



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

**Utilidad clínica de la salpingo-ooforectomía
bilateral profiláctica en la reducción de riesgo
de cáncer de mama en el síndrome de cáncer
de mama y ovario hereditario asociado a
variantes patogénicas en *BRCA1* o *BRCA2***

Neda Stjepanovic

Barcelona, 2021



UAB – Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado en Medicina

**Utilidad clínica de la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica
en la reducción de riesgo de cáncer de mama
en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario asociado a
variantes patogénicas en *BRCA1* o *BRCA2***

TESIS DOCTORAL

Autora: Neda Stjepanovic

Directora: Judith Balmaña Gelpi

Tutor: Francesc Bosch Albareda

Barcelona, 2021

A mi marido e hijos.

A mis padres y hermano.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Jasna y Sinisa, por su apoyo incondicional, el respeto y los valores inculcados.

A mi hermano Mladen, ahora lejos pero siempre cerca.

A mi marido Víctor y mis hijos Luka y Hugo, por hacerme tan feliz.

A mi familia.

A la Dra. Judith Balmaña, directora de mi trabajo de tesis, por su ayuda y guía. Ha sido un placer.

Muchas gracias a Sara Torres, por su incalculable ayuda en la elaboración de este trabajo.

Gracias al Dr. Rodrigo Dienstmann y Guillermo Villacampa por la ayuda en el análisis estadístico y su interpretación.

LISTADO DE ABREVIACIONES

HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
MRR	Mastectomía reductora de riesgo
N	Número
OR	Odds Ratio
PAO	Personas-año de observación
RANK	Receptor activador del factor nuclear κ B
RANKL	Ligando de receptor activador del factor nuclear κ B
RIE	Razón de incidencia estandarizada
RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SOBP	Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

ÍNDICE

RESUMEN	9
SUMMARY	10
1. Introducción	11
1.1 Preámbulo	11
1.2 Cáncer de mama y ovario	12
1.3 Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario asociado a <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	14
1.3.1 Estructura y función de los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	14
1.3.2 Variantes patogénicas	15
1.3.3 Cánceres relacionados con variantes patogénicas en <i>BRCA1/2</i>	16
1.3.3.1 Riesgo de cáncer	16
1.3.3.2 Características histopatológicas y moleculares	20
1.3.3.3 Pronóstico de las neoplasias en portadoras de <i>BRCA1/2</i>	21
1.3.4 Criterios de estudio genético de <i>BRCA1/2</i>	23
1.3.5 Factores modificadores de riesgo en portadores de <i>BRCA1/2</i>	25
1.3.5.1 Factores reproductivos y hormonales	25
1.3.5.2 Estilo de vida	27
1.3.6 Medidas de detección precoz de cáncer	28
1.3.6.1 Cribado mamario	28
1.3.6.2 Cribado ginecológico.....	29
1.3.6.3 Cribado de otras neoplasias	29
1.3.6.4 Resumen de medidas de cribado	30
1.3.7 Medidas reductoras de riesgo	31
1.3.7.1 Quimioprevención	31
1.3.7.2 Mastectomía reductora de riesgo	32
1.3.7.3 Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica	33
1.3.8 Consideraciones de diseño de estudios observacionales de asociación entre la SOBP y reducción de riesgo de cáncer de mama	37
2. Justificación del trabajo	40
3. Hipótesis	43
3.1 Hipótesis principal	43
3.2 Hipótesis secundaria	43
4. Objetivos	44
4.1 Objetivo principal	44
4.2 Objetivos secundarios	44
5. Métodos	45
5.1 Tipo de estudio	45
5.2 Población a estudio	45
5.3 Diseño del estudio	45

5.5. Análisis estadístico	47
5.6. Meta-análisis	49
6. Resultados.....	50
6.1 Características demográficas de la población a estudio.....	50
6.2 Características de la población según el modelo multiestado.....	53
6.3 Transiciones entre estados en función del gen afecto	54
6.4 Asociación de la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica premenopáusica y riesgo de cáncer de mama	57
6.4.1 Resultados en la población general a estudio (<i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>)	57
6.4.2 Resultados en portadoras de variante patogénica en <i>BRCA1</i>	59
6.4.3 Resultados en portadoras de variante patogénica en <i>BRCA2</i>	62
6.4.4 Resultados en la población a estudio censurada a la edad de 51 años.....	65
6.4.5 Resultados en la población en mujeres sin historia previa de MRR	67
6.5 Meta-análisis de asociación de la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica premenopáusica y riesgo de cáncer de mama	69
7. Discusión.....	75
8. Conclusiones.....	84
9. Líneas de futuro	85
10. Bibliografía.....	86
11. Apéndices.....	96
11.1 Apéndice 1: Metodología del meta-análisis	96
11.1 Apéndice 2: Selección de la población a estudio	98
11.3 Apéndice 3: Características demográficas en función del centro	99

RESUMEN

La evidencia disponible respecto a la asociación de la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) y la reducción de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2* es conflictiva, debido a potenciales sesgos metodológicos en los análisis previamente publicados. Asimismo, la relación entre la SOBP en el periodo premenopáusico y el riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2* no se ha estudiado en profundidad.

Este estudio analizó 444 portadoras de *BRCA1* y 409 portadoras de *BRCA2* de registros internacionales con un estricto control metodológico de sesgos para analizar la asociación entre la SOBP premenopáusica (antes de los 51 años) y el riesgo de cáncer de mama.

Las mujeres incluidas en el análisis no podían tener historia personal de cáncer previo al estudio genético ni tampoco durante los primeros 6 meses de seguimiento (para evitar el sesgo de estudio genético inducido por cáncer y el sesgo de cáncer prevalente). La observación se inició a los 6 meses después del estudio genético (para evitar el sesgo de tiempo libre de eventos), hasta el diagnóstico de cáncer de mama, mastectomía reductora de riesgo (MRR) o muerte. Se empleó el modelo multiestado con cuatro estados (no-SOBP, SOBP, MRR y cáncer de mama) y cinco transiciones para calcular la reducción de riesgo de cáncer de mama después de una SOBP premenopáusica.

Tras una media de seguimiento de 4.3 años, 96 mujeres (11.3%) desarrollaron cáncer de mama (54 *BRCA1*, 42 *BRCA2*). El riesgo de cáncer de mama después de una SOBP premenopáusica disminuyó significativamente en portadoras de *BRCA1* con un cociente de riesgos (hazard ratio o HR, por sus siglas en inglés) de 0.45 (95% intervalo de confianza (IC) 0.22-0.92), y para las portadoras de *BRCA2* no fue concluyente con una HR de 0.77 (95% IC 0.35-1.67).

En resumen, este estudio concluye que la SOBP premenopáusica está asociada con la reducción de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1*. Esta información puede ayudar a guiar las medidas de reducción de cáncer en esta población. Sin embargo, un seguimiento más largo y una mayor cohorte son necesarias para estimar con mayor robustez el potencial efecto en portadoras de *BRCA2*.

SUMMARY

There is conflicting evidence in the literature regarding the association of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy and breast cancer risk reduction in *BRCA1/2* carriers, because of potential methodological issues of the previous analysis. Additionally, how premenopausal bilateral salpingo-oophorectomy modifies the risk of breast cancer in *BRCA1/2* carriers has not been studied in detail.

This study analyzed 444 *BRCA1* and 409 *BRCA2* carriers from international hereditary cancer registries and applied a strict bias control approach to investigate the association between premenopausal (before age 51) bilateral salpingo-oophorectomy and breast cancer risk.

All women had no cancer diagnosis prior to genetic testing or during the first 6 months of surveillance (to avoid cancer-induced testing bias and prevalent-cancer bias). Observation started 6 months after genetic testing (to avoid event-free time bias) and ended at breast cancer diagnosis, risk-reducing mastectomy or death. A multistate model with four states (non- bilateral salpingo-oophorectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, risk reducing mastectomy and breast cancer) and five transitions was fitted to characterize outcomes and to calculate the breast cancer risk after premenopausal bilateral salpingo-oophorectomy.

After a mean follow-up of 4.3 years, 96 women (11.3%) developed breast cancer (54 *BRCA1*, 42 *BRCA2*). The risk of breast cancer after premenopausal bilateral salpingo-oophorectomy decreased significantly for *BRCA1* carriers with a hazard ratio (HR) of 0.45 (95% confidence interval (CI) 0.22-0.92), but was not conclusive for *BRCA2* carriers with a HR of 0.77 (95%CI 0.35-1.67).

In conclusion, this study shows that premenopausal bilateral salpingo-oophorectomy is associated with breast cancer risk reduction in *BRCA1* carriers, which can help guide cancer risk-reducing strategies in this population. However longer follow-up and larger sample size may be needed to estimate the potential benefit in *BRCA2* carriers.

1. Introducción

1.1 Preámbulo

En la última década, la incidencia del cáncer de mama ha aumentado considerablemente, siendo la principal causa de mortalidad por cáncer en las mujeres en todo el mundo. Un 5% de cánceres de mama están relacionados con síndromes de cáncer hereditario (1, 2) y la mayoría de cánceres de mama hereditarios están asociados a variantes patogénicas o mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que también confieren mayor riesgo de cáncer de ovario comparado con la población general (3). El conocimiento del riesgo de padecer tumores de mama y ovario en portadoras de una variante patogénica en los genes *BRCA1/2* (a las cuales nos referiremos como portadoras de *BRCA1/2* en el resto del texto) presenta una oportunidad de prevención y reducción de riesgo de cáncer.

Actualmente se están analizando diferentes estrategias que permiten evitar la comorbilidad, manteniendo el beneficio de la disminución de riesgo y prevención de cáncer. En este campo la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) ha emergido como una estrategia eficaz para disminución de riesgo de cáncer de mama en el subgrupo de pacientes que no desean o no son candidatas a mastectomía. Aunque el impacto de la SOBP en la reducción de riesgo de cáncer de mama en mujeres en la población general se ha establecido (4), en las portadoras de *BRCA1/2* la evidencia es limitada. Más específicamente, el papel reductor de riesgo de cáncer de mama de la SOBP en edad premenopáusica no se ha estudiado en profundidad en las mujeres portadoras de *BRCA1/2*.

Con la finalidad de identificar factores clínicos que permitan el desarrollo de nuevas estrategias de prevención de cáncer en portadoras de *BRCA1* y de *BRCA2*, analizamos el papel preventivo de la SOBP para la disminución de riesgo de cáncer de mama. En concreto el estudio se centra en investigar la reducción de riesgo de cáncer de mama asociado a la SOBP realizada en el periodo premenopáusico, y en el análisis por separado de portadoras de *BRCA1* y de portadoras de *BRCA2*.

1.2 Cáncer de mama y ovario

El cáncer de mama es el diagnóstico de cáncer más frecuente en las mujeres, tanto en países industrializados como en vías de desarrollo. A lo largo de la vida las mujeres tienen un riesgo de 12% de desarrollar cáncer de mama, lo que equivale a una de cada ocho mujeres (5). En España en el año 2020 el número estimado de nuevos diagnósticos de cáncer de mama fue de 34087 casos, con una incidencia anual ajustada a la edad de 157.1/100000 (6). A pesar de que los diagnósticos precoces de cáncer de mama mediante los programas de cribado universal y las mejoras en el tratamiento han llevado a una menor mortalidad global por cáncer de mama (7, 8), en mujeres jóvenes la tasa de mortalidad no ha variado en la última década (9).

Los estudios epidemiológicos han identificado múltiples factores de riesgo de cáncer de mama que incluyen: predisposición genética, exposición a estrógenos, radiación, elevada densidad mamaria e historia personal de hiperplasia atípica. También se han identificado factores de riesgo prevenibles relacionados con el estilo de vida que incluyen sedentarismo, obesidad, tabaquismo y consumo de alcohol (Tabla 1).

El cáncer de ovario es una enfermedad poco frecuente con el número estimado de nuevos diagnósticos de 3503 en España en el año 2020, lo que equivale a una incidencia anual ajustada a la edad de 16.1/100000 (6). Es considerado el cáncer ginecológico con mayor mortalidad, ya que generalmente se diagnostica en estadios avanzados debido a la ausencia de síntomas en las fases tempranas de la enfermedad, así como por la poca eficacia de las medidas de detección precoz.

Para el cáncer de ovario, la historia reproductiva influye significativamente en su desarrollo. Se han descrito múltiples factores que disminuyen el riesgo de cáncer de ovario como el número elevado de embarazos, la menarquia tardía, la menopausia precoz, el uso de contraceptivos orales, la ligadura de las trompas de Falopio, la lactancia materna y la supresión ovárica. En resumen, se considera que el número de ovulaciones está proporcionalmente relacionado con el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario.

Tabla 1:*Factores de riesgo de cáncer de mama*

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Variante patogénica en <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	10.0 - 32.0
Historia familiar de cáncer de mama y ovario (sin variante patogénica conocida)	
1 familiar de primer grado	1.5 – 2.0
2 familiares de primer grado	3.0
3 o más familiares de primer grado	4.0
1 familiar de segundo grado	1.2 – 1.5
Radioterapia de tórax antes de los 30 años	7.0 – 17.0
Factores reproductivos y hormonales	
Nuliparidad o paridad tardía (>30 años)	1.2 – 1.7
Menarquia temprana (<12 años) o menopausia tardía (>55 años)	1.2 – 1.3
Tratamiento hormonal sustitutivo combinado (por >10 años)	1.5
Obesidad postmenopáusica	1.2 – 1.9
Consumo de alcohol (2 unidades/día vs. ninguno)	1.2
Hábito tabáquico antes del primer parto	1.2
Sedentarismo	1.1 – 1.8
Raza blanca	1.1 – 1.5
Densidad mamaria (mama muy densa vs. mama grasa)	5.0
Hiperplasia lobular o ductal atípica o carcinoma lobulillar in situ	4.0

Nota: Adaptado y reimpresso con permiso de la autora de “Breast Cancer Screening” por Ellen Warner, N Engl J Med 2011;365:1025-32 Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society (10)

Se ha estimado que entre un 5-10% de todas las pacientes con cáncer de mama (1, 2, 11) y hasta un 20% de todas las pacientes con cáncer de ovario (12) muestran una predisposición genética por el cáncer. Entre estos genes destacan *BRCA1* y *BRCA2*, que se encuentran mutados en línea germinal en un 5% de casos de cáncer de mama (1, 2) y en un 15% de casos de cáncer de ovario (12). Se transmiten forma autosómica dominante y además de aumentar el riesgo de cáncer de mama y de ovario, también se han asociado con un elevado riesgo de melanoma, cáncer de páncreas y de próstata en varones.

1.3 Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario asociado a *BRCA1* y *BRCA2*

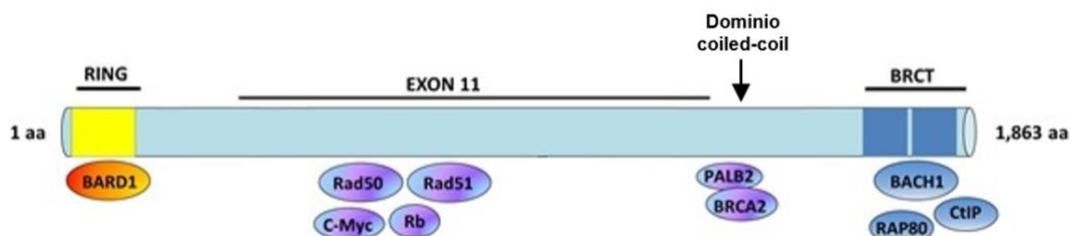
El síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario está definido como un trastorno hereditario con elevado riesgo de cáncer de mama (específicamente a edades menores de 50 años) y de cáncer de ovario (13). La mayoría de los casos del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario son asociados a variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

1.3.1 Estructura y función de los genes *BRCA1* y *BRCA2*

El gen *BRCA1* fue identificado en 1990 (14) y clonado en 1994. Se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21), está compuesto por 5.592 nucleótidos, distribuidos en 24 exones y se traduce a una proteína de 1.863 aminoácidos. La proteína *BRCA1* está compuesta por cuatro dominios denominados RING, P300/CBP, coiled-coil y BRCT4 (Figura 1) (15). El dominio RING forma un heterodímero con la proteína *BARD1* (*BRCA1*-associated RING domain 1) y actúa en la degradación de otras proteínas. El dominio P300/CBP regula la transcripción, mientras el dominio coiled-coil se une a la proteína *PALB2* y actúa en la reparación por recombinación homóloga del ADN. Dos copias del dominio BRCT (*BRCA1* C-terminal) forman diferentes complejos que actúan en la reparación por recombinación homóloga del ADN y en el control del ciclo celular.

Figura 1:

Esquema de la proteína *BRCA1*



Dominios RING, coiled-coil y BRCT están indicados.

Nota: Adaptado de *The BRCA1 and BRCA2 Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Genes — Implications for DNA Damage Response, DNA Repair and Cancer Therapy. Advances in DNA Repair*, por Orr, K. S., & Savage, K. I., 2015 (16)

El gen *BRCA2* fue descrito en 1994 (17), se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12) y se compone de 11.385 nucleótidos repartidos en 27 exones que se traducen en una proteína de 3.418 aminoácidos. La proteína BRCA2 contiene diversos dominios (Figura 2). El extremo N-terminal se une a PALB2, en el exón 11 se encuentran ocho repeticiones de BRC, que se unen a RAD51 y regulan la reparación del ADN mediante apareamiento de las cadenas homólogas y en el extremo C-terminal se localiza otra región de unión a RAD51. La proteína *BRCA2* juega un papel muy importante en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga, ya que contiene la región clave para la unión de RAD51 descrita como la proteína clave en la recombinación homóloga (18).

Las proteínas BRCA1 y BRCA2 se expresan en la mayoría de tejidos y células analizadas. En las células sin BRCA1/2 funcionales la reparación por recombinación homóloga es defectuosa y se emplean mecanismos más propensos a errores como la unión de extremos no homóloga, lo que produce inestabilidad cromosómica y la acumulación de alteraciones en otros genes, reguladores directos del ciclo celular. Finalmente, la alteración del ciclo celular lleva a una proliferación descontrolada que da lugar a una célula cancerígena.

Figura 2:

Esquema de la proteína BRCA2



Nota: Adaptado de *The BRCA1 and BRCA2 Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Genes — Implications for DNA Damage Response, DNA Repair and Cancer Therapy. Advances in DNA Repair*, por Orr, K. S., & Savage, K. I., 2015 (16)

1.3.2 Variantes patogénicas

Hasta la fecha se han identificado más de 20000 variantes en línea germinal distribuidas a lo largo de toda la secuencia de los genes *BRCA1* y *BRCA2* y la lista completa se puede encontrar en el repositorio denominado BRCA Challenge (19). De estas más de 6.100

están clasificadas por expertos del consorcio ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) y aproximadamente 3.700 son consideradas patogénicas (20).

Históricamente la frecuencia poblacional de las variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* se estimaba en 1:400, con la excepción de las poblaciones con una elevada frecuencia de mutaciones fundadoras, como por ejemplo los Judíos Askenazi (21), donde se estima que un 2% de la población es portadora. Asimismo, las mutaciones “de novo” en los genes *BRCA1/2* son infrecuentes, por lo que el conocimiento de la historia familiar y la etnicidad son importantes a la hora de solicitar los estudios genéticos específicos en las familias con cáncer de mama y ovario (22).

1.3.3 Cánceres relacionados con variantes patogénicas en *BRCA1/2*

1.3.3.1 Riesgo de cáncer

Las células con proteínas *BRCA1* y *BRCA2* defectuosas carecen del sistema de reparación por recombinación homóloga y usan otros mecanismos como la unión de extremos no homóloga que es más propensa a errores, llevando a una inestabilidad cromosómica y acumulación de mutaciones en otros genes. Las alteraciones de los genes reguladores del ciclo celular causan una proliferación descontrolada que da lugar a una célula cancerígena.

Cáncer de mama

Según las estimaciones de estudios prospectivos internacionales de individuos con variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*, el riesgo de cáncer de mama a los 80 años es del 72% (IC 95% 65% - 79%) para las portadoras de *BRCA1* y del 69% (IC 95% 61% - 77%) para las portadoras de *BRCA2* (3). El estudio realizado en España en 155 familias portadoras de *BRCA1* y 164 familias portadoras de *BRCA2*, estimó el riesgo de cáncer de mama a los 70 años del 52% (IC 95% 26% - 69%) para portadoras de *BRCA1* y del 47% (IC 95% 29% - 60%) para portadoras de *BRCA2* (23).

El riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2* varía en función de la edad. El pico de incidencia de cáncer de mama en portadoras de mutación en *BRCA1* es en la década de los 41-50 años y equivale a 28.3 (IC 95% 23.1 - 34.7) por 1000 personas-año. Entre los 51 y los 70 años la incidencia se mantiene estable en 25 - 25.7 por 1000 personas-año. En portadoras de mutación en *BRCA2* el pico de incidencia ocurre unos 5-10 años más tarde. De forma que en la década de los 51-60 años la incidencia alcanza 30.6 (IC 95% 22.8 - 41.1) por 1000 personas-año y en los 20 años siguientes se mantiene estable en 21.9 – 22.9 por 1000 personas-año (3).

