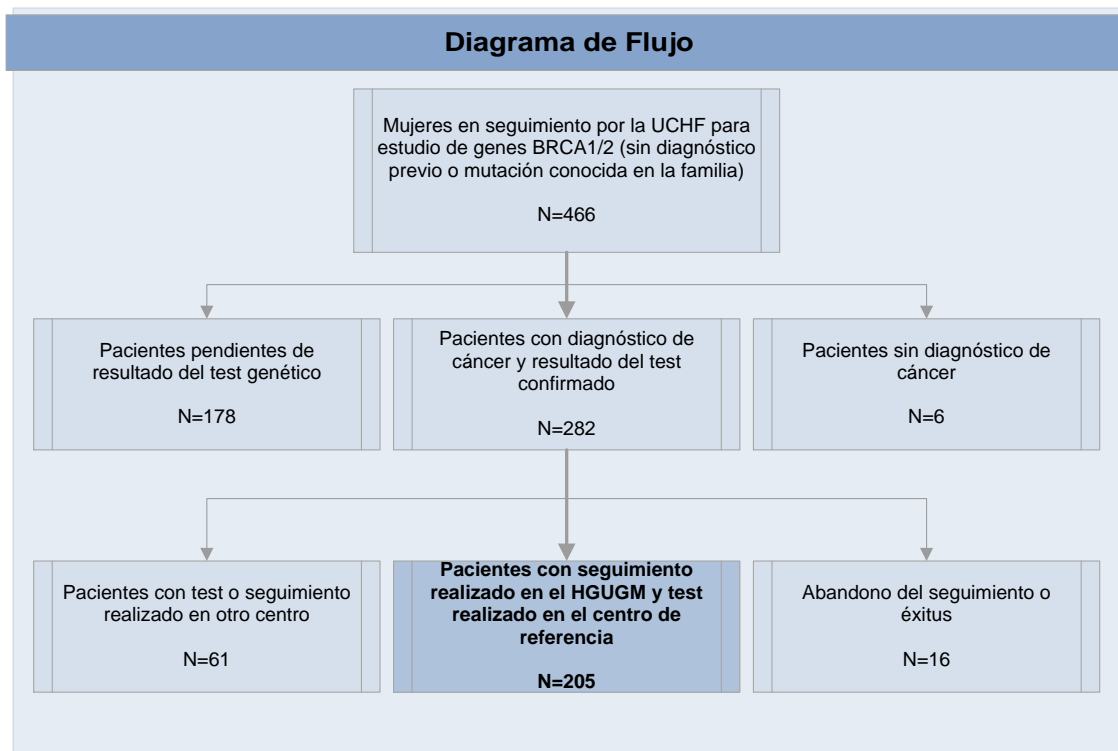


Figura 4 - Diagrama de flujo de pacientes incluidas en el análisis económico

4.5.2. ANÁLISIS DEL COSTE TEÓRICO

Como se detalla en el apartado de Material y Métodos, se obtuvieron los costes públicos en euros de las diferentes pruebas, estudios y seguimientos en el Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid (BOCM), *Acuerdo Marco de*

Realización de Mamografías Digitales en Unidades Fijas y Pruebas Complementarias Derivadas en la Comunidad de Madrid y precios públicos disponibles de otras Comunidades Autónomas (Tabla 22).

Estudios de imagen	
Mamografía	20 euros
Ecografía de mama	24 euros
RM de mama	305 euros
Ecografía transvaginal	54 euros
Estudios analíticos	
Marcador Ca-125	16 euros
Consultas médicas	
Consulta médica o ginecológica	78 euros
Test genéticos	
Método Sanger	475 euros
Secuenciación masiva (Sistemas Genómicos)	999 euros

Tabla 22 - Precios públicos en euros del seguimiento de alto riesgo y del análisis de genes BRCA1/2

De acuerdo a las guías clínicas de cáncer de mama-ovario hereditario, el seguimiento de alto riesgo para mujeres con riesgo genético consiste en autoexploración mamaria mensual a partir de los 18 años, exploración clínica mamaria bianual a partir de los 25 años; mamografía y RM mamaria anual a partir de los 25 años, ecografía transvaginal y determinación analítica de Ca-125 bianual a partir de los 35 años.

De esta forma, para determinar el coste del seguimiento de una paciente de nuestro estudio se ha tenido en cuenta el coste del diagnóstico genético (475€) más el coste del seguimiento hasta conocer el resultado del test genético (Tabla 23).

Seguimiento	Coste (euros)
Mamografía + consulta en la que se solicita	20 + 78
Dos consultas de Ginecología + determinación de Ca-125 y ecografía Transvaginal	$(2 \times 54) + (2 \times 16) + (2 \times 78)$
RM mamaria + consulta en la que se solicita	305 + 78
Total	777

Tabla 23 - Coste anual del seguimiento de alto riesgo

Por tanto, el coste final teórico de un seguimiento perfecto, según las guías de referencia será de 777€ al año por cada paciente. Las pacientes que no presenten mutación cesarán su seguimiento de alto riesgo tras conocer el resultado del estudio genético. Sin embargo, aquellas pacientes que presenten mutación seguirán realizando dicho seguimiento.

La distribución de costes para ambos tipos de estudio genético se muestra en la figura 5.

COSTES	Test A (secuenciación)	Test B (Sanger)
Pacientes con mutación	CosteA + Seg.Mut	CosteB + Seg.Mut
Pacientes sin mutación	CosteA (no se computa seguimiento al tener el resultado en menos de 1 mes)	CosteB + Seg.NoMut

Seg.Mut = Coste teórico del seguimiento anual en pacientes con mutación (euros)
Seg. NoMut = Coste del seguimiento anual en pacientes sin mutación (euros)

Fórmula desarrollada:

$$(CosteA + Seg.Mut)*y + CosteA*(1 - y) = (CosteB + Seg.Mut)*y + (CosteB + Seg.NoMut)*(1 - y)$$

$$CosteA*y + Seg.Mut*y + CosteA - CosteA*y = CosteB*y + Seg.Mut*y + CosteB + Seg.NoMut - CosteB*y - Seg.NoMut*y$$

$$CosteA - CosteB = Seg.NoMut*(1 - y)$$

Diferencia de costes de los test = Coste Seguimiento teórico * T *(1-y)

T = Diferencia de costes de los test + [Coste Seguimiento teórico* (1 -y)]

T = Tiempo de espera en el que se igualan los costes (años)

Coste Seguimiento teórico = Coste anual de un seguimiento perfecto (euros)

y = % de pacientes con mutación en BRCA1/2

Figura 5 - Ecuación desarrollada para la realización del estudio económico teórico

Siguiendo la ecuación representada en dicha figura, el coste A menos el coste B será igual al seguimiento en no mutadas multiplicado por la proporción de pacientes sin mutación, que equivale al coste del seguimiento teórico multiplicado por la proporción de pacientes sin mutación y multiplicado por la constante T (tiempo de espera en años a partir del cual se igualan los costes). Teniendo en cuenta que el porcentaje de pacientes con hallazgo de mutación patogénica en nuestra muestra fue de un 13.66% (28/205) (y por tanto los no mutados representaron el 86.34%), que el coste del seguimiento teórico anual es de 777 euros por paciente, y que la diferencia de precios entre ambos test (secuenciación masiva vs clásico) es de 524 euros, el tiempo a partir del cual los costes de ambos estudios se igualarían es de 0.78 años.

4.5.3. ANÁLISIS DEL COSTE REAL

A continuación, se realiza una comparación real, obteniendo el coste real del seguimiento individualizado de cada una de las 205 pacientes de la muestra. Se tuvo en cuenta la realización de mamografías, RM mamarias, consultas de Ginecología y ecografías transvaginales. Además, se recogió la realización de ecografías de mama dado que algunos facultativos tendían a utilizar dicha técnica en sustitución de las pruebas descritas en las guías clínicas.

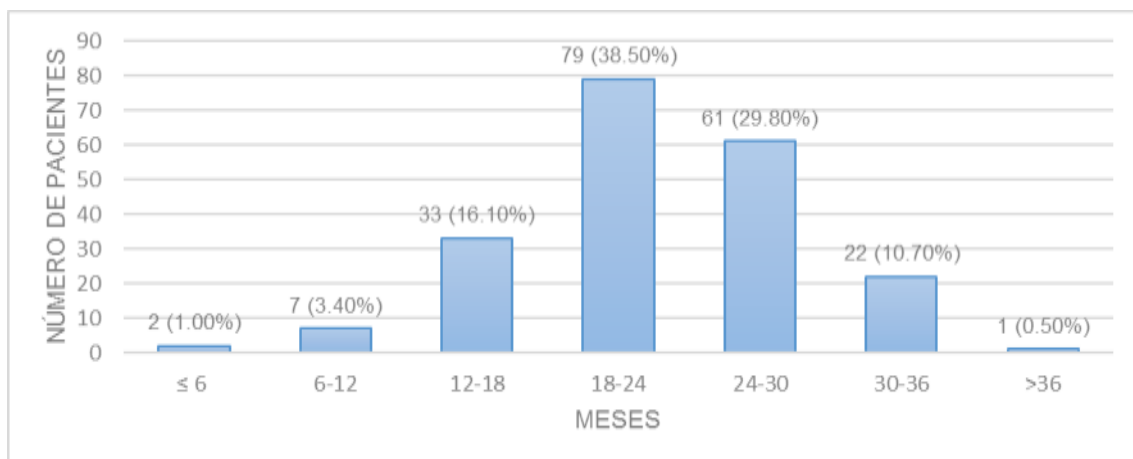


Gráfico 15 - Tiempos de espera en intervalos de 6 meses

Los tiempos de espera para las pacientes incluidas en la muestra fueron dispares, con una media de 678.57 días (SD 198.54) entre la primera y última consulta. En el **gráfico 15** se representa el tiempo de espera de la muestra distribuido por categorías de 6 meses. La moda obtenida fue el intervalo de tiempo 18 a 24 meses.

También se evaluó la adherencia al seguimiento de alto riesgo por pruebas de imagen y ginecología, considerando seguimiento al menos una prueba o consulta durante dicho intervalo. El 53.66% de las 205 pacientes tenían algún tipo de seguimiento de ambas categorías, mientras que un 40.00% no presentaban alguno de los dos seguimientos y un 6.34% no presentaban ningún tipo de seguimiento a la espera del resultado del test genético (Tabla 24).