Además de la edad, el riesgo de cáncer de mama también aumenta conforme aumenta el número de familiares de primer y segundo grado diagnosticadas del mismo cáncer. Para una mujer con dos o más familiares de primer o segundo grado afectados de cáncer de mama comparado con una mujer sin historia familiar de cáncer de mama, el cociente de riesgos (hazard ratio o HR, por sus siglas en inglés) para cáncer de mama es 1.99 (IC 95% 1.41-2.82) para portadoras de *BRCA1* con un riesgo acumulado hasta edad 70 años de 73% (IC 95% 65%-80%) vs 53% (IC 95%, 39%-69%), respectivamente. Para portadoras de *BRCA2*, la HR para cáncer de mama es de 1.91 (IC 95%, 1.08%-3.37%) con un riesgo acumulado hasta los 70 años de 65% (IC 95%, 56%- 74%) vs 39% (IC 95%, 25%-56%) para mujeres con dos o más familiares de primer o segundo grado afectados de cáncer de mama comparado con mujeres sin historia familiar de cáncer de mama, respectivamente(3).

Cáncer de mama contralateral

Aún después del diagnóstico de cáncer de mama, las portadoras de una variante patogénica germinal en *BRCA1/2* están en riesgo de un segundo primario, que con mayor frecuencia se diagnostica en la mama contralateral. Conocer el riesgo de cáncer de mama contralateral es crucial ya que puede determinar las opciones preventivas.

La incidencia de cáncer de mama contralateral hasta 20 años después del diagnóstico del cáncer primario varía entre 23 - 28 por 1000 personas-año para portadoras de mutación en *BRCA1* y entre 13 - 18 por 1000 personas-año para portadoras de mutación en *BRCA2*. El riesgo acumulado de cáncer de mama contralateral 20 años después del primario es del 40% (IC 95% 35% - 45%) para portadoras de *BRCA1* y del 26% (IC 95% 20% - 33%)

para portadoras de *BRCA2* (IC 95% 0.47 - 0.82)(3). El riesgo de cáncer de mama contralateral está relacionado con la edad al diagnóstico del primero, de manera que la HR para cáncer de mama contralateral disminuye con la edad de diagnóstico del primario. Cuando se compara con mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años, entre las portadoras de *BRCA1*, aquellas con diagnóstico entre los 40 - 50 años tienen una HR 0.81 (IC 95% 0.58 - 1.12), y aquellas con primer cáncer de mama después de la edad de 50 años una HR 0.71 (IC 95% 0.45 - 1.11). La misma comparación para las portadoras de *BRCA2* muestra una HR 0.73 (IC 95% 0.41 - 1.26) para aquellas con diagnóstico entre los 40-50 años y una HR 0.76 (IC 95% 0.43 - 1.36) para aquellas con primer cáncer de mama después de la edad de 50 años(3). Las diferencias observadas entre las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* se podrían explicar por el efecto reductor de riesgo de la hormonoterapia adyuvante en las portadoras de *BRCA2*, que mayoritariamente se diagnostican con tumores que expresan receptores hormonales.

Cáncer de ovario

Las portadoras de mutación en *BRCA1* tienen un riesgo acumulado de cáncer de ovario del 44% (IC 95% 36% - 53%), mientras que las portadoras de mutación en *BRCA2* tienen un riesgo del 17% (IC 95% 11% - 25%) (3). En España la estimación de riesgo de cáncer de ovario es del 22% (IC 95% 0 - 40) para portadoras de mutación en *BRCA1* y del 18% (IC 95% 0 - 35) para portadoras de mutación en *BRCA2* (23).

El riesgo de cáncer de ovario incrementa a partir de la década de 41-50 años para portadoras de *BRCA1* y a partir de la década de 51-60 años para las portadoras de *BRCA2*. La incidencia también incrementa con la edad hasta la década de 61 - 70 años, siendo de 29.4 (19.7 - 43.8) por 1000 personas-año para portadores de *BRCA1* y de 10.3 (5.5 - 19.1) por 1000 personas-año para portadoras de *BRCA2* (3).

Cáncer de mama metacrónico después del diagnóstico de cáncer de ovario

La evidencia respecto al riesgo de cáncer de mama después del diagnóstico de cáncer de ovario en mujeres portadoras de *BRCA1/2* es escasa. En estudios retrospectivos el riesgo de cáncer de mama metacrónico observado a los 5 y 10 años después del diagnóstico de cáncer de ovario es del 6% y 11%, respectivamente (24). Las medidas de cribado de

cáncer de mama después del diagnóstico de cáncer de ovario son controvertidas. Los primeros dos años después del diagnóstico de cáncer de ovario las mujeres portadoras de *BRCA1/2* tienen un riesgo relativamente bajo de cáncer de mama y su pronóstico está marcado por el cáncer de ovario (25-27). Sin embargo, en las mujeres que han sido diagnosticadas de un cáncer de ovario en estadios I o II, y/o a edad joven y se mantienen libres de enfermedad, con los años el riesgo de cáncer de mama adquirirá más relevancia dentro de las posibles implicaciones del estatus de portadora (28).

Se considera que las portadoras de mutación diagnosticadas de cáncer de ovario en estadios tempranos deberían continuar con el cribado de cáncer de mama u optar por las medidas reductoras de riesgo como la mastectomía (28, 29). Para las mujeres con cáncer de ovario avanzado o recurrente la utilidad de las medidas de detección precoz y prevención de cáncer de mama es limitada. Sin embargo, para las portadoras de *BRCA1/2* diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado, pero con pronóstico favorable, se puede considerar reiniciar el cribado de cáncer de mama tras 2 años y considerar mastectomía bilateral profiláctica tras 5-10 años sin evidencia de recaída (29). Existe controversia en cuanto a la edad máxima para considerar la mastectomía tras diagnóstico de cáncer de ovario, siendo la opinión de grupo de expertos más conservadores la edad de 55 años (28).

Cáncer de ovario metacrónico después del diagnóstico de CM

Se estima que entre un 5% y un 6% de portadoras de *BRCA1/2* afectas de cáncer de mama desarrollaran un cáncer de ovario en los próximos 4-5 años. Las mujeres portadoras de *BRCA1/2* diagnosticadas de cáncer de mama estadio I-II tienen una estimación de riesgo actuarial de cáncer de ovario a los 10 años de 12,7% para las portadoras de *BRCA1* y del 6,8% para las portadoras de *BRCA2* (30). Se considera que la quimioterapia o tratamiento hormonal adyuvante de cáncer de mama no reducen el riesgo del cáncer de ovario en portadoras de *BRCA1/2* (30).

Otros Cánceres relacionados con *BRCA1/2*

Los individuos portadores de *BRCA1/2*, además de tener un elevado riesgo de cáncer de mama y de ovario, también presentan mayor susceptibilidad a desarrollar melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

El riesgo de cáncer de páncreas es más elevado en portadores de *BRCA2* que en portadores de *BRCA1*, con un riesgo relativo (RR) de 6.6 (IC 95%, 1.9% - 23%) y de 3.1 (IC 95% 0.45 - 21%), respectivamente (31). Otro estudio reciente ha calculado una razón de incidencia estandarizada (RIE) de 4.11 (IC 95% 2.94 - 5.76%) para los portadores de *BRCA1* y una RIE de 5.79 (IC 95% 4.28 - 7.84%) para los portadores de *BRCA2*. Esta asociación con el cáncer de páncreas no difiere según el sexo (32).

Los varones también tienen un riesgo elevado de cáncer de próstata, para los portadores de *BRCA1* la RIE es 2.35 (IC 95% 1.43 - 3.88) con un riesgo acumulado hasta la edad 84 años de 29% (IC 95% 17% - 45%) y para los portadores de *BRCA2* la RIE es 4.45 (IC 95% 2.99 - 6.61) con un riesgo absoluto de 60% (IC 95% 43% - 78%) hasta la edad de 84 años (33). También en varones se estima que el riesgo de cáncer de mama acumulado y hasta la edad de los 70 años es de 1.2% y 6.8%, respectivamente (34).

La evidencia respecto al riesgo de melanoma es controvertida ya que está basada en estudios retrospectivos de familias de riesgo. Estos estudios estiman que los portadores de mutación en *BRCA2* tienen un RR del 2.58 (IC 95% 1.28 – 5.17%) (35), pero las estimaciones para portadores de *BRCA1* son inconsistentes (36).

1.3.3.2 Características histopatológicas y moleculares

Características del cáncer de mama asociado a *BRCA1/2*

Los cánceres de mama asociados a variantes patogénicas en *BRCA1/2* en línea germinal difieren de los esporádicos en su morfología y en las características moleculares. La mayoría de cánceres de mama relacionados a *BRCA1/2* son carcinomas ductales invasivos. Aquellos diagnosticados en portadoras de mutación en *BRCA1* se caracterizan por un alto grado histológico, presencia de infiltrado linfocitario y un crecimiento expansivo, mientras que aquellos asociados a *BRCA2* tienen unas características similares a cánceres de mama esporádicos, excepto por una mayor presencia de histología tubular y el crecimiento expansivo (37). En cuanto al perfil molecular, los cánceres de mama

asociados a *BRCA1* predominantemente carecen de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER2 (denominado triple negativo) en un 57% - 75% (38, 39), comparados con los cánceres de mama relacionados con *BRCA2* y los esporádicos donde la frecuencia de tumores triple negativos es del 15% - 20% (39, 40).

El carcinoma ductal in situ se encuentra también en el espectro de neoplasias relacionadas con *BRCA1/2* (41), sin embargo, su incidencia no está bien establecida por falta de estudios prospectivos.

Características del cáncer de ovario asociado a *BRCA1/2*

Las características de los cánceres de ovario diagnosticados en portadoras de *BRCA1/2* son predominantemente adenocarcinomas serosos y de alto grado histológico, aunque también se han reportado otras histologías como carcinomas endometrioides y de células claras (42, 43). El término cáncer de ovario también incluye los diagnósticos de cáncer peritoneal primario y carcinoma de trompa de Falopio ya que presentan las mismas características histopatológicas. Los análisis minuciosos del tejido tubárico de las SOBP han permitido identificar el cáncer intraepitelial generalmente localizado en la parte distal de las trompas de Falopio y las fimbrias, y definirlo como una potencial lesión precursora de cáncer de ovario seroso en portadoras de *BRCA1/2*. Tras el examen riguroso de la pieza anatomopatológica de la SOBP, hasta un 8% de pacientes presentan neoplasia intraepitelial tubárica (44, 45).

1.3.3.3 Pronóstico de las neoplasias en portadoras de *BRCA1/2*

Pronóstico del cáncer de mama asociado a *BRCA1/2*

Los datos respecto al pronóstico de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2* en comparación con los esporádicos, son discordantes. El estudio prospectivo realizado en el Reino Unido (estudio POSH) que comparaba el pronóstico y la supervivencia de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama a edad joven (<40 años) observó que las

portadoras de mutación en *BRCA1/2* tienen una supervivencia similar a las pacientes con cáncer de mama esporádico a los 10 años del diagnóstico (46). Un meta-análisis previo al estudio POSH, que incluyó 60 estudios y 105220 individuos con historia de cáncer de mama, observó que las pacientes portadoras de *BRCA1* presentan peor supervivencia global en comparación con las pacientes con cáncer de mama esporádico con una HR 1.30 (IC 95% 1.11 – 1.52%). El mismo meta-análisis concluyó que las pacientes portadoras de *BRCA2* presentan peor supervivencia específica por cáncer de mama comparado con las pacientes con cáncer esporádico con una HR 1.29 (IC 95% 1.03 - 1.62), pero sin diferencia en la supervivencia global (47).

Cuando se analizó el subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo, en el estudio POSH las pacientes portadoras de *BRCA1/2* comparadas con no portadoras, tienen una ventaja en la supervivencia durante los dos primeros años tras el diagnóstico de cáncer de mama, pero este se pierde al cabo de 5 años tras el diagnóstico (46). Sin embargo, el meta-análisis previo, en base a dos estudios retrospectivos, observó una mejor supervivencia en las portadoras de *BRCA1/2* en comparación con las pacientes con cáncer triple negativo de mama esporádico con una HR 0.49 (IC 95% 0.26 - 0.92) (47).

Pronóstico del cáncer de ovario asociado a *BRCA1/2*

Entre las pacientes con cáncer de ovario, numerosos estudios demostraron un mejor pronóstico y una mayor supervivencia entre las portadoras de mutación en *BRCA1/2* en comparación con las pacientes con cáncer de ovario esporádico (48). Se estima que las pacientes portadoras de *BRCA1/2* en comparación con las pacientes con cáncer de ovario esporádico presentan una menor mortalidad con una HR 0.78 (IC 95% 0.68 - 0.89) para portadoras de *BRCA1* y una HR 0.61 (IC 95% 0.50 - 0.76) para portadoras de *BRCA2*. Las diferencias observadas no varían en función de la edad de diagnóstico, histología, grado o estadio de la enfermedad (49).

1.3.4 Criterios de estudio genético de *BRCA1/2*

Los criterios clínicos para estudio genético de *BRCA1/2*, y más recientemente otros genes de predisposición al cáncer de mama y ovario, se basan en la historia personal y familiar de cáncer. Estos criterios pueden variar ligeramente entre los diferentes países, pero globalmente se considera indicada la realización de un estudio genético si la probabilidad de encontrar una mutación es superior al 10% (48, 50). Un nuevo criterio que se está implementando a nivel internacional incluye la indicación de estudio genético con finalidad terapéutica a pesar de que la probabilidad de encontrar una mutación sea menor del 10%.

En España los criterios de estudio genético se someten a revisiones periódicas y la versión actualizada de las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) data del año 2019, tal como se muestra en la Tabla 2 (51).

Los estudios genéticos se pueden realizar mediante paneles multigen que ofrecen la posibilidad de analizar múltiples genes simultáneamente. Para individuos que cumplen criterios de estudio genético de genes de susceptibilidad a cáncer de mama y ovario, en caso de usar las plataformas multigen se recomienda incluir además de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, al menos los genes *TP53*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D*(52).

Tabla 2:

Criterios de selección para estudio genético de BRCA1/2 de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2019

Independientemente de la historia familiar:
Mujer con CM y CO (metacrónico o sincrónico)
CM ≤ 40 años
CM Bilateral (el primer CM ≤ 50 años)
CM triple negativo ≤ 60 años
CO epitelial no mucinoso (o trompa o primario de peritoneo)
Ascendencia con mutaciones fundadoras
Mutación somática en el tumor con una frecuencia alelica $>30\%$
CM HER2 neg. metastásico candidato a tratamiento con inhibidores de PARP
Dos o más familiares de primer grado con alguna combinación de las siguientes características de alto riesgo:
CM Bilateral + otro CM < 60 años
CM < 50 años y cáncer de próstata o páncreas < 60 años
Varón con CM
CM + CO
Dos casos de CM diagnosticados antes de los 50 años
3 o más familiares directos con CM (por lo menos uno premenopáusico) y/o CO y/o cáncer de páncreas o cáncer de próstata Gleason score ≥ 7 :

CM cáncer de mama, CO cáncer de ovario;

Nota: Adaptado y reimpresso con permiso del autor de "SEOM Clinical Guidelines in Hereditary Breast and Ovarian Cancer" por S. Gonzalez-Santiago, Clinical and Translational Oncology. 2019; 22(2): 193-200 (51)

1.3.5 Factores modificadores de riesgo en portadores de *BRCA1/2*

Se ha observado una gran variabilidad en la edad al diagnóstico y tipo de cáncer entre los portadores de mutación en *BRCA1/2* de una misma familia. Estas diferencias en las manifestaciones clínicas de pueden deber a la interacción con otros genes de riesgo, así como a otros factores ambientales, hormonales, reproductivos y de estilo de vida.

1.3.5.1 Factores reproductivos y hormonales

En la población general los factores reproductivos y hormonales que incrementan el de riesgo de cáncer de mama están bien establecidos e incluyen la nuliparidad, la menarquia temprana, la menopausia tardía, el tratamiento hormonal sustitutivo, el uso de anticonceptivos y la ausencia de lactancia materna. En la población de alto riesgo de cáncer de mama que incluye las portadoras de *BRCA1/2* la evidencia es limitada.

Paridad y edad del primer hijo

En portadoras de *BRCA1/2* la paridad es un factor de protección de cáncer de mama, siendo la reducción de riesgo por cada nacido vivo del 13% (53, 54). Estudios realizados en diferentes poblaciones norteamericanas y europeas, incluida la española, no demostraron que la edad del primer hijo influya sobre el riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2* (53, 55, 56). Sin embargo estos datos son controvertidos, ya que un estudio polaco sugiere que el riesgo de cáncer de mama en las portadoras de *BRCA1* incrementa un 20% con cada hijo vivo (57) y un meta-análisis sugiere que la edad temprana de paridad (<30 años) reduce el riesgo de cáncer de mama (58).

Respecto al riesgo de cáncer de ovario, no se observó una diferencia significativa entre las portadoras de *BRCA1/2* que han dado a luz y las nulíparas (59) y tampoco existe evidencia que la edad del primer hijo modifique el riesgo de cáncer de ovario en portadoras.

Edad de menarquia y de menopausia

La menarquia tardía es un factor protector del cáncer de mama en las portadoras de *BRCA1*. Se observó que las portadoras de *BRCA1* con menarquia en edad 14-15 años comparadas con aquellas con menarquia <11 años tienen un 54% menos riesgo de cáncer de mama (54, 60).

De manera similar a la población general, la menopausia tardía se relaciona con un aumento de riesgo de cáncer de ovario en las portadoras de *BRCA1*. Las portadoras de *BRCA1* que alcanzan la menopausia a los 50 años comparadas con aquellas que alcanzan la menopausia <42 años tienen un 75% (IC 95% 1.14 – 2/68) más riesgo de desarrollar cáncer de ovario (54).

Anticonceptivos y ligadura de trompas de Falopio

Resultados de los estudios que han investigado el papel de los anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2* son heterogéneos. Algunos estudios reportaron un incremento de riesgo de cáncer de mama asociado al uso de anticonceptivos orales (61), mientras otros no encontraron esta asociación cuando se usan anticonceptivos de nueva generación (62-64). En algunos estudios la asociación con el cáncer de mama se limita diagnósticos en edad joven antes (<40 años) y/o edad joven de inicio de uso de anticonceptivos (<20 años) (65, 66). La duración de uso de los anticonceptivos no está asociada con el riesgo de cáncer de mama (62, 66).

Múltiples estudios mostraron la reducción de riesgo de cáncer de ovario en portadoras de *BRCA1/2* (67). Se calcula que en portadoras de *BRCA1/2* la reducción de riesgo de cáncer de ovario con el uso de anticonceptivos orales equivale a una razón de probabilidades (odds ratio u OR, por sus siglas en inglés) de 0.58 (IC 95% 0.46-0.73), aunque el efecto es más marcado en las portadoras de *BRCA1* (63). Respecto a la duración del tratamiento, se considera que el beneficio máximo se consigue tras 5 años de tratamiento en las portadoras de *BRCA1* (OR 0.50) y tras 3 años en las portadoras de *BRCA2* (OR 0.42) (65). En resumen, las portadoras de *BRCA1/2* pueden usar los anticonceptivos orales como método anticonceptivo, pero no se recomienda su uso como método de reducción de riesgo de cáncer de ovario, para evitar el posible aumento de riesgo de cáncer de mama.

La ligadura de trompas se reportó inicialmente como protectora de cáncer de ovario con una HR 0.42 (IC 95% 0.22 – 0.80) para portadoras de *BRCA1* y una HR 0.47 (IC 95% 0.18 – 1.21) para portadoras de *BRCA2*, aunque no estadísticamente significativa para *BRCA2* (59). Otros estudios no han confirmado esta relación (54).

Lactancia materna

La lactancia materna durante más de un año reduce el riesgo de cáncer de mama en 30-50% en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* (68). En cuanto a la reducción de riesgo de cáncer de ovario se ha demostrado su papel protector tanto en portadoras de *BRCA1* con una OR 0.62 (IC 95% 0.48 – 0.79) como en portadoras de *BRCA2* con una OR 0.50 (IC 95% 0.29 – 0.84) (54).

Tratamiento de fertilidad

Numerosos estudios demostraron que los tratamientos de fertilidad, ya sea con moduladores selectivos del receptor de estrógeno, gonadotropina u otros, no incrementan el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de *BRCA1/2* (69). Asimismo otro estudio muestra que la estimulación ovárica con letrozol no incrementa el riesgo de cáncer de mama entre las portadoras de *BRCA1/2* (70).

1.3.5.2 Estilo de vida

El estilo de vida incluye factores de riesgo modificables como son el consumo de alcohol, tabaquismo o la obesidad. En la población general dichos factores influyen en el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, entre las portadoras de *BRCA1/2* existe poca evidencia sobre el efecto del estilo de vida en el riesgo de cáncer. Por ello, las portadoras de *BRCA1/2* deberían seguir las mismas recomendaciones de vida saludable que la población general.