		Seguimiento en Ginecología		Total
		NO N (%)	SI N (%)	
Seguimiento por Imagen	NO N (%)	13 (6.34)	7 (3.41)	20 (9.75)
	SI N (%)	75 (36.59)	110 (53.66)	185 (90.25)
Total		88 (42.93)	117 (57.07)	205 (100.00)

Tabla 24 - Adherencia al seguimiento durante el tiempo de espera

En relación a la comparación económica, la obtención del coste medio del seguimiento de las pacientes sin mutación se realizó de la siguiente manera:

“(Coste mamografía + coste de consulta donde se solicita) x número de mamografías realizadas + (coste RM mamaria + coste de consulta donde se solicita) x número de RM mamarias+ (coste ecografía mamaria + coste de consulta donde se solicita) x número de ecografías de mama + (coste de consulta de ginecología x número de consultas) + (coste ecografía transvaginal x número de ecografías transvaginales)”.

Señalar que no se tuvo en cuenta para la realización de este análisis la determinación del marcador Ca-125 ya que en la mayoría de pacientes se solicitaba en las consultas de Oncología de forma rutinaria tras cada ciclo de quimioterapia o como control en consultas de revisión de su proceso oncológico.

De esta forma, el coste medio del seguimiento por paciente de las pacientes sin mutación fue de 717.08 euros, que sumados al precio del test por el método clásico (475 euros) daría lugar a **1192.08 €** (SD 609.9) por paciente.

El coste medio de las pacientes con mutación no se comparará ya que su seguimiento de alto riesgo con pruebas de imagen y control en consultas no

cesará tras conocer el resultado (asumiendo que no se realicen cirugías de reducción de riesgo). Sin embargo, la diferencia de costes de los propios estudios genéticos (524€) deberá considerarse en la comparación de las pacientes sin mutación.

Por lo tanto, para realizar la comparación de ambas técnicas, el coste del método de secuenciación masiva para las pacientes sin mutación será de 999€ más el sobrecoste de 524€ por paciente con mutación, que será igual a 14.672€ (524€ x 28 pacientes con mutación patogénica identificada). Repartidos entre los 177 pacientes sin mutación representan un sobrecoste de 82.89€ por paciente.

El precio medio final del estudio de secuenciación masiva será de 999€ más 82.89€ por paciente, lo que supone un total de **1081.89€** por paciente.

Si realizamos una comparación mediante la prueba T-Student entre la media de 1192.08€ obtenida del coste real con el método tradicional y el valor de 1081.89€ si se utilizase el método de secuenciación masiva, se obtiene una diferencia estadísticamente significativa: $t=2.440$, $p=0.016$ (diferencia de medias= 110.19, IC 95%: 21.06-199.33€). Esto supondría por tanto un ahorro medio de más de 100 euros por paciente si se contara con el resultado del test de forma inmediata.

Además, hay que tener en cuenta que la UCHF recomienda hacer el seguimiento antes descrito no solo a la paciente de alto riesgo con sospecha de mutación en BRCA, sino también a las familiares de primer grado vivas, ya que la probabilidad de que un familiar de un portador de mutación la herede es del 50%. Para analizar este punto, se realizó un muestreo aleatorio de 30 familias valoradas en la UCHF, obteniendo una mediana de familiares de primer grado vivas de 2. Por tanto, en la ecuación teórica desarrollada (**Figura 5**) habría que añadir el coste teórico de seguimiento para 2 familiares por paciente. No obstante, este coste teórico no se ha podido considerar en la comparación real por no disponer de los datos de seguimiento de los familiares de las pacientes de nuestra muestra.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El presente trabajo trata de confirmar la hipótesis de que la sistematización de la atención de pacientes con riesgo genético en el HGUGM mediante la implementación de una Unidad de Cáncer Heredofamiliar ha supuesto una mejora en la identificación, derivación y manejo de pacientes con cáncer de mama y riesgo genético. Para ello se realizó una comparación en dos cohortes de pacientes: aquellos con diagnóstico entre 2007-2010 (previo a la creación de la UCHF) y diagnóstico entre 2010-2013 (posterior a la creación de la UCHF).

Para explorar dicha hipótesis de trabajo, se desarrollaron una serie de objetivos primarios y secundarios:

5.1. OBJETIVO PRIMARIO

Para la definición de un correcto asesoramiento se tuvo en cuenta en primer lugar la detección de pacientes en base a criterios de riesgo por historia familiar o personal sugestiva, la derivación a la Unidad de Genética o UCHF (variable principal de nuestro estudio), la realización de test genético (cuando estaba indicado) y el seguimiento de las recomendaciones posteriores.

5.1.1. HISTORIA FAMILIAR

En nuestro estudio, se confirma un aumento de los registros de historia familiar recogida en las historias clínicas de pacientes diagnosticados en el segundo periodo de estudio frente a los diagnosticados en el primero (97.78% vs 92.39%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Esto implica además una disminución significativa de los pacientes considerados no analizables (por ausencia de historia familiar o por historia familiar insuficiente para estratificar el riesgo) en el segundo periodo con respecto al primero (7.76% vs 15.90%, $p < 0.001$) y, por tanto, una mayor probabilidad de detección de pacientes en riesgo que puedan ser potencialmente derivados a la Unidad de Cáncer Heredofamiliar para recibir asesoramiento.

La realización de una adecuada valoración de la historia familiar de los pacientes con cáncer es de crucial importancia para la estratificación del riesgo

genético. Se han establecido por tanto criterios de calidad para definir la historia familiar completa, que debería incluir tres generaciones, obteniendo información relacionada con la edad de cada individuo, así como edades y causas de fallecimiento, edades al diagnóstico de los distintos tumores, información relevante de salud, etnia de cada rama familiar, estudios genéticos previos, embarazos, consanguinidad [128]. No obstante, esta labor requiere un gran consumo de tiempo que no puede ser asumido en las consultas de oncología clínica usuales, y además no existe evidencia de que un árbol familiar con tres generaciones sea necesario para la obtención de información crítica que permita identificar candidatos para técnicas de screening más intensivo, medidas de prevención y derivación a consejo genético. Por tanto, la obtención de la historia familiar del individuo de forma más concisa y exacta probablemente contenga la información requerida para identificar a aquellos individuos que se beneficiarían de estudios adicionales y / o asesoramiento genético [128].

Wood et al. desarrollaron un estudio que intentaba analizar la calidad de la historia familiar de cáncer y la derivación a consejo genético de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama o cáncer colorrectal en diferentes centros de Estados Unidos a través del proyecto “Quality Oncology Practice Initiative” (QOPI) liderado por la Sociedad Americana de Oncología Médica. Un total de 10 466 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se reportó un registro de historia familiar de primer grado en el 77.4% de los pacientes mientras que el porcentaje descendía al 61.5% en el caso de los familiares de segundo grado. Tan solo en el 30.7% de las historias clínicas se registró la edad al diagnóstico de todos los casos de cáncer en la familia, siendo este porcentaje mayor en los pacientes con cáncer de mama que en los diagnosticados de cáncer de colon (45.2% vs 35.1%, $p < 0.001$) [129].

Otros grupos han documentado de la misma manera bajas tasas de recogida de historia familiar completa en las historias clínicas de pacientes oncológicos, no solo por parte de especialistas de oncología, sino también de médicos de atención primaria, que constituyen el primer escalón en el acceso sanitario [130-134].

En el año 2012 se desarrolló en nuestro centro un estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados a lo largo del año 2009 con el objetivo de describir el registro de historia familiar y por tanto la percepción de riesgo genético en la práctica oncológica previa a la creación de la UCHF, objetivando un porcentaje de recogida de historia familiar global de tan solo un 28% [135]. Por este motivo, se realizó un segundo estudio comparando los registros de historia familiar en las historias clínicas de oncología en dos cohortes de pacientes: año 2009 (previo a la creación de la UCHF) y año 2010 (posterior a la creación de la UCHF), objetivando un porcentaje global de derivaciones de pacientes con diagnóstico de tumor y criterios de riesgo de 27.3% vs 52.5% ($p < 0.001$). Analizando por separado los pacientes incluidos con diagnóstico de cáncer de mama (159 vs 199), se registró un porcentaje total de recogida de historia familiar del 57.2% vs 81.4% ($p < 0.001$) [136].

Cabe destacar en nuestro estudio el alto porcentaje de historias clínicas con historia familiar recogida en comparación a otros estudios, que fue mayor al 90% en ambos periodos. Una razón pudo ser el hecho de que no solo se tuvo en cuenta la historia familiar en las historias clínicas de oncología, sino también las de los servicios de ginecología, cirugía o radioterapia, implicados en el manejo de los pacientes incluidos.

5.1.2. CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE RIESGO

Un total de 194 pacientes del primer periodo (25.83%) y 223 del segundo (26.80%) cumplieron criterios de riesgo de la CAM 2005 para derivación a Consejo Genético, siendo los criterios más frecuentemente registrados la edad joven al diagnóstico (≤ 40 años) y la existencia de dos casos de cáncer de mama (uno de ellos ≤ 50 años o bilateral), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos de estudio ($p = 0.648$).

Un porcentaje similar de pacientes con criterios de riesgo tanto familiares como individuales fue descrito en el Proyecto Álamo III del Grupo GEICAM [125]. En este registro se incluyeron un total de 10 638 mujeres con cáncer de mama, de las que 8737 disponían de información sobre los antecedentes familiares (82.1%). De ellas, un 19% ($n = 1662$) tenían antecedentes familiares de primer o

segundo grado de cáncer de mama, un 1.4% (n=120) de cáncer de ovario y un 0.8% (n=70) de ambos tumores, lo que constituía un porcentaje de pacientes con criterios de riesgo del 21.2% atendiendo a los antecedentes familiares. Además, de las pacientes con cáncer de mama sin registro de historia familiar, un 3.5% (n=198) cumplieron criterios de riesgo individuales. Por tanto, un total de 2050 pacientes cumplieron algún criterio de riesgo familiar o personal, lo que supuso un porcentaje global del 23.46%.

En nuestro estudio, un porcentaje ligeramente mayor de pacientes presentaron uno o más antecedentes familiares de primer/segundo grado de cáncer de mama (24.24% vs 27.55% en función del periodo de estudio, $p=0.119$), frente al 19% registrado en el Proyecto Álamo III, y también de uno o más antecedentes familiares de primer/segundo grado de cáncer de ovario (2.79% vs 2.95%, $p=0.885$), frente al 1.4% del Proyecto Álamo III, lo que explica el porcentaje ligeramente mayor de pacientes con criterios de riesgo en nuestro estudio, en ambos periodos. Esto también pudo deberse a que el Proyecto Álamo III no estaba específicamente diseñado para la recogida sistemática de antecedentes familiares.