1.3.6 Medidas de detección precoz de cáncer

1.3.6.1 Cribado mamario

Se recomienda que las portadoras de *BRCA1/2* inicien el cribado de cáncer de mama considerablemente antes que las mujeres de la población general, debido al incremento de riesgo de cáncer en edad joven.

Las recomendaciones para las portadoras de *BRCA1/2* se inician con examen mamario clínico cada 6-12 meses a partir de los 25 años de edad. Para los varones portadores de *BRCA1/2* se recomiendan los controles clínicos mamarios en caso de ginecomastia.

Las pruebas de imagen incluyen la mamografía y la resonancia magnética (RM) anual. La mamografía en portadoras de *BRCA1/2* ha mostrado una sensibilidad baja de 33% al 50% (71). A pesar de la frecuencia anual de las mamografías, más de un 50% de cánceres de mama diagnosticados tienen un tamaño superior a 1 cm (71) y más de un 40% tienen afectación ganglionar al diagnóstico. Adicionalmente se observa un número elevado de cánceres de mama de intervalo, que se diagnostican en el periodo entre dos mamografías(72). Esto se debe probablemente a la elevada densidad mamaria asociada a la edad joven, el crecimiento expansivo y la rápida progresión tumoral de los cánceres de mama asociados a *BRCA1/2*. La RM anual ha demostrado tener una sensibilidad mayor (>90%) que la mamografía anual, lo que facilita una detección de cáncer en estadios tempranos y reduce la tasa de cánceres de intervalo (73, 74).

La mayoría de guías internacionales recomiendan iniciar el cribado de cáncer de mama con RM anuales a partir de los 25 - 30 años de edad y añadir la mamografía a partir de los 30 - 35 años de edad. Sin embargo, las edades de inicio de cribado se deben individualizar en función de la edad de diagnóstico de cáncer de mama más joven en la familia. A diferencia de la RM, la mamografía es capaz de detectar las microcalcificaciones que pueden ser indicadoras de la presencia de carcinoma ductal in situ. Sin embargo, la probabilidad de encontrar carcinoma ductal in situ en mujeres jóvenes es baja por lo que la edad de inicio del cribado con mamografía sigue siendo un tema de discusión. Varios estudios publicados recientemente sugieren que la mamografía

no tiene un valor añadido sobre la resonancia anual en mujeres portadoras menores de 40 años (75, 76).

La evidencia respecto al límite de edad del cribado de cáncer de mama es escasa. La mayoría de las guías internacionales recomiendan cribado anual con mamografía y RM hasta la edad de 50 años, pero por encima de esa edad las guías divergen. En Estados Unidos las guías de “The National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) recomiendan la edad límite para RM de 75 años (77). En Canadá, “The Ontario Breast Screening Program for Women at High Risk” (OBSP-HR) las participantes realizan cribado con RM hasta la edad de 69 años (78). En Europa, el “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) del Reino Unido recomienda RM entre los 50 y los 69 años solo en mujeres con elevada densidad mamaria (79), mientras que SEOM en España recomienda la realización de RM hasta la edad de 70 años (51). A pesar de las guías, la edad límite para realizar mamografías y RM anuales se debería individualizar en función de las comorbilidades y la densidad mamográfica.

1.3.6.2 Cribado ginecológico

Algunas guías clínicas recomiendan cribado de cáncer de ovario a partir de los 30 años mediante ecografía transvaginal y niveles plasmáticos de CA-125 cada 6-12 meses. Sin embargo, el cribado de cáncer de ovario mediante dichas medidas sigue teniendo una sensibilidad baja y especificidad limitada, sin que se haya demostrado una mejora en supervivencia (80, 81). A pesar del cribado, los cánceres de ovario en las portadoras de *BRCA1/2* se siguen diagnosticando en estadios avanzados, por lo que algunas guías internacionales ya desaconsejan el uso de la ecografía transvaginal y CA-125 como método de detección precoz de cáncer de ovario.

1.3.6.3 Cribado de otras neoplasias

La detección precoz de cáncer de páncreas está recomendada para los portadores de *BRCA1/2* con al menos un familiar de primer grado afecto de cáncer de páncreas. El

cribado se inicia a la edad de 45-50 años (o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia) e incluye ecografía endoscópica alternado con RM pancreática anual, niveles de glucosa en ayunas y niveles de HbA1c de forma anual. Dada la complejidad de las investigaciones y la interpretación de los resultados se debería realizar por equipos multidisciplinares en centros con experiencia y en el contexto de investigación clínica(82).

El cribado de cáncer de próstata está recomendado en varones portadores de *BRCA2* a partir de la edad de 40 años y consiste en niveles plasmáticos de PSA anuales(83, 84). Dado que la incidencia de cáncer de próstata es menor en portadores de *BRCA1* comparado con portadores de *BRCA2*, el cribado de cáncer de próstata en varones con mutación en *BRCA1* se puede considerar en función de la historia familiar y otros factores de riesgo (51).

1.3.6.4 Resumen de medidas de cribado

Las recomendaciones de cribado para la detección precoz de cáncer en portadores de *BRCA1/2* pueden variar entre diferentes países. Las últimas recomendaciones vigentes en España, publicadas por la SEOM en 2019 se muestran en la Tabla 3

Tabla 3:

Recomendaciones de cribado de cáncer para portadores de mutación en BRCA1/2 de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2019

Mujeres	
Resonancia magnética mamaria anual	30–70 años
Mamografía anual	30–75 años
Ecografía transvaginal y CA-125 cada 6 meses	>30 años*
Hombres	
Mamografía si ginecomastia	
PSA plasmático anual	40 años
Mujeres y hombres	
Cribado de cáncer de páncreas si historia familiar	50 años**
Cribado de melanoma según historia personal/familiar	

*hasta la decisión de salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica; **o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia.

Nota: Adaptado y reimpresso con permiso del autor de “SEOM Clinical Guidelines in Hereditary Breast and Ovarian Cancer” por S. Gonzalez-Santiago, *Clinical and Translational Oncology*. 2019; 22(2): 193-200 (51)

1.3.7 Medidas reductoras de riesgo

1.3.7.1 Quimioprevención

Los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERMs por sus siglas en inglés) tamoxifeno y raloxifeno tienen un efecto antiestrogénico a nivel del tejido mamario y representan una medida reductora de riesgo de cáncer de mama con expresión de receptores de estrógeno en mujeres con alto riesgo (85). Sin embargo, los datos reportados son discordantes en portadoras de *BRCA1*, donde la mayoría de los cánceres de mama carecen de receptores de estrógeno y dado que tamoxifeno no ha demostrado reducir el riesgo de tumores que no expresan receptores de estrógeno (85). Tamoxifeno no mostró beneficio en la reducción de riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutación en *BRCA1* (86), aunque se postula que reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral

hasta un 50% en las portadoras de *BRCA1* y hasta un 58% en las portadoras de *BRCA2*(87). Respecto a la reducción de riesgo de cáncer de mama contralateral, tanto en portadoras de *BRCA1* como de *BRCA2*, se observa que el tratamiento corto de 2 años de tamoxifeno ofrece la misma reducción de riesgo que el tratamiento de 5 años, nuevamente indicando su efecto quimioprotector (88).

Los inhibidores de la aromataasa bloquean la síntesis de los estrógenos en tejidos adiposos, pero no en el tejido ovárico, por lo que han demostrado reducir el riesgo de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama (89), pero no se dispone de evidencia directa en portadoras de *BRCA1/2*.

Recientemente se ha descrito la implicación de la progesterona en la tumorigénesis relacionada con *BRCA1*, vía factor de necrosis tumoral a nivel paracrino de la glándula mamaria. En concreto la progesterona actúa en la vía de RANK (receptor activador of nuclear factor κ B) y su ligando correspondiente denominado RANKL (ligand of receptor activator of nuclear factor κ B), por lo que el inhibidor de RANKL como Denosumab utilizado en el tratamiento de la osteoporosis puede ser una potencial droga de reducción de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1* y está siendo actualmente investigado en un estudio clínico randomizado versus placebo (90).

1.3.7.2 Mastectomía reductora de riesgo

La mastectomía reductora de riesgo (MRR) consiste en extirpar el tejido de la glándula mamaria con la opción de preservar la areola y el pezón para posterior reconstrucción. Múltiples estudios prospectivos demostraron que la MRR reduce el riesgo de cáncer de mama aproximadamente en un 93% (91, 92). Respecto al impacto en la supervivencia, en las portadoras de *BRCA1* la MRR tiene un beneficio en la supervivencia global y la supervivencia específica para cáncer de mama comparado con medidas de cribado (93). Sin embargo, para las portadoras de *BRCA2* la MRR está asociada con una menor mortalidad comparado con el cribado, aunque los resultados no son estadísticamente significativos (93).

En portadoras de *BRCA1/2* que han realizado a una mastectomía como parte del tratamiento del cáncer, la mastectomía contralateral ofrece la reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral. Sin embargo, el beneficio en la supervivencia solamente se demostró en mujeres cuyo cáncer de mama primario expresaba receptores de estrógeno, era de grado histológico bajo o fue diagnosticado a una edad temprana antes de los 40 años (94, 95).

La mastectomía conservadora del complejo areola-pezones es una técnica quirúrgica segura para portadoras de *BRCA1/2* que realizan MRR, y obtiene mejores resultados cosméticos. A pesar de que tras la mastectomía conservadora del complejo areola-pezones se puede encontrar cierta cantidad de tejido mamario residual, actualmente no se recomienda continuar con el cribado radiológico. Algunos grupos proponen estimar la cantidad de tejido mamario residual mediante RM postquirúrgica, y valorar cribado periódico en función de la cantidad de parénquima residual, aunque no se dispone de datos del beneficio del mismo (96).

1.3.7.3 Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

La SOBP consiste en la extirpación de ambos ovarios y trompas de Falopio con la finalidad de reducir el riesgo de cáncer de ovario. Múltiples estudios en portadoras de *BRCA1/2* demostraron que la SOBP disminuye el riesgo de cáncer de ovario y trompa de Falopio en un 80% aproximadamente (97, 98). Teniendo en cuenta la incidencia de cáncer de ovario según edad, la SOBP para las portadoras de *BRCA1* se recomienda a partir de los 35-40 años o cuando ha finalizado el deseo gestacional. Para las portadoras de *BRCA2*, la SOBP se puede posponer hasta los 40-45 años, en ausencia de cáncer de ovario familiar a edades jóvenes. La SOBP ha demostrado una clara reducción de la mortalidad global y específica por cáncer de ovario (98), a pesar del riesgo residual de carcinoma peritoneal después de la SOBP de aproximadamente 2% – 3.5% (97). Una vez realizada la SOBP, el cribado ginecológico radiológico y los niveles del marcador tumoral CA-125 no están recomendados, ya que no han demostrado un beneficio en supervivencia.

Teniendo en cuenta que los ovarios son la principal fuente de síntesis de estrógenos hasta la menopausia, la SOBP realizada en el periodo premenopáusico (a la cual nos

referiremos como SOBP premenopáusicas en el resto del texto) da lugar a síntomas postmenopáusicos inducidos por la bajada de niveles de estrógenos circulantes. Para aquellas mujeres que presentan cambios relacionados con la menopausia precoz después de la SOBP, el tratamiento hormonal sustitutivo es una opción para paliar los síntomas y debería mantenerse hasta la edad natural de menopausia (99). A pesar de que en la población general el tratamiento hormonal sustitutivo se considera un factor de riesgo de cáncer de mama, varios estudios en portadoras de *BRCA1/2* sin historia previa de cáncer demostraron que su uso a corto plazo no incrementa el riesgo de cáncer de mama (100-103). Tampoco se observaron diferencias en cuanto a riesgo de cáncer de mama entre preparados de estrógeno y los combinados con progesterona.

Los datos actuales respecto a la reducción de riesgo de cáncer de mama después de la SOBP son controvertidos (Tabla 4). Varios estudios observacionales, incluido un meta-análisis que analizó estudios publicados del 1999 a 2007, demostraron la asociación entre la SOBP y la reducción del riesgo de cáncer de mama del 51% (IC 95% 0.37 - 0.65)(97). Sin embargo, en 2015 un análisis realizado en la población holandesa por Heemskerk-Gerritsen *et al.* con un total de 822 portadoras de *BRCA1/2* y un seguimiento mediano de 3.2 años no observó este efecto protector de la SOBP con una HR 1.09 (IC 95% 0.67 - 1.77) (104). La importancia de dicho estudio se encuentra en el riguroso manejo de los sesgos observados en los estudios observacionales previos, como son la inclusión de individuos con antecedente de cáncer de mama y el sesgo de inmortalidad por no haber tratado la ooforectomía como variable dependiente de tiempo en el análisis. La metodología utilizada por Heemskerk-Gerritsen *et al.* fue empleada posteriormente por los otros grupos de investigación sobre su población de estudio original. Así, la actualización y re-análisis del estudio PROSE por Domchek *et al.* incluyó 1567 portadoras de *BRCA1/2* y nuevamente mostró la asociación entre la SOBP y la reducción de riesgo de cáncer de mama con HR 0.59 (IC 95% 0.42-0.82), aún después de corregir los sesgos previamente mencionados (105). Simultáneamente se publicó el re-análisis del estudio de Kauff *et al.* con 345 portadoras de *BRCA1/2* que también mostró el efecto protector de la SOBP con una HR 0.50 (IC 95% 0.20 to 1.25) (105). En 2017 el grupo canadiense de Narod *et al.* publicó los datos de su población de 3722 portadoras de *BRCA1/2*. Tras un seguimiento medio de 5.6 años este estudio solamente mostró beneficio en portadoras de *BRCA2* con una HR 0.65 (IC 95% 0.37 - 1.16), mientras que en portadoras de *BRCA1* no se observó reducción de riesgo de cáncer de mama con una

HR 0.96 (IC 95% 0.73 – 1.26) (106). En 2019 el análisis realizado por el grupo australiano de Terry *et al.* con 1289 portadoras de *BRCA1/2* tampoco observó una reducción de riesgo de cáncer de mama tras SOBP con una HR 1.20 (IC 95% 0.67 – 2.12) para *BRCA1* y HR 0.86 (IC 95% 0.43 – 1.72) para *BRCA2* (107). Finalmente el análisis publicado por Mavaddat *et al.* que incluyó datos de 3877 portadoras de *BRCA1/2* de tres consorcios internacionales: The International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study (IBCCS), Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research Into Familial Breast Cancer (kConFab) y Breast Cancer Family Registry (BCFR) fue negativo con una HR 1.23 (IC 95% 0.94–1.61) para *BRCA1* y una HR 0.88 (IC 95% 0.62–1.24) para *BRCA2*, pero mostró un menor riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2* que realizan la SOBP antes de los 45 años en comparación con después de los 45 años con unas HR 0.68 (IC 95% 0.4 - 1.15) y HR 1.07 (IC 95% 0.69 - 1.64), respectivamente (108).

Tabla 4:*Características de los estudios que analizan el papel de la SOBP asociado a CM*

	<i>Mavaddat et al</i>	<i>Heemskerk et al</i>	<i>Chai et al</i>	<i>Chai et al</i>	<i>Kotsopoulos et al</i>	<i>Terry et al</i>	<i>Mavaddat et al</i>
Referencia	(109)	(104)	(105)	(105)	(106)	(107)	(108)
Año de publicación	2013	2015	2015	2015	2017	2018	2020
Cohorte	EMBRACE	HEBON	PROSE	Kauff reanálisis	HBCCST	kConFab	IBCCS, kConFab, BCFR
Número total de participantes	988	822	1567	345	3722	1289	3877
Número por gen (BRCA1/BRCA2)	501/485	589/233	970/597	220/125	2997/725	716/80	2272/1605
Número por intervención (SOBP/no-SOBP)	309/679	346/476	449/1118	160/185	1552/2170	451/838	1333/2544
Media de seguimiento, años	3.3	3.2	NA	NA	5.6	NA	5.4 (BRCA1)/ 4.9 (BRCA2)
BRCA1/BRCA2 HR para CM (95% IC)	0.62 (0.35-1.09)	1,09 (0,67-1,77)	0.51 (0.36-0.7)	0.53 (0.29-0.96)	0.91 (0.71-1.16)		
BRCA1 HR para CM (95% IC)	0.52 (0.24-1.13)	1.21 (0.72-2.06)	0.56 (0.39-0.81)	0.61 (0.3-1.22)	0.96 (0.73–1.26)	1.20 (0.67-2.12)	1.23 (0.94–1.61)
BRCA2 HR para CM (95% IC)	0.79 (0.35-1.80)	0.54 (0.17-1.66)	0.42 (0.21-0.86)	0.28 (0.08-0.92)	0.65 (0.37-1.16)	0.86 (0.43-1.72)	0.88 (0.62–1.24)
BRCA1, censura edad 45 HR para CM (95% IC)	0.38 (0.13-1.13)				0.79 (0.55-1.13)*		1.19 (0.88-1.61)
BRCA2, censura edad 45 HR para CM (95% IC)	0.44 (0.14-1.38)				0.18 (0.05-0.63)*		0.68 (0.40–1.15)

*cohorte fue censurada a la edad de 50 años.

CM: cáncer de mama; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

1.3.8 Consideraciones de diseño de estudios observacionales de asociación entre la SOBP y reducción de riesgo de cáncer de mama

El conocimiento de la eficacia de la SOBP y la magnitud de reducción de riesgo de cáncer de mama es importante para la toma de decisiones respecto a las medidas profilácticas en las portadoras de *BRCA1/2*. Dado que los estudios randomizados no son posibles en esta población, la evidencia disponible se limita a estudios observacionales, que están sujetos a mayor número de sesgos. Según Heemskerk-Gerritsen *et al* se han identificado hasta cuatro sesgos metodológicos relacionados con los estudios observacionales de asociación entre SOBP y riesgo de CM, e incluyen el sesgo de estudio genético inducido por cáncer, el sesgo de cáncer prevalente, el sesgo de tiempo inmortal y el sesgo de censura informativa (104). A continuación, se describen dichos cuatro sesgos y se reporta un potencial nuevo sesgo que denominamos el sesgo de tiempo libre de eventos.

Sesgo de estudio genético inducido por cáncer

Las mujeres pueden optar por realizar el estudio genético de *BRCA1* y *BRCA2* ya sea por historia de cáncer personal o familiar. A todas las mujeres identificadas de ser portadoras de una variante patogénica en *BRCA1* o *BRCA2* se recomienda la realización de SOBP como medida de prevención de cáncer de ovario. Si las mujeres con historia de cáncer de mama antes de la realización del estudio genético están incluidas en el análisis, puede observarse una mayor proporción de eventos en el periodo previo a la SOBP (por lo tanto, eventos asignados al grupo de no-SOBP). Esto podría llevar a una sobre estimación “falsa” de la reducción de riesgo de cáncer de mama después de la SOBP (110). Por lo tanto, para evitar el sesgo de estudio genético inducido por cáncer se excluyeron del análisis las mujeres con historia personal de cáncer de mama previo al estudio genético.

Sesgo de cáncer prevalente

Otra de las medidas recomendadas a las portadoras de *BRCA1/2* son las mamografías y RM mamarias anuales, como medida de detección precoz de cáncer de mama, y la MRR

como medida preventiva. Es posible que la mayoría de mujeres no hayan estado en un programa de cribado de alto riesgo previo al estudio genético, por lo que es esperable que una proporción de mujeres tengan diagnóstico de cáncer de mama tras la primera ronda de cribado. Estos cánceres son considerados prevalentes y si se incluyen en el análisis pueden aumentar la proporción de cáncer de mama en el periodo previo a la SOBP que nuevamente llevaría a una sobreestimación de la reducción de riesgo de cáncer de mama después de la SOBP. Para evitar el sesgo de cáncer prevalente atribuido al grupo de no-SOBP se excluyeron aquellas mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo inicial de seguimiento de alto riesgo después del estudio genético, y se limitó a los 6 primeros meses

De forma similar, los cánceres de mama que se han originado en el periodo previo a la SOBP, pero han sido diagnosticados después de la SOBP pueden ser atribuidos al periodo post-SOBP, a pesar de que su desarrollo ha sido inducido precirugía. Para evitar los eventos prevalentes del periodo previo a la SOBP y diagnosticados en el periodo posterior a la SOBP se añadió un periodo de latencia de 3 meses después de la SOBP, y también se añadió este tiempo al periodo previo a la SOBP.

Sesgo de tiempo libre de eventos

Si las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en los primeros 6 meses de seguimiento después del estudio genético han sido excluidas con la finalidad de evitar el sesgo de cáncer prevalente, es imposible observar ningún evento en el resto de la cohorte en dicho periodo. Así, habrá un periodo de 6 meses después del estudio genético sin eventos, generalmente en el periodo previo a la SOBP. Cuando se multiplican los 6 meses sin evento de cáncer de mama por el número de mujeres incluidas en el análisis, el resultado supone una cantidad significativa de tiempo de observación sin eventos que puede llevar a una infraestimación de cáncer de mama en el periodo previo a la SOBP y una infraestimación de la reducción de riesgo de cáncer de mama después de la SOBP. Para evitar el sesgo de tiempo libre de eventos se excluyó del análisis el mismo periodo de tiempo que se había establecido para la corrección del sesgo de cáncer prevalente, es decir los primeros 6 meses después del estudio genético.