5.1.3. PACIENTES DERIVADOS Y ASESORADOS

- **Variable principal: pacientes asesorados/pacientes con cáncer de mama y criterios de riesgo**

Un total de 51 pacientes fueron derivados a la Unidad de Genética en el primer periodo de estudio. De ellos, 50 pacientes fueron finalmente asesorados (25.77% del total de pacientes con criterios de riesgo). De los pacientes diagnosticados en el segundo periodo de estudio, un total de 116 fueron derivados a la UCHF, siendo finalmente asesorados 112 pacientes (50.22% del total de pacientes con criterios de riesgo), suponiendo prácticamente una duplicación del porcentaje de asesoramientos, clínicamente relevante y estadísticamente significativo ($p<0.0001$). Además, hay que tener en cuenta que un total de 56 pacientes adicionales diagnosticados durante el primer periodo que no fueron derivados a Genética, fueron derivados a la UCHF en el segundo periodo.

El porcentaje de pacientes diagnosticados de cáncer de mama con criterios de riesgo en el segundo periodo de nuestro estudio que fueron asesorados en la UCHF, es similar al reportado en otros trabajos. En el estudio desarrollado por Wood et al., el porcentaje de derivación de pacientes para consejo genético/test genético fue del 22.1% del global de pacientes. Sin embargo, entre los pacientes con criterios de riesgo genético, el porcentaje de derivación fue del 52.2% en el caso del cáncer de mama y de 26.4% en pacientes con cáncer colorrectal [129].

Otros estudios han identificado tasas bajas de derivación de pacientes con cáncer y cumplimiento de criterios de riesgo. Meyer et al. analizaron un total de 3765 pacientes con cáncer epitelial de ovario entre 1999 y 2007, identificando aquellas pacientes con un riesgo mayor de 20-25% para mutación en BRCA que fueron derivadas para recibir asesoramiento genético. Un total de 23.8% de pacientes cumplieron criterios de riesgo. Un 12% de ellas fueron derivadas en el año 1999 para recibir asesoramiento genético, mientras que en el año 2007 el porcentaje de derivación había ascendido a un 48% ($p < 0.001$) [137].

En otro estudio de cohortes de 362 pacientes con cáncer valorados a lo largo de un año en un centro oncológico se identificaron un total de 101 pacientes con riesgo genético, de los cuales tan solo un 6.9% fueron derivados para recibir consejo genético [130].

Finalmente, otros estudios han identificado bajas tasas de derivación en pacientes con cáncer colorrectal y riesgo genético. Wong et al. estudiaron un total de 829 casos nuevos de cáncer colorrectal registrados en una base de datos de 4 hospitales de Melbourne entre 2002 y 2005. De ellos, un total de 228 (27.5%) cumplían al menos un criterio de alto riesgo para cáncer hereditario. Se identificaron un total de 50 derivaciones (21.9% de pacientes en riesgo) y tan solo 32 pacientes llegaron a acudir a consulta (14.0%) [138]. En otro estudio realizado en Holanda se analizaron un total de 119 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal a edad joven o con múltiples tumores asociados al Síndrome de Lynch que fueron incluidos en un registro nacional de histopatología. Se revisó de forma retrospectiva la derivación para consejo genético en dichos pacientes, identificando un porcentaje de derivaciones del

30%. Un 70% de pacientes que habían sido derivados por su cirujano decidieron acudir a consulta, siendo más frecuente en aquellos pacientes tratados en hospitales universitarios [139].

Algunas de las posibles razones que justifiquen la baja tasa de derivaciones reportada en los diferentes estudios, e incluso en el primer periodo de nuestro trabajo, podría ser el desconocimiento de la historia familiar en muchos de los pacientes que acuden por primera vez para valoración en consultas del especialista (ginecología, cirugía u oncología) y la falta de tiempo en dichas consultas que impide realizar una adecuada valoración del riesgo en base a la historia familiar.

Otro de los posibles condicionantes podría ser el hecho de que en los pacientes que acaban de ser diagnosticados de su proceso oncológico y que tienen por delante distintos tratamientos tanto quirúrgicos como de quimio o radioterapia, se pospone la valoración genética a finalizar dicho tratamiento, olvidando posteriormente realizar dicha derivación.

5.1.4. REALIZACIÓN DE TEST GENÉTICO

La realización de test genético se incrementó de forma considerable tras la creación de la UCHF, con un total de 43 resultados en los pacientes del primer periodo valorados en Genética frente a 125 en los pacientes valorados en la UCHF (incluyendo pacientes diagnosticados en el segundo periodo y pacientes del primer periodo asesorados únicamente en la UCHF).

Esto dio lugar al diagnóstico de un total de 8 mutaciones patogénicas en BRCA en los pacientes valorados en Genética (4 mutaciones en BRCA1 y 4 en BRCA2) y a 17 mutaciones patogénicas en BRCA en los pacientes valorados en la UCHF (5 en BRCA1, 4 en BRCA2). Además, dos pacientes fueron diagnosticados de otras mutaciones genéticas, una en CHEK2 y otra en MSH2.

El porcentaje de detección de mutación en BRCA en el primer periodo fue del 18.60% y del 13.60% en el segundo periodo, similar al reportado en otros estudios [140]. Esto indica por tanto una adecuada selección de los candidatos en ambos periodos.

Además, la importancia de un asesoramiento correcto radica también en identificar la posibilidad de otros síndromes genéticos en base a la historia personal y familiar del individuo, como en el caso de una paciente que fue estudiada para los genes asociados al Síndrome de Lynch, hallando una mutación patogénica en MSH2, y otra paciente que fue estudiada para BRCA y CHEK2 en base a sus antecedentes personales de cáncer de mama bilateral, hallando una mutación patogénica en este último. Hay que señalar que ambas pacientes fueron estudiadas en la UCHF en el segundo periodo.

En nuestro estudio, un 58.14% de pacientes (25/43) del primer periodo y un 32.54% (41/125) del segundo presentaron VSD en los genes BRCA. En estos casos, y de manera similar a otros resultados no informativos, el manejo clínico debe basarse en la historia personal y familiar. Además, será fundamental reportar dichas variantes a las bases de datos de cáncer hereditario para su futura reclasificación clínica [141-143].

5.1.5. MANEJO DE PACIENTES EN RIESGO

Finalmente, se comprueba un incremento del porcentaje de pacientes con hallazgo de mutación patogénica en BRCA valoradas en la UCHF que realizaron cirugías reductoras de riesgo frente a las del primer periodo (25% vs 76.47%, $p=0.0280$).

Sabemos que una mujer portadora de mutación patogénica en BRCA1/2 presenta un riesgo a lo largo de la vida de presentar cáncer de mama de hasta el 70% y de un 45-50% de presentar cáncer de ovario [144], y una vez que se diagnostica el primer cáncer de mama, existe un riesgo alto de desarrollar un segundo cáncer de mama y también cáncer de ovario [95, 96,145]. Por tanto, se recomienda en estas pacientes la realización de cirugías reductoras de riesgo (mastectomía contralateral profiláctica o bilateral y SOBP) para reducir la posibilidad de desarrollo de un segundo tumor.

Además, diversos estudios han mostrado un impacto en disminución de la mortalidad con la realización de cirugías preventivas en pacientes portadoras de mutación con historia previa de cáncer de mama [84, 146-150]. En un meta-análisis recientemente publicado, Li et al. mostraron que la realización de SOBP en pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 con diagnóstico

previo de cáncer de mama estaba asociada con una disminución de la mortalidad por cualquier causa [HR 0.432 (IC95%: 0.318-0.588)], así como disminución de la mortalidad específica por cáncer de mama [HR 0.337 (IC95%: 0.190-0.598)]. En pacientes con diagnóstico previo de cáncer de mama unilateral, la realización de MCP estaba asociada con una disminución de la mortalidad por cualquier causa [HR 0.512 (IC95%: 0.368-0.714)]. Por supuesto, la combinación de SOBP y MCP supuso la mejor supervivencia global, y aquellas pacientes que habían optado por la realización de ambas cirugías tuvieron mejor supervivencia global que las pacientes que optaron por vigilancia [HR 0.145 (IC95%: 0.065-0.324)] [151].

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

5.2.1. EVOLUCIÓN DE LA DERIVACIÓN EN AMBOS PERIODOS

Se objetiva una disminución progresiva del porcentaje de derivaciones a Genética en pacientes diagnosticados en el primer periodo de estudio (42.67% → 23.73% → 8.33%). Sin embargo, el porcentaje de derivaciones en pacientes diagnosticados durante el segundo periodo es significativamente superior y se mantiene constante a lo largo de los primeros años, con un descenso ligero en el tercer año (56.10% → 53.75% → 44.26%)

Podríamos pensar que una de las posibles causas para explicar el porcentaje tan bajo de derivación en el tercer año del primer periodo de estudio sería el intervalo de tiempo desde el diagnóstico a la derivación, que es de varios meses. Por tanto, muchos de las pacientes que fueron diagnosticados a lo largo de dicho año, presumiblemente en los últimos 6-8 meses, serían con mayor probabilidad derivados a la UCHF durante el segundo periodo una vez que ésta se implementó en nuestro Servicio. Sin embargo, el porcentaje de derivaciones en el primer periodo comienza a decrecer de forma significativa en el segundo año, dos años antes de la creación de la UCHF, por lo que probablemente existieron otra serie de condicionantes que redujeron el porcentaje de derivaciones para consejo genético mucho tiempo antes de la creación de la UCHF.

5.2.2. ANÁLISIS DE TIEMPOS DE DERIVACIÓN/ FIN DE ASESORAMIENTO

La media del tiempo desde el diagnóstico a la derivación fue significativamente superior en el segundo periodo de estudio con respecto al primero (8.67 vs 16.46 meses, $p < 0.001$), siendo derivadas en el primer año desde el diagnóstico el 79.17% de pacientes en el primer periodo vs el 45.05% en el segundo.

Entre las posibles causas que justifican una demora de los tiempos de atención en consultas en el segundo periodo son en primer lugar el claro aumento de la demanda, con un incremento sustancial de pacientes valorados tras la creación de la UCHF, no solo con sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, sino también otros síndromes (Síndrome de Lynch, Cowden, Li-Fraumeni...). Además, no solo se valoran pacientes con diagnóstico de cáncer, sino también familiares sanos que precisan asesoramiento [152].

Unido a ello, hay que tener en cuenta que solo existe un oncólogo médico especializado dedicado a consulta de consejo genético 2 veces por semana, además de una enfermera que realiza las extracciones sanguíneas, lo que sugiere una necesidad de proveer de recursos esta área de la Oncología que está experimentando una demanda creciente en los últimos años debido a la aprobación actual y futura de terapias dirigidas en pacientes con mutación identificada [122, 124, 153].