Sesgo de tiempo inmortal

El sesgo de tiempo inmortal es el periodo de tiempo durante el cual los individuos incluidos en el análisis han tenido que estar libres de evento a estudio para poder exponerse a la intervención del estudio. En los estudios que analizan la asociación de la SOBP y la reducción de riesgo de cáncer de mama, la intervención es la SOBP y el evento es el cáncer de mama. Si el análisis no tiene en cuenta el tiempo libre de evento previo a la SOBP, el periodo previo a la SOBP tendría menos tiempo de seguimiento que llevaría a una mayor proporción de eventos de cáncer de mama y, por tanto, una sobreestimación de la reducción de riesgo de cáncer de mama después de la SOBP. El sesgo de tiempo inmortal se evitó mediante la asignación del tiempo de seguimiento para cada participante en dos periodos: pre y post SOBP (110, 111).

Censura informativa

Es posible que las mujeres que deciden realizar una MRR por su elevada percepción de riesgo de cáncer de mama, provengan de familias con un riesgo de cáncer más elevado comparado con el resto de mujeres que optan por medidas más conservadoras (112, 113). La censura informativa ocurre cuando un evento que lleva a la censura, por ejemplo la MRR, modifica la probabilidad de que el evento tenga lugar, en este caso el cáncer de mama (114). Es posible que las mujeres que provienen de familias de más alto riesgo opten con más frecuencia a la MRR, incluso después de la SOBP, en comparación con las mujeres que provienen de familias de menor riesgo de cáncer de mama, y que, por lo tanto, tengan un período de seguimiento más corto (censurado en el momento de la MRR). Al analizar la relación entre la SOBP y la reducción de riesgo de cáncer de mama, las mujeres con menor riesgo y que por tanto no han realizado una MRR, tendrán un seguimiento más largo en el periodo post-SOBP sin presentar cáncer de mama. Esto llevaría a una proporción menor de casos de cáncer de mama en el periodo post-SOBP y por tanto una sobreestimación de la reducción de riesgo por la SOBP. A pesar de que es un sesgo reconocido, los análisis retrospectivos de cohortes prospectivas no lo pueden evitar.

2. Justificación del trabajo

Las mujeres portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* presentan un riesgo elevado de cáncer de mama y ovario a lo largo de su vida. Las medidas de prevención primaria de cáncer que han demostrado utilidad en cuanto a la supervivencia asociada a cáncer son la MRR para la prevención de cáncer de mama (en portadoras de variantes patogénicas en *BRCA1*) y la SOBP para la prevención de cáncer de ovario. Aquellas mujeres que no desean una MRR tienen la opción de cribado anual con mamografía y RM mamaria con la finalidad de detección precoz de cáncer de mama. Aunque en las mujeres portadoras de *BRCA1* el beneficio en supervivencia parece mayor con la MRR comparado con el cribado radiológico, este beneficio no se ha mostrado estadísticamente significativo en las portadoras de *BRCA2* (93).

Para las mujeres que no han realizado una MRR, varios estudios observacionales demostraron que la SOBP ofrecía una reducción de riesgo del cáncer de mama del 50%. Sin embargo, en el año 2016 el grupo de Heemskerk-Gerritsen *et al.* puso en duda la asociación de la SOBP y su efecto protector sobre el cáncer de mama, abogando sesgos metodológicos de los trabajos previos. En concreto los sesgos más importantes que destacaron fueron el sesgo de estudio genético inducido por cáncer que llevaba a una sobreselección de casos de cáncer de mama en el periodo previo a la SOBP y el sesgo de tiempo inmortal que llevaba un seguimiento más corto también en el periodo previo a la SOBP. El resultado final sería un elevado número de casos de cáncer de mama en un periodo de observación corto previo a la SOBP, que por tanto llevaría a una sobreestimación de la reducción de riesgo de cáncer de mama después de la SOBP. Esta cuestión sigue siendo polémica en la comunidad científica, a pesar de que varios estudios han vuelto a demostrar el beneficio de la SOBP en la reducción de riesgo de cáncer de mama, aun después de corregir los sesgos metodológicos.

La segunda cuestión es si la SOBP realizada en el periodo premenopaúsico y la realizada después de la menopausia tienen el mismo efecto sobre el riesgo de cáncer de mama. Desde el punto de vista biológico, estar expuesto a elevados niveles de estrógeno incrementa el riesgo de cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas como

postmenopáusicas (115-117). Los niveles de estrógeno producidos por el ovario disminuyen rápidamente después de la SOBP premenopáusica en las portadoras de *BRCA1/2*, sin embargo, la magnitud de la reducción de riesgo de cáncer de mama varía dependiendo de la edad y los antecedentes reproductivos y hormonales. Mavaddat *et al.* observaron que la SOBP antes de la edad de 45 años comparada con la SOBP después de los 45 años se asocia con una mayor reducción de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2* (108, 109), pero estas diferencias no se demostraron en portadoras de *BRCA1*. Kotsopoulos *et al.* analizó el impacto de la SOBP sobre el riesgo de cáncer de mama, censurando a los individuos del estudio a la edad de 50 años, y el efecto protector solamente se observó en las portadoras de *BRCA2* (106).

Se conoce que el estrógeno juega un papel clave en la tumorigénesis en portadoras de *BRCA1/2*, ya que los tumores se desarrollan preferentemente en los tejidos ricos en estrógeno, como la mama y el ovario. Estudios clínicos han demostrado que las medidas que reducen el efecto del estrógeno en las células del tejido mamario, como los SERMs, y las que reducen los niveles de estrógeno circulante como la ooforectomía o los inhibidores de la aromatasa reducen la incidencia de cáncer de mama que expresa receptores de estrógeno, pero no de los tumores que no expresan los receptores de estrógeno. Por otro lado, los estudios preclínicos explican por qué la carencia de estrógeno también puede disminuir la incidencia de cáncer de mama en las portadoras de *BRCA1*, donde los tumores de mama mayoritariamente no expresan receptores de estrógeno. Se ha demostrado que el estrógeno y sus metabolitos causan rotura de doble cadena de ADN incluso en células de mama con ausencia de receptores de estrógeno (tanto en líneas celulares de cáncer, como de tejido sano y células progenitoras de mama), y que la proteína *BRCA1* es necesaria para la reparación de las roturas de doble cadena de ADN(118). Por tanto, en las células mamarias deficientes en *BRCA1* la presencia de estrógeno y sus metabolitos lleva a la inestabilidad genómica, uno de los eventos iniciales en el desarrollo de cáncer asociado a *BRCA1*(119, 120). Se postula que los niveles bajos de estrógeno inducidos por la SOBP impiden el daño celular por inestabilidad genómica inducida por el estrógeno y sus metabolitos.

Por todo ello, conocer el impacto de la SOBP premenopáusica sobre el riesgo de cáncer de mama es crítico para las portadoras de *BRCA1/2* que están debatiendo entre medidas de cribado de cáncer de mama y las medidas reductoras de riesgo como la MRR. En

nuestro estudio determinamos la relación entre la SOBP premenopáusica y el riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2*. Con este fin revisamos los sesgos metodológicos ya reportados en la literatura y analizamos otros potenciales sesgos no descritos previamente.

Adicionalmente, realizamos un meta-análisis teniendo en cuenta los estudios publicados y nuestro trabajo, para determinar si la SOBP tanto premenopáusica como independiente de la edad contribuyen a la reducción de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1* y de *BRCA2*.

3. Hipótesis

3.1 Hipótesis principal

- La SOBP premenopáusica se asocia con una disminución de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*

3.2 Hipótesis secundaria

- La SOBP premenopáusica se asocia con una disminución de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1*
- La SOBP premenopáusica se asocia con una disminución de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2*
- La SOBP premenopáusica se asocia con una disminución de riesgo de cáncer de mama premenopáusico en portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*
- La diferencia en el riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* con y sin historia de SOBP premenopáusica se mantiene cuando se excluyen del análisis las mujeres que se han realizado una MRR
- Existe una diferencia en el riesgo de cáncer de mama previo a la SOBP premenopáusica entre las portadoras de *BRCA1* y las portadoras de *BRCA2*
- Existe una diferencia en el riesgo de cáncer de mama post SOBP premenopáusica entre las portadoras de *BRCA1* y las portadoras de *BRCA2*

4. Objetivos

4.1 *Objetivo principal*

- Comparar la incidencia de cáncer de mama entre portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* que han realizado a una SOBP premenopáusica y las que no han realizado una SOBP premenopáusica

4.2 *Objetivos secundarios*

- Comparar la incidencia de cáncer de mama premenopáusico entre portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* que han realizado una SOBP premenopáusica y las que no han realizado una SOBP premenopáusica
- Comparar la diferencia en la incidencia de cáncer de mama entre mujeres que nunca han realizado una MRR portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* que han realizado una SOBP premenopáusica y las que no han realizado una SOBP premenopáusica
- Analizar la diferencia en la incidencia de cáncer de mama previo la SOBP premenopáusica entre portadoras de *BRCA1* y portadoras de *BRCA2*
- Analizar la diferencia en la incidencia de cáncer de mama posterior a una SOBP premenopáusica entre portadoras de *BRCA1* y portadoras de *BRCA2*

5. Métodos

5.1 Tipo de estudio

El estudio realizado consiste en un análisis de datos recogidos prospectivamente de múltiples registros de cáncer hereditario.

5.2 Población a estudio

Se seleccionaron las mujeres portadoras de una variante patogénica en los genes *BRCA1* o *BRCA2* de cinco registros de cáncer hereditario en Cataluña (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut Català d'Oncologia - IDIBELL, Institut Català d'Oncologia - IDIBGI, Hospital Sant Pau y Hospital Parc Taulí - Consorci Sanitari de Terrassa) y el registro Basser Center for BRCA - Abramson Cancer Center, en Pennsylvania, Estados Unidos. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la historia clínica, incluyendo la anotación de la fecha del estudio genético, la fecha del resultado, la fecha de cirugías profilácticas (SOBP y MRR) y la fecha de diagnóstico de cáncer.

Los criterios de inclusión fueron: mujeres portadoras de una variante patogénica germinal en *BRCA1* o en *BRCA2* sin historia previa de cáncer antes del estudio genético (para corregir el sesgo de estudio genético inducido por cáncer) que han realizado un análisis genético de *BRCA1/2* antes de la edad de 51 años. Adicionalmente, todas las mujeres tenían que tener ambas mamas, al menos un ovario y no haber sido diagnosticadas de cáncer de mama en los primeros 6 meses de observación (para corregir el sesgo de cáncer prevalente).

5.3 Diseño del estudio

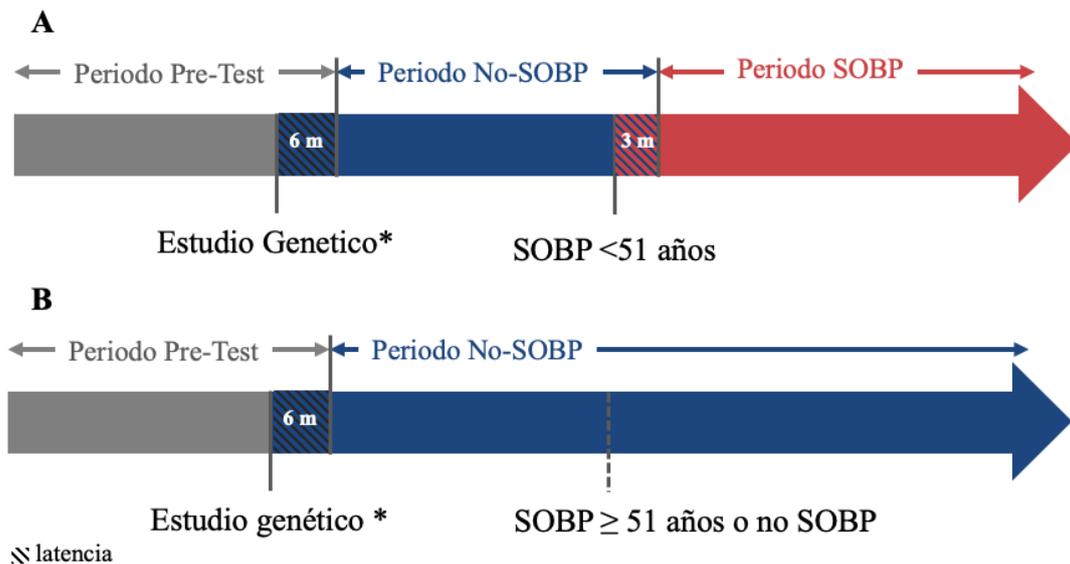
El periodo de observación se inicia el día del resultado del estudio genético o la edad 30 años, el que ocurriera más tarde, ya que la SOBP más temprana se realizó a la edad de 30 años y para comparación de riesgos se necesita al menos un caso en ambos grupos. El periodo de observación finaliza en el momento del diagnóstico de cáncer de mama u otro

cáncer (excepto cáncer de cérvix in-situ y cáncer de piel no melanoma), MRR, muerte o fecha de último seguimiento, el que ocurriera primero.

En el análisis de datos, los primeros 6 meses de seguimiento después de la fecha de resultado del estudio genético fueron excluidos, porque el diagnóstico de cáncer durante este periodo era un criterio de exclusión (para evitar el sesgo de tiempo libre de eventos). Solamente se tomaron en cuenta las SOBPs que fueron realizadas antes de la edad de 51 años, ya que son consideradas premenopáusicas (121). En el análisis la SOBP era tratada como una variable dependiente de tiempo (para evitar el sesgo de tiempo inmortal) con la asignación del tiempo de seguimiento previo a la SOBP al grupo de no-SOBP. El periodo no-SOBP incluía también un periodo de latencia de 3 meses después de la SOBP (para evitar el sesgo de cáncer prevalente en este periodo). Para las mujeres que no se sometieron a una SOBP antes de la edad de 51 años el tiempo de observación completo fue asignado al periodo no-SOBP (Figura 3).

Figura 3:

Asignación del tiempo de seguimiento en los periodos no-SOBP y SOBP



Diseño del estudio con asignación del tiempo de seguimiento en el periodo no-SOBP y SOBP para mujeres que se sometieron a una SOBP premenopáusica (panel A) y las que no se sometieron a una SOBP premenopáusica (panel B)

Nota: *Estudio genético o la edad de 30 años si el estudio genético ocurrió antes de esa edad. El periodo de latencia se refiere a los 6 meses posteriores a la fecha de resultado del estudio genético. SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica.

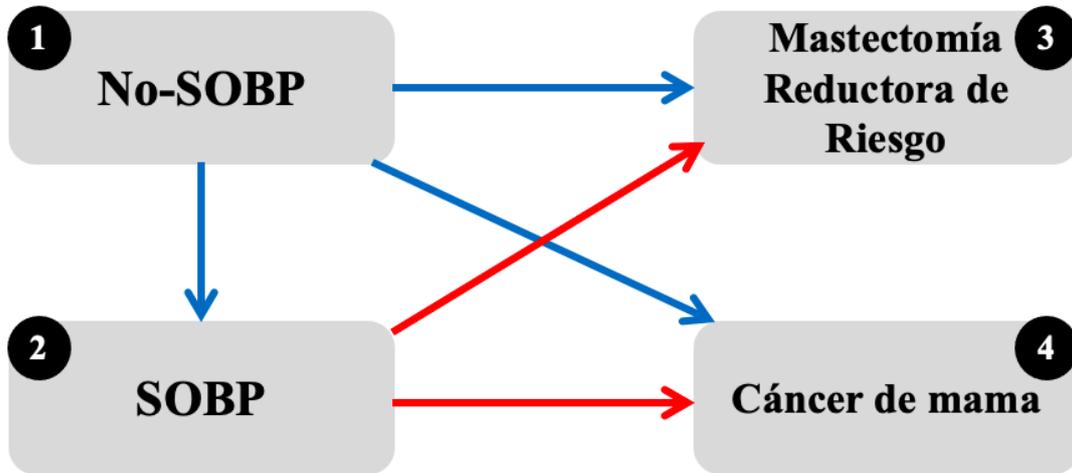
5.5. Análisis estadístico

En estudios de supervivencia es habitual que los individuos experimenten varios eventos a lo largo del tiempo. En la literatura estadística se han desarrollado extensiones del modelo Cox que contemplan este tipo de situaciones, como es el modelo multiestado(122). El modelo multiestado se utiliza para procesos estocásticos en tiempo continuo que permiten que los sujetos se puedan mover entre un número finito de estados, denominando transición al movimiento de un estado a otro. Cada transición analiza de forma separada el riesgo de movimiento de un estado a otro, también denominado intensidad de la transición.

En nuestro trabajo utilizamos el modelo multiestado con cuatro estados, que corresponden a no-SOBP, SOBP, MRR y cáncer de mama, y relacionados mediante cinco transiciones, tal como se muestra en la Figura 4. El modelo multiestado fue diseñado de la siguiente manera: Todas las mujeres empiezan en el estado 1 que corresponde a los criterios de selección para el estudio (ausencia de historia de cáncer, MRR bilateral y SOBP); a partir de éste tienen cuatro posibilidades: (I) permanecer en el estado inicial, (II) transitar al estado 2, si se realizan una SOBP premenopáusica, (III) pasar al estado 3 de MRR, o (IV) transitar al estado 4 con el diagnóstico de cáncer de mama. Las que transitan al estado 2 cuentan con tres opciones: (I) quedarse en este estado, (II) transitar al estado 3, es decir, realizar una MRR después de haber tenido la SOBP, o (III) transitar al estado 4 de diagnóstico de cáncer de mama. Al pasar por los distintos estados las mujeres incluidas en el análisis aportan tiempo expresado en persona-años vividos a los dos estados temporales: estado 1 correspondiente al periodo no-SOBP y estado 2 correspondiente a periodo SOBP. El estado 3 de MRR y el estado 4 de cáncer de mama, se consideran finales o de absorción. Todas las mujeres incluidas en el análisis no transitarán a todos los estados, ya sea por la elección personal de cada una de ellas, como por la historia natural y también porque la evolución se interrumpe en la fecha de fin de seguimiento.

Figura 4:

Modelo multiestado



Nota: Cuatro estados correspondiendo a ausencia de salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (no-SOBP), salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP), mastectomía reductora de riesgo y cáncer de mama .

El modelo de Cox de riesgos proporcionales se utilizó para la obtención de las HR con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En cada transición se utilizó el modelo de Cox de riesgos proporcionales para estimar el efecto de cada covariante (123). Para comparar la intensidad de transición se utilizó el modelo de Cox estratificado con el objetivo de calcular la reducción de riesgo de cáncer de mama asociado a la SOBP en el periodo premenopáusico, utilizando la SOBP como covariante tiempo-dependiente.

También se realizaron análisis de sensibilidad. Uno para estimar el impacto de la SOBP premenopáusica sobre el riesgo de cáncer de mama en el mismo periodo, en el cual el seguimiento fue censurado a la edad de 51 años. Otro para determinar si la MRR pudo llevar a censura informativa en el análisis principal, en el cual se excluyeron los individuos que realizaron una MRR.

Todos los modelos se construyeron utilizando la edad como escala de tiempo, estratificando por centro. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el código R, versión 3.4.1 (www.r-project.org).

5.6. Meta-análisis

Realizamos un meta-análisis de estudios que evalúan la asociación entre la SOBP (en el período premenopáusico e independientemente del estado menopáusico) y el riesgo de cáncer de mama en portadoras de una variante patogénica en *BRCA1/2*.

Para la identificación de los estudios se utilizó la base de datos PubMed. Los términos de búsqueda incluyeron *BRCA1* y *BRCA2* o *BRCA1/2*, salpingooforectomía u ovariectomía y riesgo de cáncer de mama. La fecha de corte fue 1 de mayo de 2019. Aquellos estudios cuya metodología no contaba con el control de sesgo de estudio genético inducido por cáncer y el sesgo de tiempo inmortal fueron excluidos.

Los resultados se expresaron en HR con un IC del 95%. El efecto general se estimó con modelos de efectos fijos y aleatorios. La heterogeneidad entre los estudios se cuantificó mediante la I^2 . Este meta-análisis se llevó a cabo de acuerdo con las normas de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis” (PRISMA) (124). Los detalles completos están disponibles en el Apéndice 1.