En relación al tiempo desde la primera a la última consulta, la media fue de 17.63 meses en el primer periodo frente a 19.46 meses en el segundo periodo ($p = 0.46$). El problema fundamental que subyace a los tiempos de espera tan prolongados es el hecho de que no disponemos en nuestro centro en el momento actual, ni en el momento temporal en el que se realizó el análisis, de un laboratorio para estudio de mutaciones germinales, siendo necesaria la externalización de las muestras a un laboratorio de referencia (Instituto de Genética Molecular del Hospital La Paz, Madrid) que sirve a ocho hospitales diferentes en Madrid (más de 1250 muestras al año), y que solo dispone de dos genetistas moleculares y tres técnicos de laboratorio. Esto es por tanto insuficiente para cubrir la demanda actual, lo que ha conllevado un incremento en los tiempos de espera para el envío de muestras, y a un número

considerable de pacientes que están pendientes de resultado de test genético [152].

5.2.3. ANÁLISIS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN EL PRIMER PERIODO, PERO DERIVADOS A LA UCHF DURANTE EL SEGUNDO PERIODO

Un total de 56 pacientes con criterios de riesgo diagnosticados durante el primer periodo de estudio y que no fueron derivados a Genética para recibir asesoramiento fueron derivados durante el segundo periodo a la UCHF, lo que supone el 28.87% de pacientes en riesgo en dicho periodo. Además, al analizar el porcentaje de derivación anual de pacientes en riesgo, se objetivó un incremento progresivo a lo largo de los tres años (18.67% → 22.03% → 48.33%).

Esto es por tanto un indicador del interés creciente por la evaluación del riesgo genético y una mayor concienciación entre los profesionales de nuestra institución tras la creación de la UCHF, que derivaron pacientes con criterios de riesgo que nunca habían sido asesorados y que se encontraban en seguimiento tras años de su diagnóstico de cáncer de mama. Hay que destacar que entre dichos pacientes se diagnosticaron 9 de las 17 mutaciones patogénicas en BRCA del segundo periodo, y que no hubieran sido identificadas/asesoradas de no haber sido derivadas a la UCHF.

5.2.4. PACIENTES DERIVADOS SIN CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS A PRIORI

Se identificaron un total de 17 pacientes diagnosticados en el primer periodo y 7 del segundo periodo que fueron derivados para recibir asesoramiento, y que no cumplían criterios de riesgo estrictos de la CAM 2005 según lo reflejado en las historias clínicas en relación a antecedentes personales o familiares. Dos pacientes presentaron no obstante criterios de Síndrome de Lynch, motivo por el cual probablemente fueron derivados, identificando en uno de ellos una mutación germinal en MSH2, y un tercero cumplió criterios para Síndrome de Cowden, no identificando mutación en PTEN en este paciente. Siete pacientes cumplieron criterios de la CAM 2005 tras ser valorados en consulta de Consejo

genético, lo cual indica que probablemente la historia familiar/personal fue recogida de forma incompleta por el profesional que realizó la derivación.

5.2.5. ANÁLISIS DE PACIENTES EN RIESGO (BRCA1/2 VS BRCA)

- Antecedentes familiares

En relación a la historia familiar en pacientes con hallazgo de mutación patogénica, hay que señalar que el 71.92% de las portadoras de mutación en BRCA1 y el 100% de las portadoras de mutación en BRCA2 tenían uno o más antecedentes familiares de cáncer de mama en contraposición al 58.99% de los no mutados. En relación a los antecedentes de cáncer de ovario, el 38.46% de pacientes con mutación en BRCA1 tenían uno o dos familiares con cáncer de ovario, en contraposición al 8.33% de las BRCA2 y al 8.63% de los no mutados. Además, el 20% de las pacientes presentaron conjuntamente antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario. Por tanto, se reitera la importancia de los antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario para identificar potenciales portadores de mutación patogénica, y en especial la agregación familiar de cáncer de ovario en la identificación de posibles portadoras de mutación en BRCA1.

- Fenotipo de cáncer de mama y edad al diagnóstico

En relación al fenotipo inmunohistoquímico de cáncer de mama en el global de los pacientes en riesgo se objetivó una predominancia de los tumores luminales receptores hormonales positivos y HER2 negativo. Si analizamos los pacientes a los que se solicitó test genético para BRCA, destaca el porcentaje significativamente mayor de cáncer de mama triple negativo entre las BRCA1 mutadas (69.23%, frente a 8.33% en BRCA2 y 14.39% en las no mutados), mientras que los tumores asociados a mutación germinal en BRCA2 fueron similares a los que presentaron los pacientes sin mutación identificada. Estos resultados son coherentes con los publicados previamente en otras series [154]. Lakhani et al. analizaron el perfil morfológico e inmunohistoquímico de muestras de tumor de pacientes con cáncer de mama del “International Breast Cancer Linkage Consortium”, encontrando que los tumores de aquellas pacientes portadoras de mutación germinal en BRCA eran más frecuentemente

triple negativo, mientras que los tumores de las portadoras de mutación en BRCA2 no diferían de los controles [155]. En un estudio posterior, Atchley et al. reportaron un porcentaje de tumores con fenotipo triple negativo entre las pacientes con mutación en BRCA1 del 57.1%. Este porcentaje fue del 23.3% entre las BRCA2 mutadas y del 13.8% entre las no portadoras de mutación [140]. En otro estudio que incluyó un total de 1469 muestras de pacientes con cáncer de mama entre los 20 y 49 años, se identificó un 48% de tumores triple negativo entre las BRCA1 mutadas, comparado con el 12% de las no mutadas [156].

Diversos estudios han analizado la prevalencia de mutaciones patogénicas en BRCA entre las pacientes con cáncer de mama triple negativo. En nuestro grupo desarrollamos un estudio para identificar mutaciones germinales en genes asociados a la reparación del ADN, en 105 mujeres con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado no seleccionadas por historia familiar que fueron incluidas en un estudio de neoadyuvancia con la combinación de carboplatino y docetaxel [157]. Se identificaron un total de 15 mutaciones deletéreas (14.28%) en BRCA (13 en BRCA1 y 2 en BRCA2). Esta prevalencia de mutaciones en BRCA es similar a la reportada en otros estudios [158-160]. Además, en una de las series más largas de pacientes con CMTN no seleccionadas por historia familiar Couch et al. reportaron un total de 11.2% de mutaciones deletéreas en BRCA1 y BRCA2 [161].

En nuestro estudio, el 84.62% de las pacientes con mutación en BRCA1 y el 91.67% de las portadoras de mutación en BRCA2 fueron diagnosticadas por debajo de los 50 años. Dentro del subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo y mutación patogénica, la media de edad al diagnóstico global fue de 40 años. El 88.89% de las pacientes con mutación en BRCA1 se diagnosticaron por debajo de los 50 años, mientras que una paciente fue diagnosticada entre los 50 y los 60 años. Entre las BRCA2 mutadas, tan solo una paciente (8.33%) fue diagnosticada de cáncer de mama triple negativo por debajo de los 50 años, siendo estos hallazgos similares a los publicados en otros trabajos [157, 159].

Tradicionalmente, las guías clínicas para realización de test genético en pacientes con cáncer de mama estaban basadas en la edad joven al diagnóstico y en la agregación de cáncer de mama u ovario en la familia [12, 78,79]. Sin embargo, las guías actuales recomiendan la derivación para consejo genético de cualquier paciente diagnosticada de CMTN a edad menor de 50 o 60 años [77, 81]. Atendiendo a los criterios establecidos por SEOM 2015 que establece el punto de corte en los 50 años, sólo una paciente con mutación en BRCA1 no hubiera cumplido criterios por tipo de tumor y edad al diagnóstico, aunque sí por historia familiar, motivo por el cual fue derivada para recibir asesoramiento.

- **Estadio tumoral al diagnóstico**

El cáncer de mama se diagnosticó en estadios precoces (in situ, estadios I y II) en el 75.60% del global de los pacientes que cumplieron criterios de riesgo y tan solo un 5.56% fueron diagnosticados en estadio IV. Estos hallazgos son similares a los reportados en el Proyecto Álamo III, con un 79% de pacientes con cáncer de mama en estadios I y II y un 4.4% con estadios IV [125]. Si analizamos los pacientes en los que se solicitó test genético para estudio de los genes BRCA, observamos un porcentaje alto de tumores diagnosticados en estadio localmente avanzado dentro del grupo de los portadores de mutación en BRCA1 (33.33%), significativamente mayor a los no portadores de mutación (18.71%) ($p=0.019$). Esto pudo deberse al hecho de tratarse en 3 de los 4 casos de subtipo triple negativo. En el estudio desarrollado por Atchley et al. [140], se reportó un porcentaje de pacientes portadores de mutación en BRCA1 con diagnóstico en estadio III del 27.7%, frente al 24.8% de los no portadores ($p=0.58$). Al analizar los portadores de mutación en BRCA1 en función del subtipo triple negativo, se objetivó un mayor porcentaje de cáncer de mama en estadio III en los pacientes con dicho subtipo frente a los que presentaron otras histologías (30.00% vs 23.5%), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0.80$).

- **Antecedentes de tumor y desarrollo de segundos tumores**

En el global de los pacientes con criterios de riesgo, un 5.56% presentaron antecedentes tumorales, siendo el tumor más frecuente el cáncer de mama

contralateral (34.78%), seguido del cáncer de ovario (21.74%). Un 8.45% de los pacientes desarrollaron otros tumores tras el diagnóstico inicial de cáncer de mama, siendo de nuevo el tumor más frecuente el cáncer de mama contralateral (48.57%), seguido del cáncer de ovario (11.43%) lo cual justifica la clasificación de estas pacientes como candidatas a ser valoradas en consejo genético por cumplir criterios de riesgo individual. Si nos centramos en los pacientes derivados en los que se solicitó estudio genético para los genes BRCA se objetiva que ninguno de los pacientes con hallazgo de mutación presentó otros tumores diferentes al cáncer de mama u ovario, este último diagnosticado en el seguimiento de una paciente con mutación con BRCA1. Se destaca de nuevo la importancia de las cirugías de reducción de riesgo en las portadoras de mutación, que podrían haber evitado los casos de cáncer de mama contralateral, así como el cáncer de ovario en la portadora de mutación en BRCA1.