6. Resultados

6.1 Características demográficas de la población a estudio

Para el análisis fueron revisadas las historias clínicas de 2.438 portadoras de *BRCA1/2* de los seis registros incluidos en el estudio y se seleccionaron 853 mujeres que cumplían los criterios para el análisis: mayores de 30 años, con estudio genético realizado antes de los 51 años previo a cualquiera de los siguientes: diagnóstico de cáncer, mastectomía bilateral o salpingo-ooforectomía bilateral (ver desglose en el Apéndice 2). Del total de población a estudio, 444 (52%) mujeres eran portadoras de *BRCA1* y 409 (48%) mujeres eran portadoras de *BRCA2*. El seguimiento de las mujeres incluidas en el estudio tuvo lugar entre enero 1996 y diciembre 2018, con una media de seguimiento de 4.3 años. Las características demográficas se muestran en las Tablas 5-6 y en el Apéndice 3.

Un total de 337 (39.5%) mujeres realizaron la SOBP premenopáusica, previo a MRR o a un diagnóstico de cáncer, a una edad mediana de 42 años (rango 30.5 - 50.8) entre las portadoras de *BRCA1* y una edad mediana de 43.5 años (rango 33.7 - 50.9) entre las portadoras de *BRCA2* (Tabla 6).

Respecto a las medidas de prevención quirúrgica de cáncer de mama, 240 (28.1%) mujeres realizaron MRR a una edad mediana de 40.6 años (30.3 - 57.6) para portadoras de *BRCA1* y de 40.7 años (30.0 - 61.7) para portadoras de *BRCA2* (Tabla 6).

El diagnóstico de cáncer de mama se estableció en 96 (11.3%) mujeres, de las cuales 54 eran portadoras de *BRCA1* y 42 eran portadoras de *BRCA2*. La edad mediana del diagnóstico fue de 40.1 años (30.7 - 59.6) para portadoras de *BRCA1* y de 41.4 años (30.4 - 61.5) para portadoras de *BRCA2* (Tabla 6).

Tabla 5:*Características demográficas en función de la historia de SOBP premenopáusica*

	Total	No-SOBP	SOBP
Total, n (%)	853 (100)	503 (59)	350 (41)
Media de seguimiento, años (rango) ^a	4.3 (0.1 – 16.9)	3.6 (0.1 – 14.7)	5.2 (0.5 – 16.9)
Edad estudio genético			
<40 años, n (%)	580 (68)	430 (85.5)	150 (42.9)
≥40 años, n (%)	273 (32)	73 (14.5)	200 (57.1)
Edad mediana, años (rango)	36.2 (19.6 – 50.9)	32.9 (19.6 – 50.6)	41.22 (22.9 – 50.9)
Año del resultado del estudio genético			
< 2010	404 (47.4)	247 (49.1)	157 (44.9)
≥ 2010	449 (52.6)	256 (50.9)	193 (55.1)
Variante patogénica en BRCA1/2			
BRCA1, n (%)	444 (52.1)	264 (52.5)	180 (51.4)
BRCA2, n (%)	409 (47.9)	239 (47.5)	170 (48.6)
Cohorte			
Cataluña - España, n (%)	486 (57)	300 (59.6)	186 (53.1)
Pensilvania – EE.UU., n (%)	367 (43)	203 (40.4)	164 (46.9)
SOBP			
n (%)	350 (41)	-	350 (100)
Edad mediana, años (rango)	43 (30.5 – 56.5)	-	43 (30.5 – 56.5)
SOBP premenopáusica ^b			
n (%)	337 (39.5)	-	337 (96.3)
Edad mediana, años (rango)	42.8 (30.5 – 50.9)	-	42.8 (30.5 – 50.9)
Seguimiento medio por periodos			
Periodo No-SOBP, años (rango)	2 (0.1 – 11.3)	-	2 (0.1 – 11.3)
Periodo SOBP, años (rango)	3.2 (0 – 15.6)	-	3.2 (0 – 15.6)
Mastectomía reductora de riesgo			
n (%)	240 (28.1)	106 (21.1)	134 (38.3)
Edad mediana, años (rango)	40.7 (30 – 61.7)	35.8 (30.03 – 51.8)	44.2 (30.5 – 61.7)
Cáncer de mama			
n (%)	96 (11.3)	73 (14.5)	23 (6.6)
Edad mediana, años (rango)	40.4 (30.4 – 61.5)	39 (30.4 – 59.6)	46.5 (34.1 – 61.5)
Media de seguimiento diagnóstico de cáncer de mama, años (rango)	4.4 (0.4 – 14.1)	3.9 (0.4 – 13.7)	5.9 (0.6 – 14.1)

^a El seguimiento reportado es el tiempo individual incluido en el análisis, no el tiempo de observación total.

^b Todas las SOBP realizadas antes de los 51 años se consideraron premenopáusicas.

EE.UU.: Estados Unidos, n: numero, SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

Tabla 6:*Características demográficas en función del gen afecto*

	Total	BRCA1	BRCA2
Total, n (%)	853 (100)	444 (52.1)	409 (47.9)
Media de seguimiento, años (rango)^a	4.3 (0.1 – 16.9)	4.3 (0.1 – 16.4)	4.3 (0.1 – 16.9)
Edad estudio genético			
<40 años, n (%)	580 (68)	299 (67.3)	281 (68.7)
≥40 años, n (%)	273 (32)	145 (32.7)	128 (31.3)
Edad mediana, años (rango)	36.2 (19.6 – 50.9)	36.2 (19.8 – 50.9)	36.2 (19.6 – 50.8)
Año del resultado del estudio genético			
< 2010	404 (47.4)	198 (44.6)	206 (50.4)
≥ 2010	449 (52.6)	246 (55.4)	203 (49.6)
Cohorte			
Cataluña - España, n (%)	486 (57)	235 (52.9)	251 (61.4)
Pensilvania – EE.UU., n (%)	367 (43)	209 (47.1)	158 (38.6)
SOBP			
n (%)	350 (41)	180 (40.5)	170 (41.6)
Edad mediana, años (rango)	43 (30.5 – 56.5)	42.2 (30.5 – 51.5)	43.8 (33.7 – 56.5)
SOBP premenopáusica^b			
n (%)	337 (39.5)	176 (39.6)	161 (39.4)
Edad mediana, años (rango)	42.8 (30.5 – 50.9)	42.0 (30.5 – 50.8)	43.5 (33.7 – 50.9)
Seguimiento medio por periodos			
Periodo No-SOBP, años (rango)	2 (0.1 – 11.3)	1.8 (0.1 – 11.3)	2.2 (0.1 – 10.6)
Periodo SOBP, años (rango)	3.2 (0 – 15.6)	3.4 (0 – 15.6)	3 (0 – 15.2)
Mastectomía reductora de riesgo			
n (%)	240 (28.1)	133 (30)	107 (26.2)
Median age, y (range)	40.7 (30 – 61.7)	40.6 (30.3 – 57.6)	40.7 (30 – 61.7)
Cáncer de mama			
n (%)	96 (11.3)	54 (12.2)	42 (10.3)
Edad mediana, años (rango)	40.4 (30.4 – 61.5)	40.1 (30.7 – 59.6)	41.4 (30.4 – 61.5)
Media de seguimiento diagnóstico de cáncer de mama, años (rango)	4.4 (0.4 – 14.1)	4.2 (0.5 – 14.1)	4.7 (0.4 – 13.7)

a El seguimiento reportado es el tiempo individual incluido en el análisis, no el tiempo de observación total.

b Todas las SOBP realizadas antes de los 51 años se consideraron premenopáusicas.

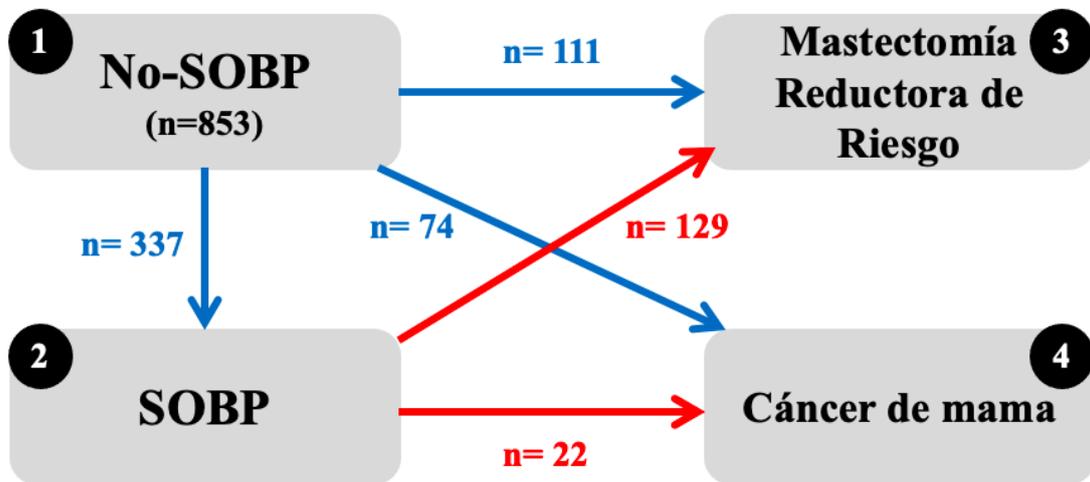
EE.UU.: Estados Unidos, n: numero, SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

6.2 Características de la población según el modelo multiestado

En la Figura 5 se muestra la distribución de los estados y transiciones de la población a estudio. Del total de 853 mujeres que cumplían los criterios para ser incluidas en el análisis e iniciaron el estudio en el estado no-SOBP, 337 realizaron una SOBP en la edad premenopáusica y pasaron al estado 2 (representado la transición 1-2), mientras que 111 realizaron una MRR y pasaron al estado 3 (transición 1-3) y 74 fueron diagnosticadas de cáncer de mama y pasaron al estado 4 (transición 1-4). Entre las mujeres que realizaron la SOBP premenopáusica y se encontraban en el estado 2, 129 realizaron una MRR (transición 2-3) y 22 fueron diagnosticadas de cáncer de mama (transición 2-4).

Figura 5:

Modelo multiestado para portadoras de mutación en genes BRCA1 y BRCA2



Modelo multiestado basado en cuatro estados (no-SOBP, SPBP, mastectomía reductora de riesgo, cáncer de mama) y cinco posibles transiciones. Los cuadros representan los cuatro estados y las flechas representan las transiciones. No-SOBP está definido como estado inicial, SOBP es un estado de temporal, mientras que los estados de mastectomía reductora de riesgo y de cáncer de mama son estados absorbentes o finales. SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

Nota: la abreviación SOBP se refiere exclusivamente a las SOBP realizadas en el periodo premenopáusico.

6.3 Transiciones entre estados en función del gen afecto

En la Tabla 7 está representada la distribución de mujeres en función del gen afecto (*BRCA1* o *BRCA2*) a través de los diversos estados del análisis.

Tabla 7:

Distribución de la población en función de los estados de origen y de destino

Estado de origen	Estado de destino			
	Estado 1: No-SOBP	Estado 2: SOBP	Estado 3: MRR	Estado 4: CM
Estado 1:No-SOBP	<i>BRCA1</i> : 444 <i>BRCA2</i> : 409	<i>BRCA1</i> : 176 <i>BRCA2</i> : 161	<i>BRCA1</i> : 58 <i>BRCA2</i> : 53	<i>BRCA1</i> : 43 <i>BRCA2</i> : 31
Estado 2: SOBP		<i>BRCA1</i> : 36 <i>BRCA2</i> : 21	<i>BRCA1</i> : 75 <i>BRCA2</i> : 54	<i>BRCA1</i> : 11 <i>BRCA2</i> : 11
Estado 3: MRR			<i>BRCA1</i> : 133 <i>BRCA2</i> : 107	
Estado 4: CM				<i>BRCA1</i> : 54 <i>BRCA2</i> : 42

CM: cáncer de mama; MRR: mastectomía reductora de riesgo; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

En la Tabla 8 se expone la comparativa entre portadoras de *BRCA1* y las portadoras de *BRCA2* en cuanto a las medidas profilácticas de cáncer, como son la SOBP y la MRR, y el riesgo de cáncer de mama tras cada una de las intervenciones (representado en forma de transición entre estados descritos previamente).

En cuanto a las medidas reductoras de riesgo de cáncer, la realización de la SOBP en el periodo premenopáusico fue similar entre las portadoras de *BRCA1* y de *BRCA2* con una HR 0.98 (IC 95% 0.77 - 1.25), representado en la Transición 1-2. Entre las mujeres que no habían realizado una SOBP premenopáusica, no se observó diferencia en cuanto a la realización de una MRR entre portadoras de *BRCA1* y de *BRCA2* con una HR 0.93 (IC 95% 0.64 - 1.36), representado en la transición 1-3. Tampoco se observó una diferencia en la tasa de MRR entre portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* que habían realizado previamente una SOBP premenopáusica, con una HR 1 (IC 95% 0.69 - 1.44), representado en la transición 2-3 en la Tabla 8.

Tabla 8:

Comparación de las estrategias profilácticas y riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA1 y de BRCA2

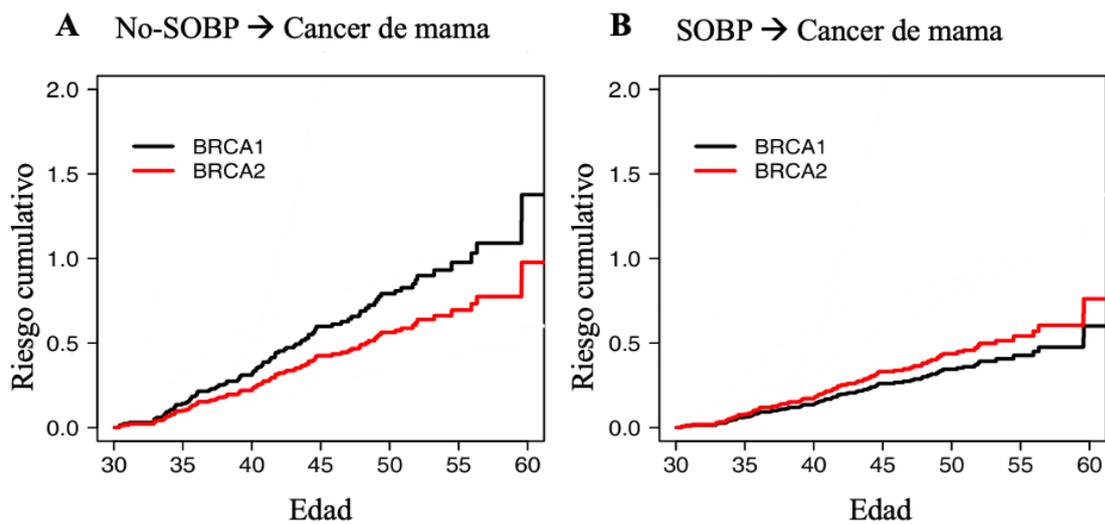
<i>BRCA2 vs. BRCA1</i>	N eventos	HR	95% IC	Valor P
Transición 1 → 2 (No-SOBP → SOBP)	337	0.98	0.77 – 1.25	0.89
Transición 1 → 3 (No-SOBP → MRR)	111	0.93	0.64 – 1.36	0.72
Transición 1 → 4 (No-SOBP → CM)	74	0.7	0.44 – 1.12	0.14
Transición 2 → 3 (SOBP → MRR)	129	1	0.69 – 1.44	0.99
Transición 2 → 4 (SOBP → CM)	22	1.15	0.48 – 2.75	0.75

CM: cáncer de mama; IC: intervalo de confianza; MRR: mastectomía reductora de riesgo; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

Respecto a los diagnósticos de cáncer de mama, entre las mujeres que no habían realizado una SOBP premenopáusica se observó una tendencia a menor diagnóstico de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2* comparado con portadoras de *BRCA1* con una HR 0.7 (IC 95% 0.44 - 1.12), representado en la transición 1- 4, en la Tabla 8 y la Figura 6, panel A. Después de la SOBP premenopáusica el diagnóstico de cáncer de mama fue similar en portadoras de *BRCA1* y de *BRCA2* con una HR 1.15 (IC 95% 0.48 - 2.75), representado en la Transición 2-4 en la Tabla 8 y la Figura 6, panel B.

Figura 6:

Riesgo acumulativo de cáncer de mama en portadoras de BRCA1 y BRCA2 en el periodo no-SOBP (panel A) y en el periodo SOBP (panel B)



6.4 Asociación de la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica premenopáusica y riesgo de cáncer de mama

En nuestro estudio se realizó el análisis tanto en la población general de portadoras, como por separado en las mujeres portadoras de una variante patogénica en *BRCA1* y en las mujeres portadoras de una variante patogénica en *BRCA2*.

6.4.1 Resultados en la población general a estudio (*BRCA1* y *BRCA2*)

El total de personas-tiempo de observación de la población global fue de 3290.2 personas-año, dividido entre 2284.8 personas-año de observación en el periodo no-SOBP y 1005.5 personas año en el periodo SOBP (Tabla 9).

En global ocurrieron 96 eventos de cáncer de mama durante el seguimiento, dando lugar a una tasa de incidencia global de 29.2 (IC 95% 23.9 – 35.3), siendo la tasa de incidencia en el periodo no-SOBP de 32.4 (IC 95% 25.8 – 40.2) con 74 eventos y en el periodo de SOBP de 21.9 (IC 95% 14.5 – 31.9) con 22 eventos (Tabla 9).

La comparación de las tasas de incidencia de cáncer de mama entre el periodo SOBP y no-SOBP, mostro una HR 0.57 (IC 95% 0.32 – 1.00) en la población global de estudio (Tabla 10)

Tabla 9:

Personas-año de observación (PAO), número de eventos definidos como diagnóstico de cáncer de mama y la tasa de incidencia de cáncer de mama estratificado en función de la SOBP (Incidencia por 1000 PAO) para la población global a estudio.

	PAO	N eventos CM	Tasa de incidencia	IC 95%
Población global	3290.2	96	29.2	23.9 – 35.3
No-SOBP	2284.8	74	32.4	25.8 – 40.2
SOBP	1005.4	22	21.9	14.5 – 31.9

CM: cáncer de mama; IC: Intervalo de confianza; N: número; PAO: personas-año de observación; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

Tabla 10:

Asociación de SOBP premenopáusica y el riesgo de cáncer de mama en función del gen afecto

SOBP vs. No-SOBP	N eventos	HR	IC 95%	Valor P
<i>BRCA1/2 (n=853)</i>	96	0.57	0.32 – 1.00	0.05
<i>BRCA1 (n=444)</i>	54	0.45	0.22 – 0.92	0.03
<i>BRCA2 (n=409)</i>	42	0.77	0.35 – 1.67	0.51

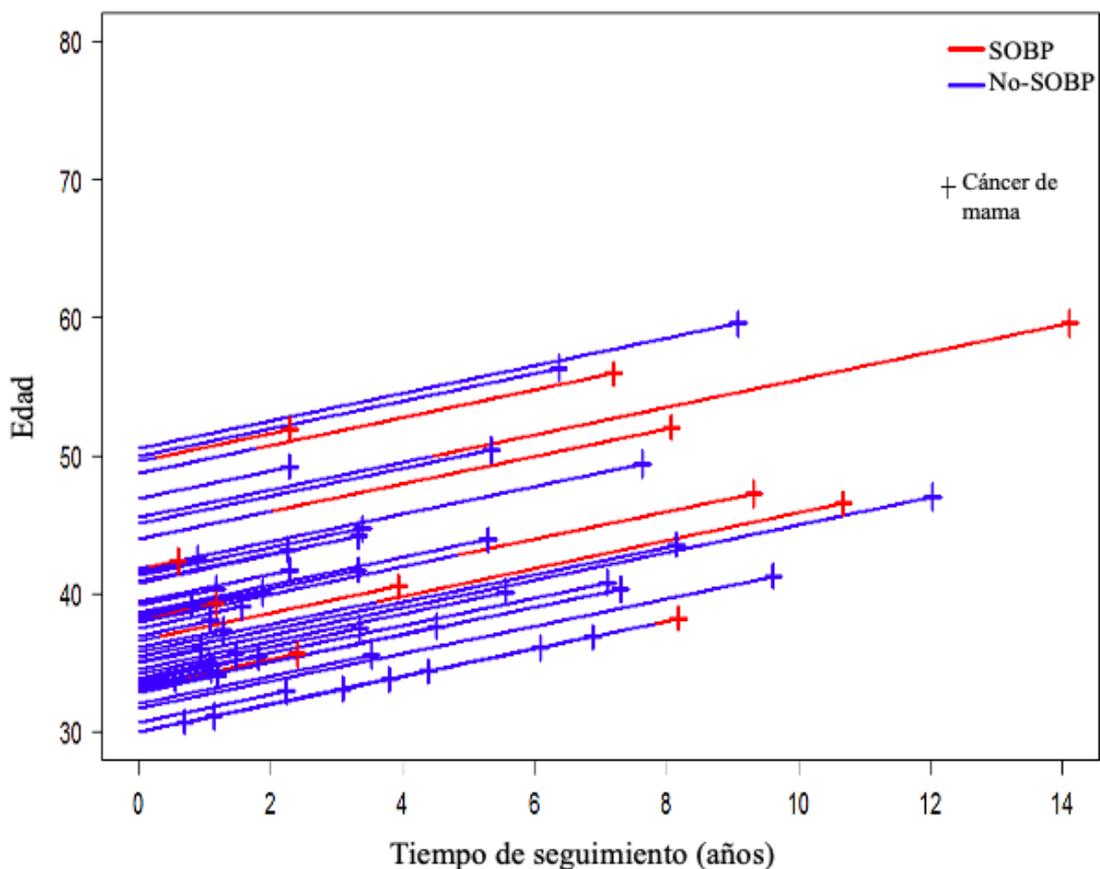
Nota: Los resultados corresponden a la comparación de HR en las transiciones 1 → 4 y 2 → 4 (Figura 6) para establecer la asociación entre SOBP premenopáusica y riesgo de CM. El modelo multiestado obtiene los mismos resultados (HR) que el modelo de Cox utilizando SOBP como variante tiempo-dependiente, en ausencia de otras covariables. CM: cáncer de mama; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; N: número; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

6.4.2 Resultados en portadoras de variante patogénica en *BRCA1*

El análisis focalizado en portadoras de variante patogénica en *BRCA1* contaba con un tiempo de observación de 1717.7 personas-año, distribuido entre periodos de no-SOBP con 1150.6 personas-año y periodo SOBP con 567.1 personas año. Se observó un total de 54 diagnósticos de cáncer de mama. En la Figura 7 se muestra la edad al inicio del análisis, la duración de seguimiento dividido entre periodo no-SOBP y SOBP, y los eventos de cáncer de mama.

Figura 7:

Representación gráfica de la evolución las portadoras de BRCA1 con diagnóstico de cáncer de mama.



Nota: La gráfica representa la edad al inicio del seguimiento, la duración de seguimiento en los estados no-SOBP (en azul) y SOBP (en rojo), así como el momento del diagnóstico de cáncer de mama (cruz). SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica.

La tasa de incidencia de cáncer de mama entre las mujeres portadoras de *BRCA1* fue de 31.4 (IC 95% 24.2 – 40.4). En el periodo de no-SOBP la tasa de incidencia de cáncer de mama fue de 37.4 (IC 95% 27.8 – 49.3), mientras que en el periodo de SOBP fue de 19.4 (IC 95% 10.9 – 32.4), como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11:

Personas-año de observación (PAO), número de eventos definidos como diagnóstico de cáncer de mama y la tasa de incidencia de cáncer de mama estratificado en función de la SOBP (Incidencia por 1000 PAO) para las portadoras de BRCA1.

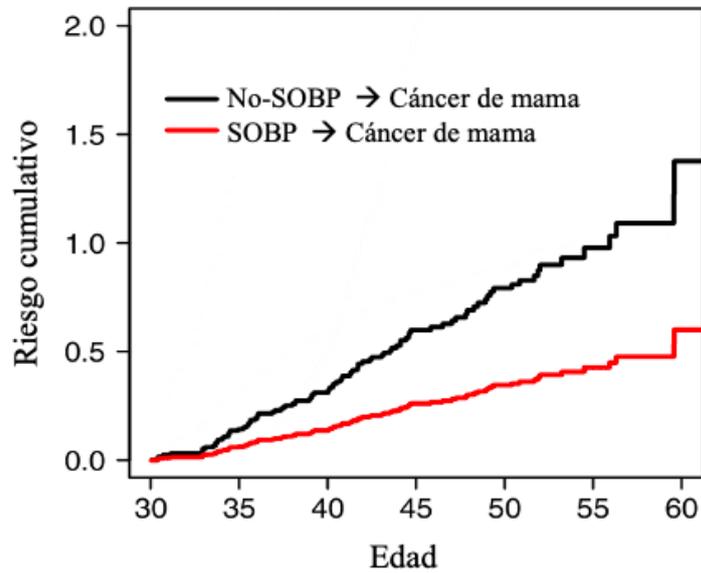
	PAO	N eventos CM	Tasa de incidencia	IC 95%
Portadoras de <i>BRCA1</i>	1717.7	54	31.4	24.1 – 40.4
No-SOBP	1150.6	43	37.4	27.8 – 49.3
SOBP	567.1	11	19.4	10.9 – 32.4

CM: cáncer de mama; IC: Intervalo de confianza; N: número; PAO: personas-año de observación; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

La comparación de las tasas de incidencia de cáncer de mama entre el periodo SOBP y no-SOBP mostró una HR 0.45 (IC 95% 0.22 – 0.92) entre las portadoras de variante patogénica en *BRCA1*, como se muestra en la Tabla 10 y en la Figura 8.

Figura 8:

Riesgo acumulativo de cáncer de mama en el periodo no-SOBP y SOBPA para portadoras de BRCA1



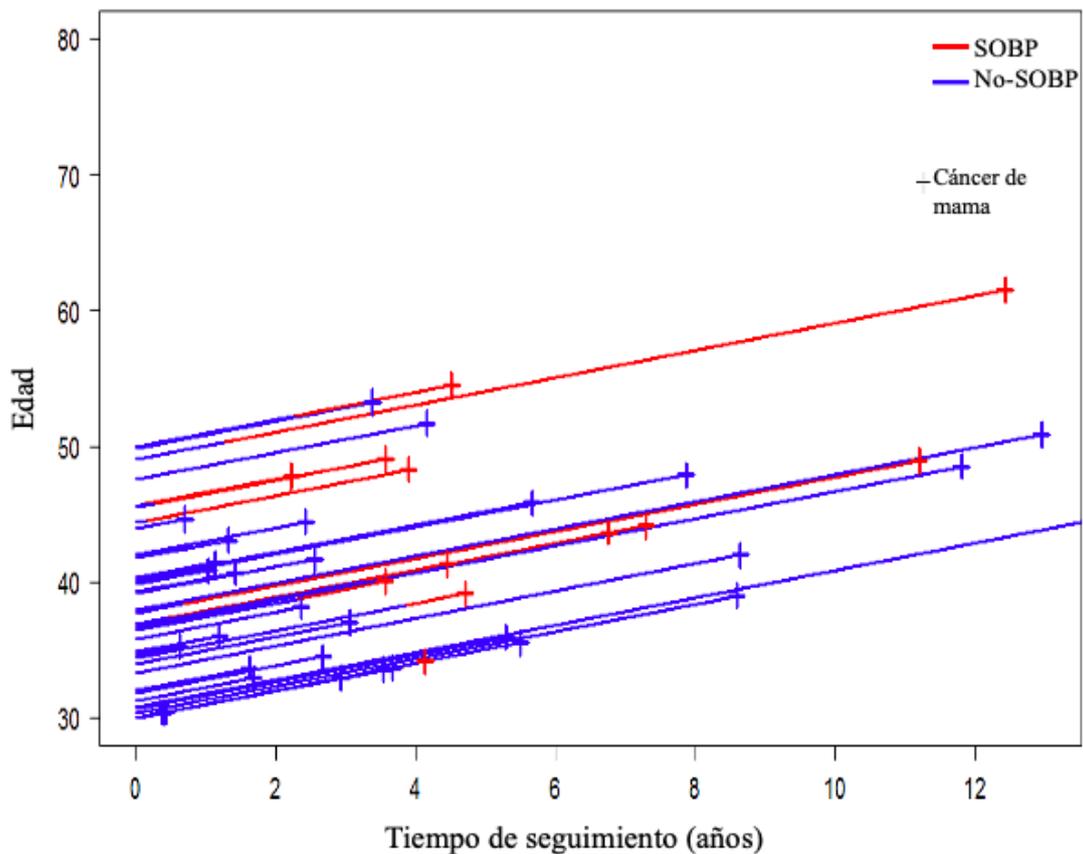
Nota: representación de las intensidades de las transiciones expresadas en forma de riesgo acumulativo. Las diferencias entre las intensidades de las transiciones se estiman mediante hazard ratio (HR). SOBPA: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

6.4.3 Resultados en portadoras de variante patogénica en *BRCA2*

El análisis de las portadoras de variante patogénica en *BRCA2* contó con un tiempo de observación de 1572.5 personas-año, distribuido entre periodos de no-SOBP con 1134.2 personas-año y periodo SOBP con 438.3 personas año. Se observó un total de 42 diagnósticos de cáncer de mama. En la Figura 9 se muestra la edad al inicio del análisis, la duración del seguimiento dividido entre periodo no-SOBP y SOBP, y los eventos de cáncer de mama.

Figura 9:

Representación gráfica de la evolución las portadoras de BRCA2 con diagnóstico de cáncer de mama



Nota: La gráfica representa la edad al inicio del seguimiento, la duración de seguimiento en los estados no-SOBP (en azul) y SOBP (en rojo), así como el momento del diagnóstico de cáncer de mama (cruz). SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica.

La tasa de incidencia de cáncer de mama entre las mujeres portadoras de *BRCA2* fue de 26.7 (IC 95% 19.8 – 35.4). En el periodo de no-SOBP la tasa de incidencia de cáncer de mama fue de 27.3 (IC 95% 19.3 – 37.8), mientras en el periodo de SOBP fue de 25.1 (IC 95% 14.1 – 42.0), como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12:

Personas-año de observación (PAO), número de eventos definidos como diagnóstico de cáncer de mama y la tasa de incidencia de cáncer de mama estratificado en función de la SOBP (Incidencia por 1000 PAO) para las portadoras de BRCA2.

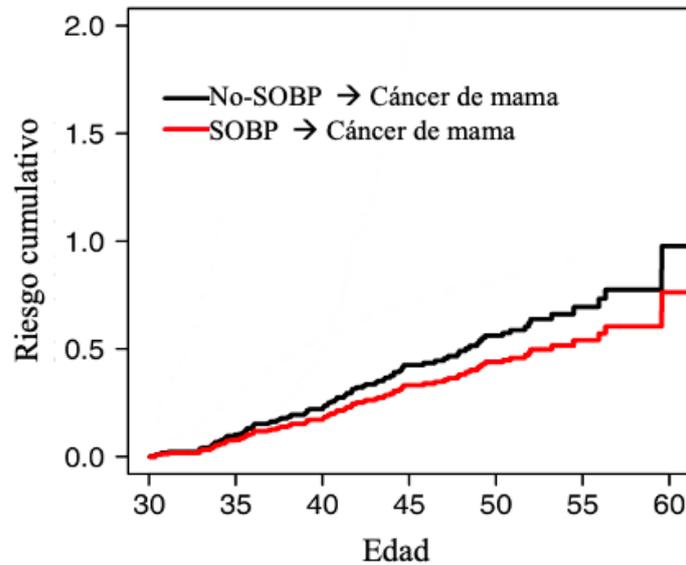
	PAO	N eventos CM	Tasa de incidencia	IC 95%
Portadoras de <i>BRCA2</i>	1572.5	42	26.7	19.8 – 35.4
No-SOBP	1134.2	31	27.3	19.3 – 37.8
SOBP	438.3	11	25.1	14.1 - 42

CM: cáncer de mama; IC: Intervalo de confianza; N: número; PAO: personas-año de observación; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

La comparación de las tasas de incidencia de cáncer de mama entre el periodo SOBP y no-SOBP, mostró una HR 0.77 (IC 95% 0.35 – 1.67) entre las portadoras de variante patogénica en *BRCA2*, como se muestra en la Tabla 10 y la Figura 10.

Figura 10:

Riesgo acumulativo de cáncer de mama en los periodos no-SOBP y SOBP para portadoras de BRCA2



Nota: representación de las intensidades de las transiciones expresadas en forma de riesgo acumulativo. Las diferencias entre las intensidades de las transiciones se estiman mediante hazard ratio (HR). SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

6.4.4 Resultados en la población a estudio censurada a la edad de 51 años

Como parte del estudio realizamos un análisis de sensibilidad para conocer cuál es el impacto de la SOBP en la población premenopáusica exclusivamente. Para ello censuramos el seguimiento de todas las mujeres a la edad de 51 años.

Los resultados observados fueron similares al análisis principal. Con un tiempo de observación de 2965.5 personas-año y un total de 86 eventos, la asociación entre SOBP y cáncer de mama mostró una HR 0.54 (IC 95% 0.29 – 1.00), aunque solamente entre las mujeres portadoras de variante patogénica en *BRCA1* el resultado se mantuvo estadísticamente significativo con una HR 0.35 (IC 95% 0.15 - 0.82) (Tablas 13 y 14)

Tabla 13:

Personas-año de observación (PAO), numero de eventos definidos como diagnóstico de cáncer de mama y la tasa de incidencia de cáncer de mama estratificado en función de la SOBP (Incidencia por 1000 PAO) para la población censurada a los 51 años

	PAO	N eventos CM	Tasa de incidencia	IC 95%
<i>BRCA1</i>				
No-SOBP	1092.9	41	37.5	27.7 – 49.8
SOBP	448	7	15.6	7.7 – 29.2
<i>BRCA2</i>				
No-SOBP	1070.9	28	26.1	18.1 – 36.7
SOBP	353.7	10	28.3	15.5 – 48.3
Población general				
No-SOBP	2163.8	69	31.9	25.2 – 39.8
SOBP	801.7	17	21.2	13.1 – 32.4

CM: cáncer de mama; IC: Intervalo de confianza; N: número; PAO: personas-año de observación; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

Tabla 14:

Asociación de la SOBP premenopáusica y el riesgo de cáncer de mama premenopáusico en función del gen afecto en la población censurada a los 51 años

SOBP vs. No-SOBP	N eventos	HR	IC 95%
<i>BRCA1/2 (n=853)</i>	86	0.54	0.29-1.00
<i>BRCA1 (n=444)</i>	48	0.35	0.15-0.82
<i>BRCA2 (n=409)</i>	38	0.88	0.39-1.96

Nota: Los resultados corresponden a la comparación de las transiciones 1 → 4 y 2 → 4 para evaluar la asociación entre la SOBP premenopáusica y CM premenopúsico; CM: cáncer de mama; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; N: número; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

6.4.5 Resultados en la población en mujeres sin historia previa de MRR

La MRR se considera un potencial sesgo informativo si se asume que las mujeres que provienen de familias con una elevada penetrancia de cáncer de mama serían más proclives a realizar la intervención reductora de riesgo que las mujeres que pertenecen a familias con menor penetrancia, y por tanto, menor tendencia a realizar esta cirugía preventiva. Por ello se puede inferir que las mujeres de riesgo más alto serían censuradas tras la realización de la MRR, permaneciendo en el análisis las mujeres de menor riesgo. Desafortunadamente no existe una intervención para corregir este sesgo en un estudio observacional. Sin embargo, en esta tesis realizamos un análisis de sensibilidad con la exclusión de las mujeres que se habían realizado una MRR para conocer si los resultados principales se mantenían y estimar la posibilidad de que dicho sesgo estuviera presente en nuestro análisis principal.

Después de excluir del análisis las mujeres con historia de MRR, los resultados observados fueron similares al análisis principal. La asociación entre SOBP y cáncer de mama mostró una HR 0.65 (IC 95% 0.37 – 1.14) para la población global, una HR 0.49 (IC 95% 0.24 – 1.01) para las portadoras de *BRCA1* y una HR 0.92 (IC 95% 0.42 – 20.1) para las portadoras de *BRCA2* (Tabla 15).

Tabla 15:

Asociación de SOBP premenopáusica y el riesgo de cáncer de mama premenopáusico en función del gen afecto en la población sin historia previa de MRR

SOBP vs. No-SOBP	N eventos	HR	IC 95%
<i>BRCA1/2 (n=613)</i>	96	0.65	0.37-1.14
<i>BRCA1 (n=331)</i>	54	0.49	0.24-1.01
<i>BRCA2 (n=302)</i>	42	0.92	0.42-20.1

Nota: Los resultados corresponden a la comparación de las transiciones 1 → 4 y 2 → 4 para evaluar la asociación entre la SOBP premenopáusica y CM premenopáusico; CM: cáncer de mama; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; MRR: mastectomía reductora de riesgo; N: número; SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

6.5 Meta-análisis de asociación de la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica premenopáusica y riesgo de cáncer de mama

La búsqueda bibliográfica identificó 303 entradas, de las cuales se evaluó la elegibilidad de 15 de ellas, y cinco cumplían criterios de selección (ver Apéndice 1) y fueron incluidas en el análisis(104-107, 109) (Figura 11). Entre los artículos incluidos, uno contenía una actualización de dos estudios previos, aportando un cambio de metodología de análisis de los dos estudios publicados previamente (105). La información relacionada con el diseño de los estudios, los criterios de exclusión y las consideraciones sobre el período de observación se encuentran resumidos en la Tabla 16.

Para el meta-análisis que evaluaba el riesgo de cáncer de mama asociado con la SOBP premenopáusica, se seleccionaron dos cohortes y el estudio actual, con un total de 376 diagnósticos de cáncer de mama. La estimación general en el modelo de efectos aleatorios mostró una reducción del riesgo de cáncer de mama después de la SOBP premenopáusica tanto para las portadoras de variante patogénica en *BRCA1* con una HR 0.61 (IC 95% 0.36 – 1.02), como para las portadoras de una variante patogénica en *BRCA2* con una HR 0.43 (IC 95% 0.18 - 1.01) (Figura 12).

Para el meta-análisis de la SOBP independientemente del estado menopáusico, las cohortes incluidas contaban con un total de 1076 diagnósticos de cáncer de mama. El efecto aleatorio general tuvo una HR 0.81 (IC 95% 0.61 – 1.08) para las portadoras de una variante patogénica en *BRCA1* y una HR 0.64 (IC 95% 0.47 – 0.87) para las portadoras de una variante patogénica en *BRCA2* (Figura 13) con una mayor heterogeneidad entre los estudios en el grupo *BRCA1* ($I^2 = 45\%$).

En este meta-análisis se observaron indicaciones de posible sesgo de publicación. Como se muestra en el gráfico de embudo (o *funnel plot* por su denominación anglosajona) en la Figura 14, entre los estudios publicados incluidos en el análisis se encuentra una mayor proporción de estudios positivos, significativos y con una gran muestra poblacional, en comparación con los estudios negativos o con una menor cohorte. Esto es debido a que los estudios con resultados negativos o con efectos de pequeña magnitud pueden no llegar a ser publicados, con lo que la conclusión del meta-análisis podría estar sesgada.

Figura 11:

Diagrama de flujo que describe la estrategia de búsqueda y los detalles sobre los estudios incluidos y excluidos en el meta-análisis

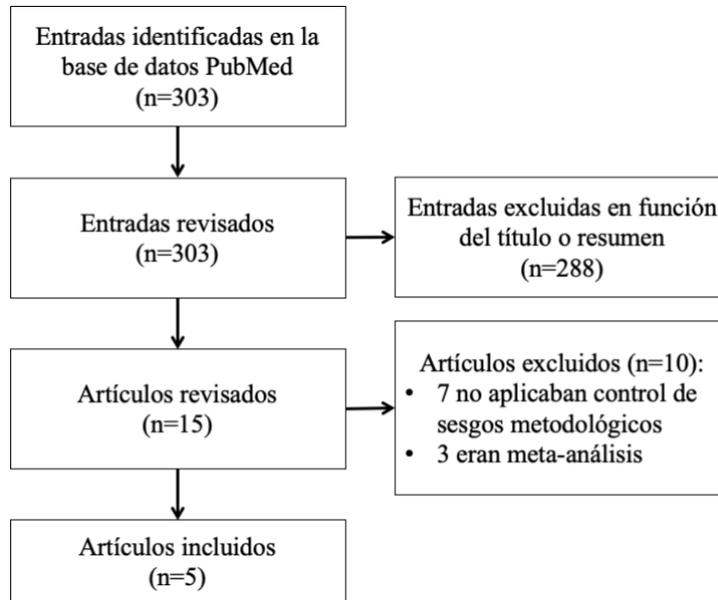


Tabla 16:

Comparación del diseño de estudio entre los artículos incluidos en el meta-análisis

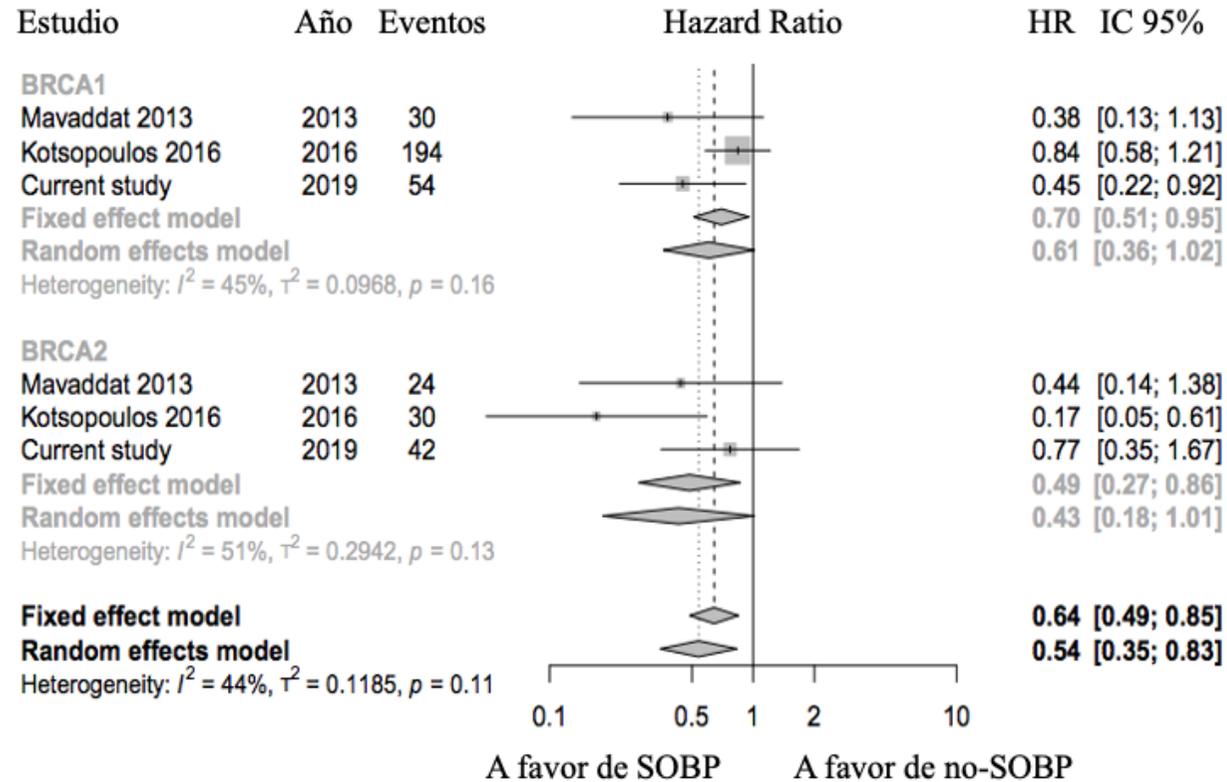
	Mavaddat, 2013 (109)	Heemskerk, 2015 (104)	Domchek reanálisis, 2015*	Kauff reanálisis, 2015* (105)	Kotsopoulos, 2017 (106)	Terry, 2018 (107)	Estudio Actual
Diseño del estudio:							
SOBP como variante tiempo-dependiente (sesgo de tiempo inmortal)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Criterio de exclusión:							
SOBP previo al inicio del estudio genético	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Cáncer previo al estudio (sesgo de estudio genético inducido por cáncer)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
CM durante los primeros 6 meses de seguimiento (sesgo de cáncer prevalente)	No	Si	Si	Si	No	No	Si
Consideraciones del periodo de observación:							
Empieza después del estudio genético	Si	Si	No	Si	Si		Si
Empieza a los 6 meses del estudio genético (sesgo de tiempo libre de eventos)	No	No	No	No	No	No	Si

CM: cáncer de mama; SOBP: salpingo-ooforectomía reductora de riesgo

*El re-análisis de los estudios de Domchek et al. y Kauff et al. fueron realizados por Chai et al y publicados con la siguiente referencia: Chai X, Domchek S, Kauff N, Rebbeck T, Chen J. RE: Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy *BRCA1/2* Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(9).