- **Cumplimiento de criterios de riesgo**

En relación al cumplimiento de criterios de riesgo de la CAM 2005 [78], señalar que más de la mitad de pacientes con mutación en BRCA1 (53.85%) cumplieron más de dos criterios de derivación (historia familiar positiva y edad joven al diagnóstico), mientras que en las pacientes con mutación en BRCA2 el criterio más frecuente de derivación fue la existencia de dos casos de cáncer de mama (58.33%). Al analizar las pacientes con mutación en BRCA de acuerdo a los criterios de riesgo de las guías SEOM 2015 [77], se observa que en el caso de pacientes con mutación en BRCA1, de nuevo la mayoría de pacientes cumplían más de dos criterios de riesgo (61.54%) mientras que, en las BRCA2, el 33.33% cumplían más de dos criterios, y en el 25% existían 2 casos de cáncer de mama a edad menor de 50 años. Además, una paciente con mutación en BRCA2 no hubiera cumplido criterios estrictos de SEOM 2015.

Esto nos indica que en algunas pacientes portadoras de mutación puede no existir una historia familiar muy sugestiva ni una edad joven al diagnóstico, y hay que tener en cuenta la posibilidad de encontrarnos ante familias no informativas, como aquellas que presentan fallecimientos en mujeres a edades más precoces de lo esperado por causas distintas al cáncer o la existencia de

un exceso de hombres en una rama familiar. La importancia de ello radica en que varios estudios han encontrado un incremento de riesgo de hallar una mutación patogénica en BRCA entre las familias no informativas [162,163].

- **Derivación a psicooncología**

Asegurar un adecuado soporte psicológico en los pacientes que lo precisen es importante y debe poder ofertarse en cualquier punto del asesoramiento [164]. En nuestro estudio el porcentaje de derivación de pacientes fue superior en el primer periodo (20.93% vs 14.40%, $p=0.3394$). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes portadoras de mutación la derivación a psicooncología fue superior durante el segundo periodo (25% vs 41.18%, $p=0.6608$). Probablemente en las pacientes con diagnóstico de mutación el soporte psicológico a largo plazo será más importante debido a la decisión de poder realizar cirugías de reducción de riesgo, con el impacto físico que ello conlleva [165]. Además, hay que tener en cuenta que un diagnóstico genético tiene implicaciones no solo en la paciente, sino también en la familia, con la posibilidad de transmisión de la mutación a la descendencia [166]. Por lo tanto, será fundamental discutir esos aspectos y ofrecer un apoyo más específico a aquellas pacientes que así lo requieran.

5.2.6. ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES MEDIANTE EL EMPLEO DE PLATAFORMAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

En nuestro estudio queda reflejado el largo tiempo de espera al que se ven sometidos los pacientes de nuestro centro hasta la obtención del resultado del test genético por la necesidad de externalización de los mismos y su análisis por el método de Sanger tradicional. Por este motivo, se planteó la realización de un análisis de costes que comparara el coste directo del test y el seguimiento al que actualmente se somete a los pacientes en la espera de resultados y el coste teórico de sustituirlo por el test de secuenciación masiva.

- **Análisis del coste teórico**

En relación a la ecuación teórica desarrollada, hay que señalar que para un seguimiento perfecto el tiempo de espera a partir del cual se igualan los dos costes es de 0.78 años (9 meses).

Sin embargo, el coste del seguimiento no es lineal, se actualiza como mínimo cada 6 meses a medida que se van realizando las pruebas de seguimiento. Atendiendo a las guías clínicas de cáncer hereditario, a los 6 meses debería realizarse una consulta de Ginecología, una consulta médica con exploración mamaria, una ecografía transvaginal y una analítica con determinación de Ca-125 [81]. En cuanto a la realización de mamografías y RM mamaria, que está recomendada de forma anual, existen estudios que avalan mejores resultados al alternar las pruebas cada 6 meses [83]. Al no poder determinar cuál de las dos pruebas se realizaría en el primer semestre, se consideró la media de ambas para el coste a los 6 meses.

Por lo tanto, hasta cumplirse un año de seguimiento, el coste teórico del estudio genético que se realiza en la actualidad en nuestro centro (método de Sanger tradicional) sería más económico. Sin embargo, a partir del momento en el que se cumplieran las pruebas previstas para el año de seguimiento, sería más económico el estudio genético de secuenciación masiva que se propone como alternativa.

La muestra estudiada presentó un intervalo medio de espera hasta los resultados del test genético de 678.57 días, muy superior al año de seguimiento. Así pues, la alternativa propuesta hubiera sido más económica si el seguimiento se hubiera ajustado perfectamente a las guías.

Además, hay que tener en cuenta que las guías clínicas recomiendan también realizar el seguimiento de alto riesgo a las familiares de primer grado de las pacientes incluidas dentro del protocolo. Por tanto, teniendo en cuenta que la mediana de familiares de primer grado en nuestra muestra fue de dos, el tiempo de espera al cual los costes se igualarían sería muy inferior (0.26 años, o 3 meses).

- **Análisis del coste real**

Al realizar la comparación mediante el test T-student entre la media de 1192.08€ obtenido del coste real con el método tradicional y el valor de 1081.89€ obtenido si se utilizase el método de secuenciación masiva, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.016$) (diferencia de medias =110.19 (IC 95%: 21.06-199.33)).

Además, hay que resaltar que en la comparación no se han tenido en cuenta otros costes asociados al tiempo de espera, como la sobrecarga de los servicios de pruebas de imagen y de consultas externas, el impacto de la pérdida de días laborables de las pacientes, y el coste de los tumores que pudieron aparecer durante el intervalo de espera y que hubieran podido ser evitados con la realización de cirugías preventivas en pacientes con mutación patogénica que hubieran recibido su resultado de forma precoz.

Por último, destacar también los costes intangibles, pero no por ello menos importantes, asociados a la lista de espera: principalmente el impacto psicológico sobre las pacientes afectadas; y en el caso de hallazgo de mutación deletérea, la opción precoz de poder decidir realizar cirugías de reducción de riesgo.

5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es la recogida de datos de forma retrospectiva, con la consiguiente pérdida de información en algunos pacientes por no estar reflejado en las historias clínicas que impacta en el porcentaje de pacientes que no pudieron ser analizados.

Además, el hecho de que el estudio esté acotado a un periodo de diagnóstico de cáncer de seis años, implicó la no inclusión de pacientes derivados para consejo genético con diagnóstico fuera de dicho intervalo, por lo que el número final de pacientes con hallazgo de mutación pudo verse disminuido.

Dado que el diagnóstico de cáncer de mama se remonta al año 2007, se tuvieron en cuenta para la selección de pacientes en riesgo los criterios de la CAM 2005, que han estado vigentes en nuestro centro hasta la publicación reciente de las guías de cáncer hereditario SEOM 2015. Por tanto, no se contempló como criterio de selección de pacientes para consejo genético el subtipo de cáncer de mama triple negativo en pacientes menores de 50 años.

Respecto al análisis de costes, hay que destacar que el número de pacientes analizados tuvo que ser reducido por no disponer en muchos de ellos de

resultado del estudio genético y no poder por tanto determinar el periodo de espera.

Hay que tener también en cuenta que en torno a un 85% de pacientes en los que se realizó test genético no se pudo determinar una causa genética responsable del desarrollo del cáncer. La tendencia actual es el diagnóstico mediante plataformas multigenéticas, que podrá incrementar la tasa de detección por el estudio de varios genes de forma simultánea en cada paciente [167]. No obstante, esto constituye un reto para el consejo genético clásico, al poder identificarse mutaciones en genes de moderada penetrancia con significado clínico incierto, con la dificultad que conlleva el asesoramiento en estos casos, así como el considerable aumento de VSD [73, 168,169].

En los últimos años se están produciendo grandes avances en el conocimiento de la participación del complejo de recombinación homóloga en la patogenia del cáncer de mama y ovario, que están suponiendo un cambio en el paradigma del consejo genético tradicional y del enfoque del test genético. A consecuencia de ello, actualmente el test genético puede proporcionar una herramienta clave para guiar el manejo terapéutico de los pacientes [170]. Ejemplo de ello es la sensibilidad marcada de los tumores de mama y ovario de pacientes con mutación en BRCA a las sales de platino o los inhibidores de PARP [100, 108, 122], y el potencial empleo de estos últimos en los pacientes con cáncer de próstata portadores de mutación [153]. Las guías clínicas ya contemplan la realización de test genético en base a determinadas histologías tumorales, e independiente de la historia familiar, como el carcinoma seroso de alto grado ovárico y el cáncer de mama triple negativo en pacientes menores de 50 o 60 años debido al alto porcentaje de mutaciones en BRCA en estas poblaciones de pacientes. Además, el disponer de forma precoz del resultado del test genético en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, puede condicionar la decisión de realizar MCP como estrategia de prevención en el mismo acto quirúrgico [171].

Por tanto, el incremento progresivo de pacientes que serán candidatos a estudio genético hace necesario proveer de recursos tanto a los laboratorios como a las unidades de consejo genético oncológico, con el fin de permitir

adaptarse a los nuevos requerimientos, pero garantizando siempre la calidad del test y del asesoramiento.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El registro de historia familiar, el número de pacientes analizables por historia familiar completa para estratificar el riesgo genético, el número de pacientes derivados y asesorados con cumplimiento de criterios de riesgo y el número de pacientes portadores de mutación en BRCA1/2 que realizaron cirugías de reducción de riesgo fue significativamente mayor en el segundo periodo de estudio tras la creación de la Unidad de Cáncer Heredofamiliar.
2. El porcentaje de derivación para consejo genético previo a la creación de la Unidad de Cáncer Heredofamiliar fue decreciendo de forma progresiva entre los años 2007 y 2010. Sin embargo, el porcentaje de derivación fue significativamente superior en el segundo periodo (2010-2013) tras la creación de la Unidad de Cáncer Heredofamiliar y se mantuvo constante a lo largo de dichos años.
3. La creación de la Unidad de Cáncer Heredofamiliar propició que un número importante de pacientes (56) con cáncer de mama y criterios de riesgo diagnosticados en el primer periodo y que no habían sido derivados para recibir asesoramiento, fueran derivados a la Unidad permitiendo establecer recomendaciones y tratamientos apropiados.
4. La media de tiempo desde el diagnóstico de cáncer de mama hasta la derivación fue significativamente mayor en el segundo periodo de estudio, en relación con el incremento de pacientes que fueron derivados para recibir asesoramiento genético. Sin embargo, el tiempo desde la primera a la última consulta fue similar en ambos periodos.
5. La mayoría de pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 fueron diagnosticadas por debajo de los 50 años y tenían uno o más antecedentes familiares de cáncer de mama. El 69.23% de las pacientes

con mutación en BRCA1 tenían tumores triple negativos y el 83.33% de las BRCA2 mutadas, tumores luminales.