Figura 12:

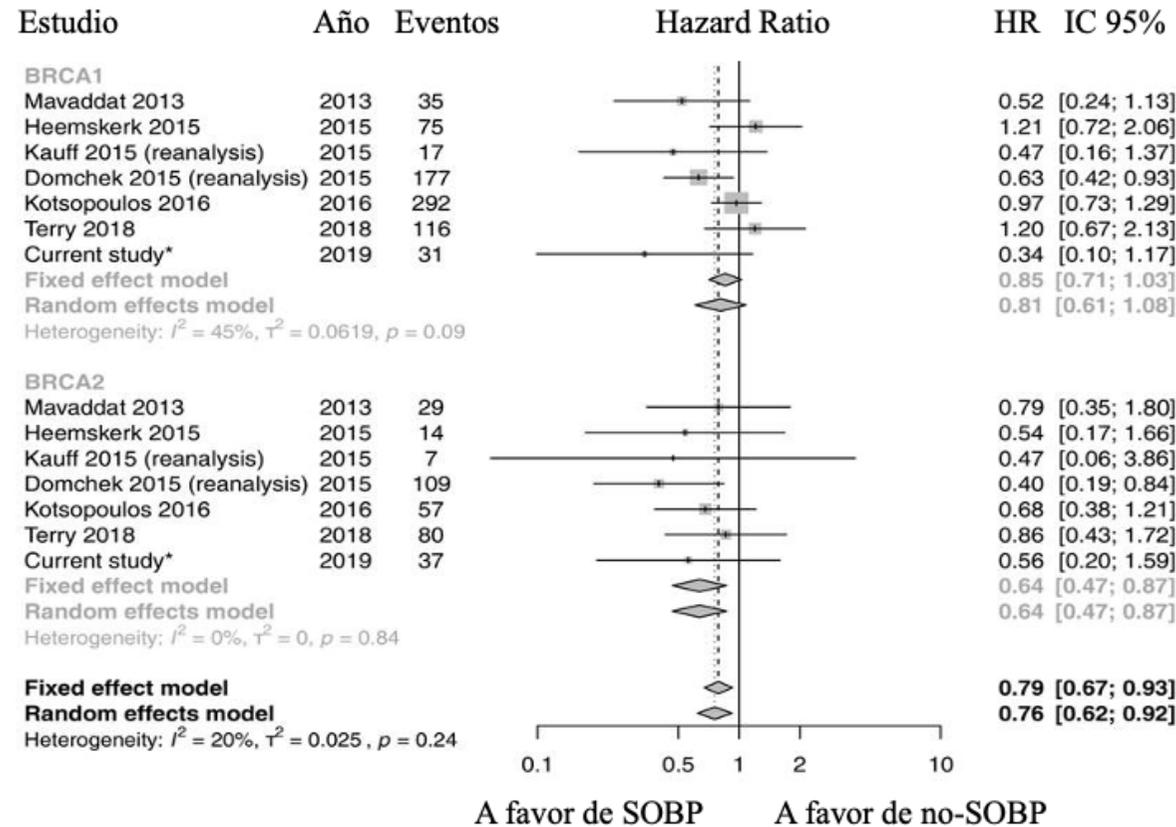
Forest plot de los estudios que analizan el riesgo de cáncer de mama asociado a la SOBP premenopáusica



Nota: Los cocientes de riesgo de cada estudio están representados por cuadrados; el tamaño del cuadrado representa el peso del estudio en el meta-análisis y la línea horizontal representa el intervalo de confianza (IC) del 95%. Los efectos fijos y aleatorios se calculan para estimar el efecto general.

Figura 13:

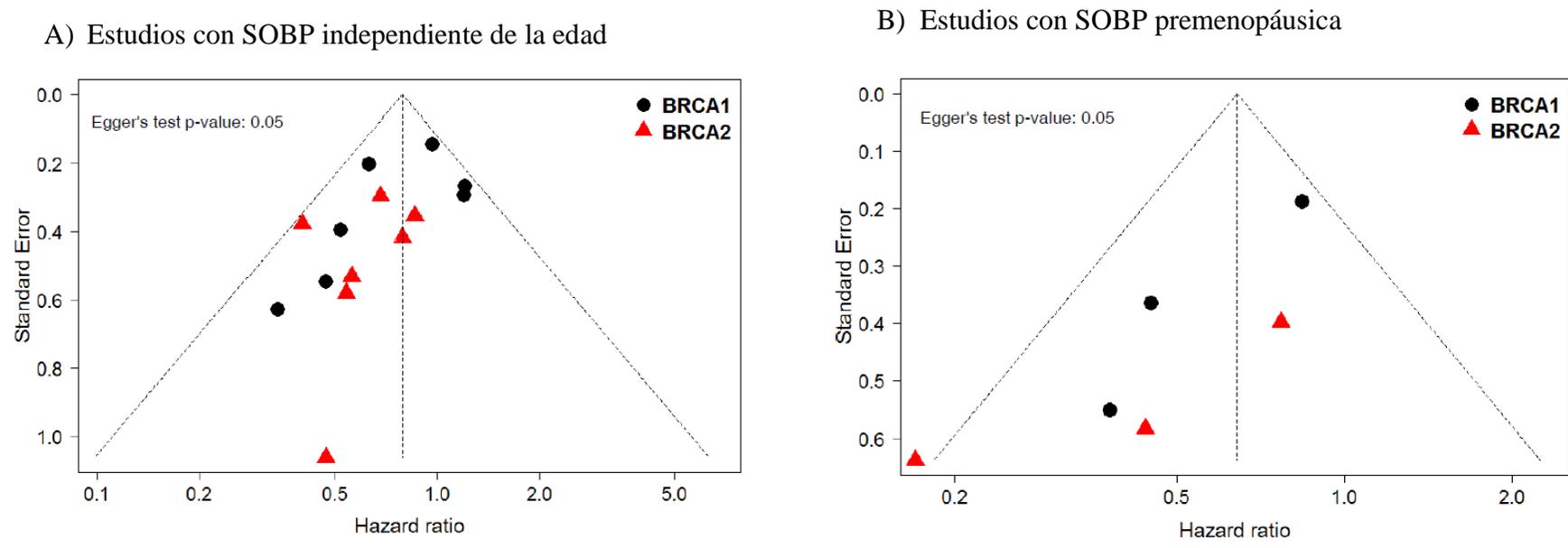
Forest plot de los estudios que analizan el riesgo de cáncer de mama asociado a la SOBP a cualquier edad



Nota: En esta figura, el estudio actual solo agregó información de la cohorte catalana porque la cohorte de Pensilvania estaba incluida en el re-análisis de Domchek et al. (Estudio PROSE).

Figura 14:

Funnel plot de los estudios que reportan la relación entre SOBPA y cáncer de mama



7. Discusión

En este trabajo de tesis realizado sobre una serie de 853 mujeres portadoras de una variante patogénica germinal en genes *BRCA1* y *BRCA2* se confirma la hipótesis principal del estudio y se demuestra el papel de la SOBP premenopaúsica como intervención reductora de riesgo de cáncer de mama en esta población.

Primero hemos determinado las diferencias entre las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* en cuanto a la frecuencia de realizar la SOBP premenopaúsica o la MRR. La transición entre el resultado del estudio genético que confirma la presencia de una variante patogénica en *BRCA1* o en *BRCA2* y la decisión de realizar una SOBP premenopaúsica en nuestro estudio no difirió entre las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* con una HR 0.98 (95% CI 0.77 – 1.25). Una posible explicación de esta similitud de frecuencia de realización de la SOBP premenopaúsica entre las portadoras de *BRCA1* y de *BRCA2* puede ser que las recomendaciones actuales defienden la realización de la SOBP entre los 35-45 años tanto en Norte América como en Europa e independientemente del gen afecto. Esta recomendación está actualmente en revisión, ya que las portadoras de *BRCA2* tienen una menor probabilidad de ser diagnosticadas de cáncer de ovario que las portadoras de *BRCA1* con un riesgo acumulado a los 80 años de 44% para *BRCA1* y de 17% para *BRCA2*. Asimismo, el cáncer de ovario se diagnostica a edades más tempranas en portadoras de *BRCA1* con una incidencia entre edades de 51-60 años de 13.8 /1000 personas-año y entre edades de 61-70 años de 29.4/1000 personas-año, mientras que en portadoras de *BRCA2* la incidencia entre las edades de 51-60 años es de 6.5 /1000 personas-año y entre las edades de 61-70 años es de 10.3/1000 personas-año (3). En base a esta evidencia y con la finalidad de retrasar la menopausia precoz, la SOBP se podría aplazar hasta los 45 años en portadoras de *BRCA2* en ausencia de historia familiar de cáncer de ovario a edad joven.

La transición entre conservar ambas mamas a la realización de la MRR, ya sea previo o posterior a la SOBP, tampoco varió entre portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*, con una HR 0.93 (95% IC 0.64 – 1.36) en el periodo no-SOBP y una HR 1 (0.69 – 1.44) en el periodo post SOBP. Esta similitud puede deberse a la ausencia de individualización de las medidas profilácticas en función del gen afecto, la historia familiar de cáncer u otros

factores de riesgo. Las recomendaciones actuales para MRR son idénticas para *BRCA1* y *BRCA2* tanto en Norteamérica como en Europa (51, 125, 126) y la decisión puede estar finalmente influenciada por la percepción de riesgo de la mujer en relación a sus experiencias vitales previas, como pueden ser la historia personal de cáncer o el antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado (127, 128).

Asimismo, hemos analizado las diferencias en la incidencia de cáncer de mama entre las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*, tanto pre como post SOBP. En cuanto al cáncer de mama previo a la SOBP, en nuestra serie las portadoras de *BRCA2* tenían un menor riesgo de cáncer de mama que las portadoras de *BRCA1* con una HR 0.7 (0.44 – 1.12). Esto es concordante con los estudios publicados de riesgos de cáncer en portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* que han demostrado que el riesgo acumulado de cáncer de mama a la edad de 40 años es del 24% para las portadoras de *BRCA1* y del 13% para portadoras de *BRCA2*, mientras que a la edad de 50 años el riesgo es del 43% para portadoras de *BRCA1* y del 35% para portadoras de *BRCA2* (3).

La comparativa del riesgo de cáncer de mama después de la SOBP entre portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* no ha mostrado diferencia entre ambos grupos con una HR 1.15 (IC 95% 0.48 – 2.75). Que el riesgo de cáncer de mama en las portadoras de *BRCA1* previo a la SOBP sea mayor que en las *BRCA2*, pero que después de la SOBP se iguale, puede explicarse mediante las siguientes hipótesis 1) la SOBP tiene un efecto protector mayor en portadoras de *BRCA1* que en portadoras de *BRCA2* y disminuye más el elevado riesgo basal de cáncer de mama en *BRCA1* que en *BRCA2*, o 2) en el grupo de portadoras de *BRCA1* hay más mujeres que han realizado una MRR que causan censura del seguimiento.

En segundo lugar, en este trabajo de tesis hemos estudiado el papel de la SOBP realizado específicamente en la fase premenopáusica sobre la reducción de riesgo de cáncer de mama en las portadoras de *BRCA1/2*. Para el análisis se han considerado solamente las SOBP premenopáusicas, ya que tienen un impacto mayor en los niveles de estrógeno en comparación con la SOBP cuando ya se ha alcanzado la menopausia.

Hemos observado que en mujeres portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*, sin historia previa de cáncer, la SOBP premenopáusica lleva a la reducción de riesgo de cáncer de mama. Este

análisis realizado en una cohorte de seguimiento prospectivo se ha basado en un total de 96 eventos de cáncer de mama. El análisis conjunto de portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* ha mostrado una HR 0.57 (IC 95% 0.32 – 1.00), que sugiere un efecto protector de la SOBP premenopáusica para el cáncer de mama. Los primeros estudios que demostraron que la SOBP reducía el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de *BRCA1/2* fueron estudios caso-control publicados por Eisen *et al.* en 2005 (129) y Domchek *et al.* en 2006 (130), y mostraban una HR 0.46 (0.32 – 0.65) y HR 0.36 (0.2 – 0.67), respectivamente. Posteriormente, Kauff *et al.* en 2008 (131) y Domchek *et al.* en 2010(132) publicaron sus estudios de dos cohortes con seguimiento prospectivo y nuevamente mostraron una HR 0.53 (0.29 to 0.96) y HR 0.54 (0.37 to 0.79), respectivamente. En 2015 el grupo de Heemskerk-Gerritsen *et al.*, observó que el efecto protector de la SOBP demostrado en los estudios previos podría estar sobreestimado debido a múltiples sesgos característicos del diseño y tipo de análisis de los estudios observacionales (104). En su trabajo, Heemskerk-Gerritsen *et al.* corrigen el sesgo inducido por la inclusión de individuos con historia de cáncer de mama previo (lo cual inducía al sesgo de estudio genético inducido por cáncer), el sesgo causado por iniciar el tiempo de observación inmediatamente después de conocer el resultado del estudio genético (lo cual inducía al sesgo de cáncer prevalente) y el sesgo derivado de tratar la SOBP como una covariable independiente del tiempo (llevando a sesgo de tiempo inmortal). Tras el análisis minucioso de tratar estos sesgos, el trabajo de Heemskerk-Gerritsen *et al* no observó una reducción de riesgo de cáncer de mama asociado a la realización de la SOBP, con una HR 1.09 (0.67 – 1.77). Otros estudios que tratan la SOBP como covariable dependiente del tiempo están detallados en la Tabla 4 y demuestran resultados contradictorios. Mavaddat *et al.* mostró una reducción de riesgo de cáncer de mama tras la SOBP con una HR 0.62 (IC 95% 0.35 – 1.09)(109). Asimismo, Chai *et al.* realizó el re-análisis del estudio PROSE de Domchek *et at.* y el estudio de Kauff *et at.* y observó unas HR 0.51 (IC 95% 0.36-0.7) y HR 0.53 (IC 95% 0.29-0.96), respectivamente(105). Sin embargo, Kotsopoulos *et al.* observó una HR 0.91 (0.71 – 1.16)(106) en el análisis que incluía ambos grupos de portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*. Mientras, Mavaddat *et al.* observó una HR 1.23 (IC 95% 0.94–1.61) para *BRCA1* y una HR 0.88 (IC 95% 0.62–1.24) para *BRCA2*, donde la SOBP antes de la edad de 45 años se asoció con una mayor reducción de riesgo de cáncer de mama comparado con la SOBP después de los 45 años (108). A pesar de que dichos trabajos trataban la SOBP

como covariable dependiente de tiempo, el corto seguimiento y el número limitado de eventos puede explicar las diferencias entre los estudios.

Nuestro estudio, además de corregir los sesgos propuestos por los autores previos, añade la corrección del sesgo de tiempo libre de eventos mediante la exclusión de los primeros 6 meses de seguimiento después del estudio genético para todos los individuos incluidos en el análisis. Si en los primeros 6 meses de seguimiento las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama son excluidas del estudio, el resto de participantes aportaran tiempo de observación a ese periodo (mayoritariamente periodo no SOBP), pero no aportan eventos. Ello puede conducir a una infraestimación de eventos en dicho periodo y por consecuencia a una infraestimación de la SOBP.

Cuando analizamos por subgrupos, el efecto protector destaca en la cohorte de portadoras de *BRCA1* con una HR 0.45 (IC 95% de 0.22 - 0.92). Según los estudios preclínicos en líneas celulares de cánceres de mama de *BRCA1* este efecto protector es plausible debido a que la tumorigénesis de cáncer de mama asociado a *BRCA1* es altamente dependiente de la señalización hormonal inducida por la presencia de estrógeno (133-135). El trabajo del grupo de Tak Mak de la Universidad de Toronto demostró que el estrógeno actúa en la vía PI3K–AKT para regular la activación de NRF2 en células con deficiencia de *BRCA1*, resultando en la inducción de genes antioxidantes que protegen la célula de muerte (134). Por ello, bajo el estímulo de estrógeno las células deficientes en *BRCA1* pueden sobrevivir y acumular mutaciones que llevaran a su transformación en célula neoplásica. Otro estudio preclínico realizado por el grupo de Jonkers en Holanda mostró que en modelos de ratón *BRCA1* deficientes sometidos a ooforectomía la tumorigénesis de cáncer de mama es promovida mayoritariamente por la exposición a estrógenos (136). Estos estudios muestran que la tumorigénesis de cáncer de mama en portadores de mutación en *BRCA1* está relacionada con la presencia de estrógeno. Por ello la reducción de niveles de estrógeno a edades jóvenes mediante la SOBP puede resultar en un menor riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1*. Asimismo, existe evidencia de que la tumorigénesis en la mama de las portadoras de *BRCA1* puede estar influida por la desregulación de la señalización paracrina de la progesterona que actúa en la vía de RANKL/RANK/NF- κ B (90). Se postula que las células progenitoras de los tumores de mama BRCA1 mutados expresan RANK que es activado por señalización paracrina de la

progesterona. En modelos de ratón *BRCA1* mutados tanto la ooforectomía como la inhibición de *RANKL* llevó a un retraso en el desarrollo de cáncer (135).