6. Más de la mitad de pacientes con mutación en BRCA1 cumplieron dos o más criterios de derivación según las guías CAM 2005 y SEOM 2015 (edad joven al diagnóstico y antecedentes familiares). En el caso de las pacientes con mutación en BRCA2, el criterio más frecuente de derivación fue la existencia de dos casos de cáncer de mama a edad menor de 50 años o bilateral según guías clínicas CAM 2005 y dos o más criterios según guías clínicas SEOM 2015.
7. La derivación a psico-oncología en el global de pacientes asesorados fue superior en el primer periodo de estudio. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes portadoras de mutación la derivación a psico-oncología fue mayor durante el segundo periodo, indicando una mayor precisión en la selección de pacientes.
8. La media del coste real del método de Sanger tradicional teniendo en cuenta el intervalo de espera de las pacientes incluidas y la proporción de mutaciones patogénicas en BRCA1/2 encontradas fue significativamente superior que la media del coste del test mediante la técnica de secuenciación masiva, indicando por tanto un potencial ahorro económico con el empleo de plataformas de secuenciación masiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014 Sep 13;136(5):E359–86.
2. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: Estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol*. 2010;21(Supplement 3):30–6.
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol*. 2014;25:1650–6.
4. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*. 2003;237(4):474–82.
5. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. *CancerSpectrum Knowl Environ*. 2002 Apr 17;94(8):606–16.
6. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)*. 2003 Aug 9;362(9382):419–27.
7. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2143–51.
8. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993 Feb 15;71(4):1258–65.
9. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MWJ, Zijlstra JM, et al. Breast Cancer Risk in Female Survivors of Hodgkin's Lymphoma: Lower Risk After Smaller Radiation Volumes. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4239–46.

10. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2000 Feb 24;342(8):564–71.
11. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003 May;72(5):1117–30.
12. Graña B, Lastra E, Lloret G, Brunet J, Isla D. SEOM clinical guidelines for hereditary cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13:580–6.
13. Olopade OI, Grushko TA, Nanda R, Huo D. Advances in Breast Cancer: Pathways to Personalized Medicine. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15;14(24):7988–99.
14. Broca P. *Traité des tumeurs*. Paris: P. Asselin; 1866.
15. Lynch HT et al. Tumor Variation in Families with Breast Cancer. *JAMA J Am Med Assoc*. American Medical Association; 1972 Dec 25;222(13):1631.
16. Lynch HT, Guirgis HA, Albert S, Brennan M, Lynch J, Kraft C, et al. Familial association of carcinoma of the breast and ovary. *Surg Gynecol Obstet*. 1974 May;138(5):717–24.
17. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990 Dec 21;250(4988):1684–9.
18. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet (London, England)*. 1991 Jul 13;338(8759):82–3.
19. Foulkes WD, Shuen AY. In Brief: BRCA1 and BRCA2. *J Pathol*. 2013; 230:347–9.
20. Yun MH, Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. *Biochem Soc Trans*. 2009;37: 597–604.
21. Silver DP, Livingston DM. Mechanisms of BRCA1 tumor suppression. *Cancer Discov*. 2012;2: 679–84.
22. Cipak L, Watanabe N, Bessho T. The role of BRCA2 in replication-coupled DNA interstrand cross-link repair in vitro. *Nat Struct Mol Biol*. 2006 Jul 16;13(8):729–33.

23. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* (80-). 1994;265: 2088–90.
24. Venkitaraman AR. Cancer suppression by the chromosome custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2014;343(March):1470–5.
25. Breast A, Study C. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2000;83:1301–8.
26. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1329–33.
27. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome [Internet]. University of Washington, Seattle; 2013 [cited 2015 Oct 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>
28. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbauser B, Rausch G, Shleton B, et al. Inherited p53 Gene Mutations in Breast Cancer]fr1. *Cancer Res*. 1992;52: 2984–6.
29. Gonzalez KD, Noltner K a., Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: Clinical Characteristics of Families With p53 Germline Mutations. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1250–6.
30. Tamguney T, Stokoe D. New insights into PTEN. *J Cell Sci*. 2007;120: 4071–9.
31. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med*. 2009 Oct;11(10):687–94.
32. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013;105: 1607–16.
33. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA*. American Medical Association; 2007 Jun 6;297(21):2360–72.
34. Pharoah PDP, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary

- diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. Elsevier; 2001 Dec 12;121(6):1348–53.
35. Hearle N. Frequency and Spectrum of Cancers in the Peutz-Jeghers Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209–15.
 36. Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, Schleutker J, Sallinen S-L. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res*. 2011 Jan;13(1):R20.
 37. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002 Apr 22;31(1):55–9.
 38. Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene*. 2006 Sep 25;25(43):5906–11.
 39. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*. 2006 Aug;38(8):873–5.
 40. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer Risks and Mortality in Heterozygous ATM Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):813–22.
 41. Prokopcova J, Kleibl Z, Banwell CM, Pohlreich P. The role of ATM in breast cancer development. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Aug;104(2):121–8.
 42. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2010 May;42(5):410–4.
 43. Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2007 Feb;39(2):165–7.
 44. De Brakeleer S, De Grève J, Desmedt C, Joris S, Sotiriou C, Piccart M, et al. Frequent incidence of BARD1-truncating mutations in germline

- DNA from triple-negative breast cancer patients. *Clin Genet*. 2015 May 22;
45. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*. 2006 Nov;38(11):1239–41.
 46. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pykäs K, Roberts J, et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371: 497–506.
 47. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PDP, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. 2007 Jun 28;447(7148):1087–93.
 48. Broeks A, Schmidt MK, Sherman ME, Couch FJ, Hopper JL, Dite GS, et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet*. 2011 May 19;20(16):3289–303.
 49. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010 Jun;4(3):174–91.
 50. Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, Michailidou K, Schmidt MK, Brook MN, et al. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):392–8, 398e1–2.
 51. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):353–61, 361e1–2.
 52. Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet*. 2015 Mar 9;47(4):373–80.
 53. Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, Beesley J, Michailidou K, Tyrer JP, et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated

- with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):371–84, 384e1–2.
54. Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of Breast Cancer Risk Based on Profiling With Common Genetic Variants. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015 Apr 8;107(5):djv036–djv036.
 55. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment. *CA Cancer J Clin.* 2011 Aug 19;61(5):327-59.
 56. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter L a, Peters J a, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2012;21: 151–61.
 57. Lastra-Aras E, Robles-Díaz L, Guillén-Ponce C, Alba E, Cruz J-J. SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units (HCGCUs). *Clin Transl Oncol.* 2013; 15:20–5.
 58. Lynch HT, Follett KL, Lynch PM, Albano WA, Mailliard JL, Pierson RL. Family history in an oncology clinic. Implications for cancer genetics. *JAMA.* 1979 Sep 21;242(12):1268–72.
 59. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2008 Oct;17(5):424–33.
 60. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Dec 20;81(24):1879–86.
 61. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997 May 15;336(20):1409–15.
 62. Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of

- BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 1;20(11):2701–12.
63. Antoniou a C, Pharoah PPD, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;1580–90.
64. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, Gambol PJ, Culver JO, Blazer KR, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*. 2007 Jun 20;297(23):2587–95.
65. Balmaña, Judith; Mensa, Irene; Lastra E. El Consejo Genético como proceso. *Cáncer hereditario SEOM II Edición*. 2010. p. 275–90.
66. Bosch N, Junyent N, Gadea N, Brunet J, Ramon y Cajal T, Torres A, et al. What factors may influence psychological well being at three months and one year post BRCA genetic result disclosure? *Breast*. 2012 Dec;21(6):755–60.
67. Laduca H, Stuenkel a J, Dolinsky JS, Keiles S, Tandy S, Pesaran T, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med*. 2014;(April):1–8.
68. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann J-J, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(October 2013):1305–13.
69. Rainville IR, Rana HQ. Next-Generation Sequencing for Inherited Breast Cancer Risk: Counseling through the Complexity. *Curr Oncol Rep*. 2014; 16:1–11.
70. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 1;32(19):2001–9.
71. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA 1 and BRCA 2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*. 2015; 121:25–33.

-
72. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian S V, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2243–57.
 73. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3660–7.
 74. Davies S RC of P of L. Commissioning clinical genetics services: a report from the Clinical Genetics Committee of the Royal College of Physicians of London. London: Royal College of Physicians. 1998;
 75. Wonderling D, Hopwood P, Cull A, Douglas F, Watson M, Burn J, et al. A descriptive study of UK cancer genetics services: an emerging clinical response to the new genetics. *Br J Cancer*. 2001 Jul 20;85(2):166–70.
 76. Clinical Practice Guidelines. Familial aspects of cancer. A guide to clinical practice. Australia: National Health and Medical Research Council. Australia. 1999;
 77. Llorc G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez a. B, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17: 956–61.
 78. Programa de cáncer familiar. Programa Integral de Detección y Asesoramiento de Cáncer Familiar en la Comunidad de Madrid. 2005; Disponible en: www.madrid.org
 79. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Supplement 6):31–4.
 80. Kwon JS, Gutierrez-Barrera a. M, Young D, Sun CC, Daniels MS, Lu KH, et al. Expanding the Criteria for BRCA Mutation Testing in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4214–20.
 81. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM 2010. Genetic/Familial high risk assessment: breast and ovarian v2.2016. 2016; Disponible en: www.nccn.com.
 82. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea M-KM, 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*. 2015;
83. Cott Chubiz JE, Lee JM, Gilmore ME, Kong CY, Lowry KP, Halpern EF, et al. Cost-effectiveness of alternating magnetic resonance imaging and digital mammography screening in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Cancer*. 2013 Mar 15;119(6):1266–76.
 84. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967–75.
 85. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated with Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80–7.
 86. Finch a. PM, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547–53.
 87. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Sep 16;90(18):1371–88.
 88. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens 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*. 2001 Nov 14;286(18):2251–6.
 89. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010 Jun;3(6):696–706.
 90. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2381–91.

91. Phillips K -a., Milne RL, Rookus M a., Daly MB, Antoniou a. C, Peock S, et al. Tamoxifen and Risk of Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3091–9.
92. UNICANCER. Letrozole in Preventing Breast Cancer in Postmenopausal Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation (LIBER). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00673335>
93. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Aug;11(8):1197–207.
94. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb;143(3):579–86.
95. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 15;22(12):2328–35.
96. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10;27(35):5887–92.
97. Pierce LJ. Ten-Year Multi-Institutional Results of Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy in BRCA1/2-Associated Stage I/II Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2437–43.
98. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):375–9.
99. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, Gutierrez Barrera AM, Atchley D, Pusztai L, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29(28):3739–46.
100. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56.

-
101. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA, Hauke J, Schneeweiss A, Salat C et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. *J Clin Oncol*. 2014; 32:5s(suppl; abstr 1005).
 102. von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, Salat CT, Rezai M, Zahm D-M, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2016; 76(4 Suppl):Abstract nr S2-04.
 103. Institute of Cancer Research UK. Triple Negative Breast Cancer Trial (TNT). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00532727>
 104. Tutt A, Ellis P, Kilburn LS, Gilett C, Pinder S, Abraham J et al. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/ 2 breast cancer CRUK/07/012). *Cancer Res Suppl*. 2014;75: S3–01.
 105. McLornan DP, List A, Mufti GJ. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371(18):1725–35.
 106. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123–34.
 107. Tan DSP, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, et al. “BRCAness” syndrome in ovarian cancer: A case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5530–6.
 108. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with
-

- BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* (London, England). 2010 Jul 24;376(9737):235–44.
- 109.** Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* (London, England). 2010 Jul 24;376(9737):245–51.
- 110.** Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al. Olaparib Monotherapy in Patients with Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 3;33(3):244–50.
- 111.** De Bono JS, Mina LA, Gonzalez M, Curtin NJ, Wang E, Henshaw JW et al. First- in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31: 2580.
- 112.** Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):882–92.
- 113.** Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, Aghajanian C, Gray HJ, Tewari KS, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG O. *Gynecol Oncol*. 2015 Jun;137(3):386–91.
- 114.** Kristeleit RS, Burris HA, LoRusso P, Patel MR, Asghar US, El-Khouly F et al. Phase 1/2 study of rucaparib: final phase 1 results. *J Clin Oncol*. 2014;32: 2573.
- 115.** Isakoff S, Overmoyer B, Tung N, Gelman R, Habin K, Qian J, et al. P3-16-05: A Phase II Trial Expansion Cohort of the PARP Inhibitor Veliparib (ABT888) and Temozolomide in BRCA1/2 Associated Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*. 2014 Nov 13;71(24 Supplement): P3–16 – 05–P3 – 16–05.

-
116. Somlo G, Frankel PH, Luu TH, Ma C, Arun B, Garcia A et al. Efficacy of the combination of ABT -888 (veliparib) and carboplatin in patients with BRCA-associated breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31: 1024.
 117. Balmaña J, Tung NM, Isakoff SJ, Graña B, Ryan PD, Saura C, et al. Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. *Ann Oncol*. 2014 Aug;25(8):1656–63.
 118. Tesaro I. A phase III trial of niraparib versus physician's choice in Her2 negative, germline BRCA mutacion-positive breast cancer patients (BRAVO). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905592>
 119. BioMarin Pharmaceutical. A study evaluating talazoparib (BMN 673), a PARP inhibitor, in advanced and/or metastatic breast cancer patients with BRCA mutation (EMBRACA study). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945775>
 120. AstraZeneca. Assesment of the efficacy and safety of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations (OlympiAD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622>
 121. AbbVie. A phase 3 randomized, placebo-controlled trial of carboplatin and paclitaxel with or without veliparib (ABT-888) in HER2-negative metastatic or locally advanced unresectable BRCA-associated breast cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02163694>
 122. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366: 1382–92.
 123. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):87–97.
 124. Tutt ANJ, Kaufman B, Gelber RD, Mc Fadden E, Goessl CD, Viale G, et al. OlympiA: A randomized phase III trial of olaparib as adjuvant therapy in patients with high-risk HER2-negative breast cancer (BC) and a

-
- germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). *J Clin Oncol*. 2015 May 20;33(15_suppl): TPS1109.
- 125.** Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM. 1998-2001
- 126.** ORDEN 731/2013, de 6 de septiembre, del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. No.215. Comunidad de Madrid. 2013. Disponible en: www.madrid.org
- 127.** Acuerdo Marco de Realización de Mamografías Digitales en Unidades Fijas y Pruebas Complementarias Derivadas en la Comunidad de Madrid. Comunidad de Madrid. 2014. Disponible en: www.madrid.org
- 128.** Rich EC, Burke W, Heaton CJ, Haga S, Pinsky L, Short MP, et al: Reconsidering the family history in primary care. *J Gen Intern Med* 2004; 19:273-280
- 129.** Marie E. Wood, Pamela Kadlubek, Trang H. Pham, Dana S. Wollins, Karen H. Lu, Jeffrey N. Weitzel et al. Quality of Cancer Family History and Referral for Genetic Counseling and Testing Among Oncology Practices: A Pilot Test of Quality Measures as Part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol* 2014; 32:824-82
- 130.** Sweet KM, Bradley TL, Westman JA: Identification and referral of families at high risk for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2002; 20:528-537
- 131.** Flynn BS, Wood ME, Ashikaga T, Stockdale A, Dana GS, Naud S. Primary care physicians' use of family history for cancer risk assessment. *BMC Fam Pract*. 2010 Jun 3; 11:45
- 132.** Grover S, Stoffel M, Bussone L, Tschoegl E, Syngal S.: Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2:813-819
- 133.** Murff HJ, Byrne D, Syngal S: Cancer risk assessment: Quality and impact of the family history interview. *Am J Prev Med*. 2004; 27:239-245,

-
134. Murff HJ, Greevy R, Syngal S: The comprehensiveness of family cancer history assessments in primary care. *Community Genet.* 2007; 10:174-180
 135. Marquez-Rodas I, Lopez-Trabada D, Ruperez Blanco AB, Custodio Cabello S, Peligros Gomez M I, Orera Clemente M, et al. Family history record and hereditary cancer risk perception according to National Cancer Institute criteria in a Spanish medical oncology service: a retrospective study. *Oncology.* 2012; 82(1), 30–34
 136. Márquez-Rodas I, López- Tarruella S, Jerez Y, Cavanagh M, Custodio S, López- Trabada D, et al. Evaluation of a Heredofamilial Cancer Unit in Increasing Family History Collection and Genetic Counseling Referrals Among Spanish Oncologists at a University Hospital. *J Genet Couns.* 2014; 23(1):108-13
 137. Meyer LA, Anderson ME, Lacour RA, Suri A, Daniels MS, Urbauer DL, et al: Evaluating women with ovarian cancer for BRCA1 and BRCA2 mutations: Missed opportunities. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:945-952
 138. Wong C, Gibbs P, Johns J, Jones I, Faragher I, Lynch E, et al: Value of database linkage: Are patients at risk of familial colorectal cancer being referred for genetic counselling and testing? *Intern Med J.* 2008; 38:328-333
 139. Overbeek LI, Hoogerbrugge N, van Krieken JH, Nagengast F, Ruers TJ, Ligtenberg MJ, et al: Most patients with colorectal tumors at young age do not visit a cancer genetics clinic. *DisColon Rectum.* 2008; 51:1249-1254
 140. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4282-8.
 141. Selkirk CG, Vogel KJ, Newlin AC, Weissman SM, Weiss SM, Wang C-H, et al. Cancer genetic testing panels for inherited cancer susceptibility: the clinical experience of a large adult genetics practice. *Fam Cancer.* 2014 Dec;13(4):527–36

-
142. Cheon JY, Mozersky J, Cook-Deegan R. Variants of uncertain significance in BRCA: a harbinger of ethical and policy issues to come? *Genome Med.* 2014 Jan;6(12):121.
 143. Mahon SM. Management of Patients With a Genetic Variant of Unknown Significance. *Oncol Nurs Forum.* 2015;42(3):316–8.
 144. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 374;5.
 145. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2005 Jan; 96(1):222-6.
 146. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005 Aug 8;93(3):287-92.
 147. Evans DG, Ingham SL, Baidam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jul; 140(1):135-42
 148. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014 Feb 11; 348: g226.
 149. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer.* 2015 Feb 1; 136 (3):668-77
 150. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA Oncol.* 2015 Jun; 1(3):306-13
 151. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res.* 2016 DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1465

-
152. Márquez-Rodas I, Flores Sanchez C, Sanz M, Luque S, Gonzalez Asanza C, Peligros I, et al. 5 años después: experiencia y retos en el manejo multidisciplinar del cáncer hereditario en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. *XV Congreso SEOM*. doi: 10.3252/pso.es.15seom.2015
153. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29; 373(18):1697-708
154. Peshkin BN, Alabek ML, Isaacs C. BRCA1/2 mutations and triple negative breast cancers. *Breast Dis*. 2010; 32(1-2):25-33
155. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002 May 1; 20(9):2310-8.
156. Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, Spicer DV, Van Den Berg D, Bernstein L, et al. Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer in Patients With a BRCA1 Mutation: Results From a Population-Based Study of Young Women. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4373-80.
157. González-Rivera M, Lobo M, López-Tarruella S, Jerez Y, Del Monte-Millán M, Massarrah T, et al. Frequency of germline DNA genetic findings in an unselected prospective cohort of triple-negative breast cancer patients participating in a platinum-based neoadjuvant chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr; 156(3):507–15
158. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, Mahnken JD, Geier LJ, Khan QJ, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: Implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):707–14.
159. Fostira F, Tsitlaidou M, Papadimitriou C, Pertesi M, Timotheadou E, Stavropoulou A V, et al. Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(1):353–62.
-

-
160. Robertson L, Hanson H, Seal S, Warren-Perry M, Hughes D, Howell I, et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2012;106(6):1234–8.
161. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland a. E, Wang X, Miron P, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304–11
162. Zugazagoitia J, Pérez-Segura P, Manzano A, Blanco I, Vega A, Custodio A, et al. Limited family structure and triple-negative breast cancer (TNBC) subtype as predictors of BRCA mutations in a genetic counseling cohort of early-onset sporadic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Nov;148(2):415–21.
163. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, Gambol PJ, Culver JO, Blazer KR, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*. 2007 Jun 20;297(23):2587–95.
164. Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15; (2):CD003721.
165. Graves KD, Vegella P, Poggi EA, Peshkin BN, Tong A, Isaacs C, et al. Long-term psychosocial outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: differences across affected status and risk-reducing surgery choice. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Mar; 21(3):445-55.
166. Peshkin BN, Demarco TA, Tercyak KP. On the development of a decision support intervention for mothers undergoing BRCA1/2 cancer genetic testing regarding communicating test results to their children. *Fam Cancer*. 2010 Mar; 9(1):89-97.
167. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 May 1; 34(13):1460-8.
168. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility

- mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Jun 14. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.90.
- 169.** Slavin TP, Niell-Swiler M, Solomon I, Nehoray B, Rybak C, Blazer KR, et al. Clinical Application of Multigene Panels: Challenges of Next-Generation Counseling and Cancer Risk Management. *Front Oncol.* 2015 Sep 29; 5:208.
- 170.** Moreno L, Linossi C, Esteban I, Gadea N, Carrasco E, Bonache S, et al. Germline BRCA testing is moving from cancer risk assessment to a predictive biomarker for targeting cancer therapeutics. *Clin Transl Oncol.* 2016 Jan 7. doi: 10.1007/s12094-015-1470-0
- 171.** Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Gelber S, Schapira L, Come S, et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Testing in Young Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):730-6.

ÍNDICE ANALÍTICO

Antecedentes familiares: XVII, 12, 21, 36, 41, 43, 44, 54, 55, 56, 70, 71, 88, 89, 96, 106

BRCA1: IV, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XIX, XX, 2, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 16, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 36, 37, 47, 48, 49, 60, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 91, 92, 96, 97, 98, 99, 106, 107, 109, 110, 111, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 131

BRCA2: IV, XVI, XVII, XIX, XX, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 16, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 47, 60, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 91, 96, 97, 99, 107, 109, 110, 111, 114, 116, 117, 118, 119, 122, 123, 124, 125, 126, 131

Cáncer de mama hereditario: XIII, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 15, 21, 24, 27, 32

Cáncer de mama triple negativo: XIII, XVII, 14, 21, 29, 72, 73, 96, 97, 102, 103

Cirugías preventivas: XIII, 23, 74, 77, 92, 102, 132

Consejo genético: 10, 11, 16, 17, 19, 20, 22, 35, 41, 57, 59, 60, 67, 87, 90, 93, 94, 98, 99, 102, 103, 106, 130

Criterios de riesgo: XV, XVI, XVII, 35, 36, 41, 42, 44, 48, 50, 56, 59, 60, 65, 75, 76, 86, 88, 89, 90, 95, 98, 99, 106

Mastectomía bilateral profiláctica (MBP): IV, 15, 23, 24, 27, 42, 77

Mastectomía contralateral profiláctica (MCP): IV, 93, 103

Recombinación homóloga: 5, 28, 29, 103

Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP): IV, 23, 24, 27, 47, 77, 92

Seguimiento de alto riesgo: XIV, 32, 48, 78, 80, 81, 83, 101

Test genéticos: XVII, 12, 13, 20, 35, 36, 42, 49, 67, 68, 128

Unidad de Cáncer Heredofamiliar (UCHF): V, IX, X, XII, XV, XVI, XVII, 32, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 42, 45, 48, 50, 57, 58, 59, 60, 65, 67, 68, 76, 77, 78, 79, 84, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 106

ANEXO I - CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DEL RIESGO/INDICACIÓN DE TESTS GENÉTICOS EN EL SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO SEGÚN GUÍAS CLÍNICAS CAM 2005

Cáncer de mama/ovario (familias sin antecedentes judíos). Familias de riesgo alto	
	- Un caso de cáncer de mama en edad inferior o igual a 40 años. Cáncer de mama y cáncer de ovario en la misma paciente, a cualquier edad.
	- Dos o más casos de cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado con edad inferior o igual a 50 años, o bilateral.
	- Un caso de cáncer de mama diagnosticado con edad inferior o igual a 50 años o bilateral, y un cáncer de ovario en familiar de primer o segundo grado, comprobando el grado de parentesco, mediante preguntas concretas.
	- Tres casos de cánceres de mama o dos cánceres de mama y uno de ovario, en familiares de primer o segundo grado.
	- Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
	- Un caso de cáncer de mama en varón, y otro caso de mama (varón o mujer) u ovario en un familiar de primer o segundo grado.
Las familias de alto riesgo son candidatas a:	Consulta de Consejo Genético
	Test genético de BRCA
	Medidas de seguimiento consensuadas

ANEXO II - CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE TEST GENÉTICO EN EL SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO SEGÚN GUÍAS CLÍNICAS SEOM 2015

Criterios para realización de test genético en Síndrome de cáncer de mama – ovario hereditario
Independientemente de la historia familiar:
- Mujeres con cáncer de mama y ovario sincrónico o metacrónico
- Mujer con cáncer de mama diagnosticado a los 35 años o menos (o cáncer de mama a los 40 años o menos si se trata de una familia no informativa ^a)
- Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado a los 40 años o menos)
- Cáncer de mama triple negativo a edad menor o igual a 50 años
- Cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado (o de trompa o primario peritoneal)
Dos o más familiares de primer grado ^b con cualquier combinación de los siguientes patrones de alto riesgo:
- Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama antes de los 50 años
- Cáncer de mama en el varón
- Cáncer de mama y cáncer de ovario
- Dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años
Tres o más familiares directos ^b con cáncer de mama y/u ovario:
- Tres o más cánceres de mama +/- cáncer de ovario
^(a) Menos de dos mujeres que han vivido hasta los 45 años o más en cada rama de la familia
^(b) En la misma rama de la familia

ANEXO III - CRITERIOS PARA DERIVACIÓN A UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO EN EL SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO SEGÚN GUÍAS CLÍNICAS ESMO 2011

Pacientes de alto riesgo genético
- Cáncer de mama y ovario en la misma paciente
- Tres o más casos de cáncer de mama y/u ovario, al menos uno en paciente menor de 50 años
- Dos casos de cáncer de mama en pacientes menores de 40 años
- Cáncer de mama en el varón
- Cáncer de ovario o mama en paciente joven
- Judíos Ashkenazi con cáncer de mama a edad menor de 60 años
- Cáncer de mama bilateral a edad joven

ANEXO IV - CRITERIOS DE DERIVACIÓN/TEST GENÉTICO EN EL SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO SEGÚN GUÍAS CLÍNICAS NCCN 2016

Criterios del Síndrome de cáncer de mama y/u ovario hereditario	
Individuo perteneciente a una familia con mutación en BRCA1/BRCA2	
Individuo con cáncer de mama (*) y uno o más de los siguientes:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnóstico ≤ 45 años ▪ Diagnóstico ≤ 50 años y: <ul style="list-style-type: none"> - Otro cáncer de mama primario (**) - ≥1 familiar cercano (***) a cualquier edad - ≥1 familiar cercano con cáncer de páncreas - ≥1 familiar con cáncer de próstata (score de Gleason ≥7) - Historia familiar limitada o desconocida ▪ Diagnóstico ≤ 60 años y: <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama triple negativo ▪ Diagnóstico a cualquier edad y: <ul style="list-style-type: none"> - ≥1 familiar cercano (***) con cáncer de mama ≤ 50 años y - ≥2 familiares cercanos (***) con cáncer de mama a cualquier edad - ≥1 familiar cercano (***) con cáncer de ovario invasivo** ≤ 50 años - ≥2 familiares cercanos (***) con cáncer de páncreas y/o cáncer de próstata (score de Gleason ≥7) a cualquier edad - Un familiar cercano varón (***) con cáncer de mama - En un individuo perteneciente a una etnia con mayor susceptibilidad genética (ej: judíos Ashkenazis), no se requiere historia familiar adicional 	
Historia personal de cáncer de ovario invasivo (****)	
Historia personal de cáncer de mama en el varón	
Historia personal de cáncer de próstata (score de Gleason ≥7) y ≥1 familiar cercano (****) con cáncer de mama (≤ 50 años) y/u cáncer de ovario invasivo (****) y/o cáncer de páncreas a cualquier edad	
Historia personal de cáncer de páncreas y descendencia de judíos Ashkenazi	
(*)	Cáncer de mama: invasivo e in situ
(**)	Dos cánceres de mama primarios incluyen cáncer de mama bilateral (contralateral) o dos o más tumores primarios ipsilaterales tanto sincrónicos como metacrónicos
(***)	En familiares cercanos se incluyen primer/segundo/tercer grado de la misma rama familiar
(****)	Se incluyen tumores peritoneales primarios y de la trompa de Falopio

ANEXO V - PUBLICACIONES Y TRABAJOS RELACIONADOS CON LA TESIS DOCTORAL

1. Comunicación como abstract en el Congreso Americano de Oncología (ASCO) en junio de 2016.

“The implementation of a multidisciplinary hereditary cancer unit increases the referral and preventive surgeries of breast cancer patients with genetic risk in a university hospital”. **Miriam Lobo de Mena**, Sara Lopez-Tarruella, Soledad Luque Molina, Santiago Lizarraga, Patricia Rincon, Angel Hernandez, Elsa Mendizabal, Oscar Bueno, Maria Cebollero, Sara Perez Ramirez, Yolanda Jerez, Isabel Palomero, Ricardo Gonzalez del Val, Iria Gallego, Isabel Echavarria Diaz Guardamino, Ana Calin, Jose Blanco, Carmen Flores Sanchez, Miguel Martin, Ivan Marquez Rodas. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr e13031)

2. Comunicación como póster en el Congreso Europeo de Oncología Médica (ESMO) en octubre de 2016.

“Evaluation of breast cancer patients with genetic risk: before and after a multidisciplinary hereditary cancer unit implementation”. **M. Lobo**, S. Lopez Tarruella, S. Luque, S. Lizarraga, P. Rincon, A. Hernandez, E. Mendizabal, O. Bueno, M. Cebollero, S. Perez Ramirez, Y. Jerez, M.I. Palomero Plaza, R. Gonzalez del Val, G. Garcia, I. Echavarria Diaz- Guardamino, A. Calin, J.A. Blanco, C. Flores Sanchez, M. Martin, I. Marquez Rodas. Ann Oncol 27, 2016 (suppl 6; abstr 1336P)

3. Comunicación oral en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en octubre de 2016.

“La implementación de una unidad de cáncer hereditario incrementa las derivaciones y las cirugías preventivas en pacientes con cáncer de mama y riesgo genético en un hospital universitario”. **Dra. Miriam Lobo de Mena**. H. General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Presentado en Madrid el 26/10/2016.

4. Tutela del Trabajo de Fin de Grado denominado: “Análisis de minimización de costes mediante el uso de nuevas plataformas de secuenciación masiva en una unidad de cáncer heredofamiliar”. Curso académico 2015-2016

5. Escritura del artículo científico

“Evaluation of breast cancer patients with genetic risk in a university hospital: before and after the implementation of a heredofamilial cancer unit”. **Miriam Lobo**, Sara López-Tarruella, Soledad Luque, Santiago Lizárraga, Carmen Flores-Sánchez, Oscar Bueno, Jesús Solera, Yolanda Jerez, Ricardo González del Val, María Isabel Palomero, María Cebollero, Isabel Echavarría, Gabriela Torres, Miguel Martín, Iván Márquez-Rodas. 2016.