En este trabajo de tesis, el análisis de portadoras de *BRCA2* no fue concluyente en cuanto a la reducción de riesgo de cáncer de mama asociado a la SOBP premenopáusica, con una HR 0.77 (IC 95% 0.35 – 1.67). Este dato es similar a los obtenidos en otras cohortes de portadoras de *BRCA2*, como son el estudio de Mavaddat *et al.* que observó una HR 0.79 (OC 95% 0.35 – 1.80)(109), el estudio de Kotsopoulos *et al.* con una HR 0.65 (IC 95% 0.37 – 1.16)(106), el estudio de Heemskerk-Gerritsen *et al.* con una HR 0.54 (IC 95% 0.17 – 1.66)(104) y finalmente el análisis de datos de tres consorcios internacionales publicado por Mavaddat *et al.* que reportó una HR 0.88 (IC 95% 0.62–1.24) (108). Es posible que estos resultados se deban a: 1) que el riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2* no es suficientemente elevado en mujeres premenopáusicas y la supresión hormonal realizada a partir de los 40-45 años con la SOBP no llega a reducir el riesgo de cáncer de mama en este periodo, y 2) que el riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2* es dependiente de la exposición hormonal y durante la menopausia se mantiene la exposición a estrógenos en relación con el metabolismo hormonal del tejido adiposo, y de forma independiente a la síntesis hormonal por el tejido ovárico, siendo un factor de riesgo de cáncer de mama independiente (115). Finalmente, el tiempo de seguimiento de nuestro trabajo con una media de 4.3 años podría haber sido demasiado corto para evaluar el efecto a largo plazo de la supresión de la función ovárica sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de *BRCA2*. Tal como demuestra Mavaddat *et al.* en su análisis de datos de tres consorcios internacionales, en portadoras de *BRCA2* la reducción de riesgo de cáncer de mama tras la SOBP premenopáusica aumenta con el número de años que han pasado desde la intervención. De manera que dicho trabajo muestra en la cohorte de portadoras de *BRCA2* que realizan la SOBP antes de la edad de 45 años una HR 1.29 (IC 95% 0.82 – 2.02), HR 0.82 (IC 95% 0.48 – 1.38) y HR 0.51 (IC 95% 0.26 – 0.99) cuando han pasado 2, 2-5 y 5 años desde la SOBP, respectivamente.

En el análisis de sensibilidad donde solamente se analizaron los eventos hasta la edad de 51 años, en este trabajo de tesis el beneficio de la SOBP premenopáusica como medida de reducción de riesgo de cáncer de mama se mantuvo, especialmente en las portadoras de *BRCA1* con una HR 0.35 (IC 95% 0.15 – 0.82). Previamente, Mavaddat *et al.* en el análisis de menores de 45 años observó una HR 0.38 (IC 95% 0.13 - 1.13) para portadoras

de *BRCA1* y una HR 0.44 (IC 95% 0.14 - 1.38) para portadoras de *BRCA2* con un total de 4 eventos en cada grupo SOBP (109). Asimismo, Kotsopoulos *et al.* observaron una asociación entre la SOBP y la incidencia de cáncer de mama antes de la edad de los 50 años en portadoras de *BRCA2* con una HR 0.17 (IC 95% 0.05 - 0.59), contando con solamente 3 eventos en el periodo SOBP (106), mientras el análisis de tres consorcios de Mavaddat *et al.* observó una HR 0.68 (IC 95% 0.4 - 1.15) para portadoras de *BRCA2* que realizan la SOBP antes de la edad de 45 años, con un total de 17 eventos (108). Las variaciones del resultado estadístico entre los estudios se pueden explicar por un número pequeño de eventos de cáncer de mama en el grupo de SOBP, lo cual no permite establecer conclusiones firmes, aunque sugieren que la SOBP se asocia con una reducción de riesgo de cáncer de mama premenopáusico.

Uno de los sesgos que el diseño de este trabajo no fue capaz de corregir es la censura informativa. En este trabajo, nos referimos a la MRR como censura informativa por la hipótesis de que la MRR pudiera realizarse con mayor frecuencia en mujeres con fuerte historia familiar de cáncer de mama. Estas mujeres serían censadas y el análisis se enriquecería mayoritariamente de mujeres con riesgo de cáncer de mama más bajo, que no optan a la realización de MRR y permanecen más tiempo en seguimiento para el análisis de eventos. Con el fin de demostrar que la censura informativa no ha influido en los resultados de nuestro análisis, hicimos un análisis de sensibilidad excluyendo las mujeres que habían realizado una MRR. Los resultados fueron similares a los resultados del análisis principal, especialmente para las portadoras de *BRCA1* con una HR 0.49 (IC 95% 0.24 – 1.01).

El meta-análisis incluyó todos los estudios publicados que controlaban los sesgos inducidos por la inclusión de pacientes con historia de cáncer de mama previo al estudio genético y trataban la SOBP como covariable tiempo-dependiente. Los resultados sugieren que la SOBP premenopáusica es efectiva para la reducción de riesgo de cáncer de mama tanto en portadoras de *BRCA1* como *BRCA2*. En cuanto a los estudios que no tenían en cuenta la edad de la SOBP, el meta-análisis también mostró un efecto protector de la SOBP, aunque la reducción de riesgo de cáncer de mama era menor comparado con las SOBP premenopáusicas. Sin embargo, la interpretación de estos resultados debería hacerse con cautela dada la heterogeneidad metodológica entre los estudios y la

posibilidad de sesgo de publicación (la tendencia de publicar los estudios positivos, pero no los negativos).

Los resultados de este trabajo pueden tener relevancia en la práctica clínica de mujeres sanas portadoras de *BRCA1*. Para las portadoras de *BRCA1* que realizan una SOBP premenopáusica para reducir el riesgo de cáncer de ovario, los resultados de este estudio pueden influir sobre el manejo de su riesgo de cáncer de mama. En portadoras de *BRCA1* el riesgo de cáncer de ovario determina la edad de realización de la SOBP. Por lo general se recomienda a partir de los 35 – 40 años, dependiendo de la historia familiar de cáncer. Algunas mujeres prefieren retrasar la edad de la SOBP para evitar la menopausia precoz. Por ello se están investigando otros métodos de prevención de cáncer de ovario que pueden evitar los efectos secundarios de la menopausia precoz. Tras la hipótesis de que el cáncer de ovario se desarrolla en las fimbrias de las trompas de Falopio, se ha planteado realizar la salpinguectomía como maniobra inicial de prevención y retrasar la edad de la ooforectomía. Dos estudios internacionales, TUBA (137, 138) y WISP (139, 140) están evaluando el papel de la salpinguectomía con ooforectomía en un segundo tiempo, y los resultados se analizarán conjuntamente como parte del estudio TUBA-WISP-II (141). Los resultados preliminares del estudio TUBA indican que las mujeres que realizan la salpinguectomía inicial comparado con las que realizan una SOBP tienen una mejor calidad de vida relacionada con los síntomas de menopausia (142). En cuanto a las medidas enfocadas a la prevención y detección precoz de cáncer de mama, en las portadoras de *BRCA1*, la MRR ha demostrado tener una supervivencia específica por cáncer de mama más alta que el cribado con mamografías y RM mamarias anuales con una HR 0.06 (IC 95% 0.01–0.46) (93). Sin embargo, en dicho estudio solamente un 57% de mujeres en el grupo de cribado habían realizado una SOBP. La decisión de realizar una cirugía profiláctica de mama es compleja y no todas las mujeres desean realizar una MRR. Los datos del presente trabajo podrían ayudar a la toma de decisiones, y para aquellas mujeres que no opten a la realización de la MRR conocer cuál es la reducción de riesgo del cáncer de mama asociado a la SOBP premenopáusica.

Es probable que en las portadoras de *BRCA2*, la SOBP premenopáusica también reduzca el riesgo de cáncer de mama, aunque el efecto protector podría detectarse después de un seguimiento más largo, comparado con portadoras de *BRCA1*. También es posible, que la reducción de riesgo de cáncer de mama por la SOBP premenopáusica en mujeres

portadoras de *BRCA2* no mitigue suficiente el riesgo de cáncer de mama que aparece en la menopausia y sea independiente de la exposición hormonal ovárica, pero relacionado con el nivel hormonal estrogénico metabolizado en el tejido adiposo. En nuestro trabajo observamos una tendencia a la reducción de riesgo de cáncer de mama después de la SOBP premenopáusica con una HR 0.77 (IC 95% 0.35 – 1.67). En portadoras de *BRCA2* la SOBP como medida de prevención de cáncer de ovario se recomienda a partir de los 40 años e incluso se puede plantear retrasarla hasta los 45 años, dado que la edad al diagnóstico de cáncer de ovario es más tardía y el riesgo más bajo comparado con portadoras de *BRCA1*. A su vez, para las portadoras de *BRCA2* la MRR como método de prevención de cáncer de mama no ha mostrado una ventaja significativa en cuanto a la supervivencia específica de cáncer de mama en comparación con el cribado anual con mamografías y RM mamarias (93). Actualmente, la evidencia de la asociación entre la SOBP premenopáusica y reducción de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2* no es robusta y sería necesario investigar la relación entre la exposición hormonal postmenopáusica procedente del metabolismo en el tejido adiposo como factor de riesgo de desarrollo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2*.

Otro aspecto relevante en la práctica de clínica de las portadoras de *BRCA1/2* es el uso del tratamiento hormonal sustitutivo, que ha mostrado ser eficaz y seguro en prevenir los efectos secundarios de la menopausia precoz, sin aumentar el riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres que realizan la SOBP, conservan las mamas y no tienen historia previa de cáncer de mama (101-103). Es importante comunicar a las portadoras de *BRCA1* que la SOBP premenopáusica es una excelente medida de prevención de cáncer de ovario, así como de reducción de riesgo de cáncer de mama y que los efectos secundarios de la menopausia precoz se pueden evitar mediante el tratamiento hormonal sustitutivo. Con el mismo razonamiento las portadoras de *BRCA2* podrían considerar no retrasar la SOBP y en ausencia de historia previa de cáncer de mama, optar por el tratamiento hormonal sustitutivo para mitigar los síntomas de la menopausia precoz.

Nuestro estudio presenta diferentes limitaciones. Por un lado, las relacionadas con las características retrospectivas del estudio; por otro lado, el número limitado de mujeres portadoras de *BRCA1/2* sin historia personal de cáncer antes del estudio genético y con un largo seguimiento. Consideramos que la mayor limitación de nuestro análisis fue el número limitado de eventos con 54 diagnósticos de cáncer de mama entre portadoras de

BRCA1 y 42 diagnósticos entre portadoras de *BRCA2*, así como un tiempo relativamente corto de seguimiento con un promedio de 4.3 años. Otras limitaciones incluían que el estatus menopáusico fue inferido según la edad de la mujer y que no fue posible controlar por historia familiar de cáncer, tipo de cáncer de mama diagnosticado, historia personal de tratamiento hormonal sustitutivo u otros posibles factores de riesgo, como niveles hormonales en menopausia.

Cabe señalar algunas de las fortalezas de este trabajo. En primer lugar, realizamos un control estricto de todos los posibles sesgos que llevan a la sobreestimación de eventos en el periodo no-SOBP, incluyendo 1) el sesgo de estudio genético inducido por cáncer mediante la exclusión de individuos con historia de cáncer previo al estudio genético; 2) el sesgo de cáncer prevalente mediante la adición del periodo de latencia a cada grupo; 3) el sesgo de tiempo inmortal al considerar la SOBPremenopáusica como una covariable tiempo-dependiente y la asignación de tiempo de observación a grupos correspondientes. Adicionalmente, es el único análisis que corrige el sesgo que puede llevar a la infraestimación de los casos de cáncer de mama en el periodo no-SOBP, que denominamos el sesgo de tiempo libre de eventos, mediante la exclusión de los primeros 6 meses de seguimiento post estudio genético a todos los individuos ya que este periodo es por definición libre de eventos porque los individuos con cáncer prevalente detectados en los 6 primeros meses de seguimiento han sido excluidos. Otro punto fuerte de nuestro estudio es el uso del modelo multiestado como método estadístico, que permite entender mejor el escenario clínico real y las preferencias de las mujeres portadoras de *BRCA1/2* en cuanto a las medidas reductoras de riesgo de cáncer. El modelo multiestado ha proporcionado flexibilidad para analizar la historia natural con la información compleja que contiene múltiples covariantes. En concreto, este modelo analizó de forma simultánea las diferencias en el riesgo de cáncer de mama pre y post SOBPremenopáusica entre portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*.

8. Conclusiones

- En nuestro trabajo de tesis realizado sobre una serie de 853 mujeres portadoras de una variante patogénica en los genes *BRCA1* y *BRCA2* demostramos que la SOBP premenopáusica reduce el riesgo de cáncer de mama en la población global.
- La SOBP premenopáusica se asocia a una reducción de riesgo de cáncer de mama premenopáusico en las portadoras de una variante patogénica en el gen *BRCA1*.
- En nuestro análisis, no se demuestra un beneficio estadísticamente significativo de la SOBP sobre la reducción de riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2*.
- Las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* realizan medidas reductoras de riesgo quirúrgicas de cáncer de mama y cáncer de ovario similares.
- El riesgo de cáncer de mama previo a la SOBP premenopáusica es menor en las portadoras de *BRCA2* en comparación con las portadoras de *BRCA1*.
- El meta-análisis apoya que la SOBP premenopáusica es efectiva para la reducción de riesgo de cáncer de mama tanto en portadoras de *BRCA1* como *BRCA2*.

9. Líneas de futuro

Los resultados generados en esta tesis doctoral contribuyen a la evidencia que sostiene que la SOBP premenopáusica reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de *BRCA1* o *BRCA2*. Los resultados en las portadoras de *BRCA2* no son robustos debido al limitado número de mujeres incluidas en esta cohorte y el tiempo de seguimiento corto. Dada la importancia clínica de disponer de la información precisa respecto a las medidas reductoras de riesgo de cáncer en esta población, es relevante continuar estos análisis con un largo seguimiento mediante la participación en consorcios y colaboraciones con otros centros nacionales e internacionales. Asimismo, no puede excluirse que otros factores de riesgo de cáncer de mama propios de la etapa menopáusica influyan de forma independiente sobre el riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA2*. Por ello, es necesario investigar si existen diferencias en niveles hormonales, factores ambientales, como el consumo de alcohol u obesidad entre las mujeres portadoras de *BRCA2* que desarrollan cáncer de mama menopáusico en comparación con las que no lo desarrollan.

Este trabajo utiliza una metodología estadística única y un análisis exhaustivo de potenciales sesgos metodológicos, por lo que puede servir de precedente para futuros trabajos que analizan el papel de la SOBP en la reducción de riesgo de cáncer de mama.

Teniendo en cuenta la evidencia preclínica y epidemiológica disponible, incluyendo este trabajo, el beneficio de la SOBP premenopáusica como medida reductora de riesgo de cáncer de mama se debería incluir en el asesoramiento genético y la discusión sobre el manejo preventivo con, al menos, las mujeres portadoras de *BRCA1*.

10. Bibliografía

1. Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Luccarini C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-39.
2. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(5):440-51.
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402-16.
4. Nichols HB, Visvanathan K, Newcomb PA, Hampton JM, Egan KM, Titus-Ernstoff L, et al. Bilateral oophorectomy in relation to risk of postmenopausal breast cancer: confounding by nonmalignant indications for surgery? *Am J Epidemiol*. 2011;173(10):1111-20.
5. Howlander N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, Table 4.17. Cancer of the female breast (invasive)-Lifetime risk of being diagnosed with cancer given alive and cancer-free at current age. National Cancer Institute. Bethesda 2020 [Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/].
6. System ECI. [Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>]
7. Dehkordy SF, Hall KS, Roach AL, Rothman ED, Dalton VK, Carlos RC. Trends in Breast Cancer Screening: Impact of U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. *Am J Prev Med*. 2015;49(3):419-22.
8. Ministerio de Sanidad SSeIENdSE. Detección precoz de cáncer. Serie Informes monográficos nº 5. 2015 [Available from: https://www.mscbs.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/SCREENING_CANCER_2.pdf].
9. Hendrick RE, Helvie MA, Monticciolo DL. Breast Cancer Mortality Rates Have Stopped Declining in U.S. Women Younger than 40 Years. *Radiology*. 2021:203476.
10. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1025-32.
11. 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;34(13):1460-8.
12. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA oncology*. 2016;2(4):482-90.
13. National_Cancer_Institute. [Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome>].
14. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990;250(4988):1684-9.
15. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GD, Boehning D. Structure-Function Of The Tumor Suppressor BRCA1. *Comput Struct Biotechnol J*. 2012;1(1).

16. Orr K, Savage K. The BRCA1 and BRCA2 Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Genes — Implications for DNA Damage Response, DNA Repair and Cancer Therapy, *Advances in DNA Repair* 2015
17. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994;265(5181):2088-90.
18. Wong AK, Pero R, Ormonde PA, Tavtigian SV, Bartel PL. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene brca2. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(51):31941-4.
19. BRCA Exchange Launches. *Cancer discovery*. 2019;9(3):311-2.
20. Cline MS, Liao RG, Parsons MT, Paten B, Alquaddoomi F, Antoniou A, et al. BRCA Challenge: BRCA Exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2. *PLoS Genet*. 2018;14(12):e1007752.
21. 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(10):1301-8.
22. Zhang L, Fleischut MH, Kohut K, Spencer S, Wong K, Stadler ZK, et al. Assessment of the prevalence of de novo mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Clinical genetics*. 2011;80(1):97-8.
23. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, Vega A, Llorca G, de la Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2861-9.
24. Vencken PM, Krieger M, Hooning M, Menke-Pluymers MB, Heemskerk-Gerritsen BA, van Doorn LC, et al. The risk of primary and contralateral breast cancer after ovarian cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: Implications for counseling. *Cancer*. 2013;119(5):955-62.
25. Gangi A, Cass I, Paik D, Barmmparas G, Karlan B, Dang C, et al. Breast cancer following ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *JAMA Surg*. 2014;149(12):1306-13.
26. Fong A, Cass I, John C, Gillen J, Moore KM, Gangi A, et al. Breast Cancer Surveillance Following Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers. *Am Surg*. 2020;86(10):1243-7.
27. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, Stopfer JE, Hudis C, Powers J, et al. Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer*. 2013;119(7):1344-8.
28. Kotsopoulos J, Narod SA. Prophylactic mastectomy for BRCA mutation carriers after ovarian cancer treatment: is it beneficial? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(3):199-200.
29. Peters ML, Garber JE, Tung N. Managing hereditary breast cancer risk in women with and without ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):205-14.
30. 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;96(1):222-6.
31. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694-706.
32. Mocchi E, Milne RL, Mendez-Villamil EY, Hopper JL, John EM, Andrulis IL, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American*

- Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2013;22(5):803-11.
33. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol.* 2020;77(1):24-35.
 34. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1811-4.
 35. Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310-6.
 36. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet.* 2005;42(9):711-9.
 37. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2012;21(1):134-47.
 38. 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;26(26):4282-8.
 39. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938-48.
 40. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1082-9.
 41. Hwang ES, McLennan JL, Moore DH, Crawford BB, Esserman LJ, Ziegler JL. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2007;25(6):642-7.
 42. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res.* 2004;10(7):2473-81.
 43. Press JZ, De Luca A, Boyd N, Young S, Troussard A, Ridge Y, et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer.* 2008;8:17.
 44. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3985-90.
 45. Shaw PA, Rouzbahman M, Pizer ES, Pintilie M, Begley H. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol.* 2009;22(9):1133-8.
 46. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):169-80.
 47. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e4975.
 48. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.

49. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*. 2012;307(4):382-90.
50. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, 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.
51. Gonzalez-Santiago S, Ramon YCT, Aguirre E, Ales-Martinez JE, Andres R, Balmana J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2020;22(2):193-200.
52. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA oncology*. 2015;1(7):943-51.
53. Milne RL, Osorio A, Ramon y Cajal T, Baiget M, Lasa A, Diaz-Rubio E, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2010;119(1):221-32.
54. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015;137(5):1136-46.
55. Evans DG, Harkness EF, Howel S, Woodward ER, Howell A, Lalloo F. Young age at first pregnancy does protect against early onset breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2018;167(3):779-85.
56. Kotsopoulos J, Gronwald J, Lynch HT, Eisen A, Neuhausen SL, Tung N, et al. Age at first full-term birth and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2018;171(2):421-6.
57. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast cancer research and treatment*. 2006;95(2):105-9.
58. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju091.
59. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(2):601-10.
60. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Neuhausen SL, Ghadirian P, Isaacs C, et al. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer causes & control : CCC*. 2005;16(6):667-74.
61. 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;11(8):1197-207.
62. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2275-84.

63. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4188-98.
64. Park B, Hopper JL, Win AK, Dowty JG, Sung HK, Ahn C, et al. Reproductive factors as risk modifiers of breast cancer in BRCA mutation carriers and high-risk non-carriers. *Oncotarget.* 2017;8(60):102110-8.
65. 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 research and treatment.* 2014;143(3):579-86.
66. Rieder V, Salama M, Glockner L, Muhr D, Berger A, Tea MK, et al. Effect of lifestyle and reproductive factors on the onset of breast cancer in female BRCA 1 and 2 mutation carriers. *Molecular genetics & genomic medicine.* 2016;4(2):172-7.
67. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(4):875-84.
68. Lecarpentier J, Nogues C, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, et al. Variation in breast cancer risk associated with factors related to pregnancies according to truncating mutation location, in the French National BRCA1 and BRCA2 mutations carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res.* 2012;14(4):R99.
69. Gronwald J, Glass K, Rosen B, Karlan B, Tung N, Neuhausen SL, et al. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertility and sterility.* 2016;105(3):781-5.
70. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1364-71.
71. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):924-30.
72. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer.* 2004;100(10):2079-83.
73. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, 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;33(10):1128-35.
74. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama.* 2004;292(11):1317-25.
75. Chiarelli AM, Blackmore KM, Muradali D, Done SJ, Majpruz V, Weerasinghe A, et al. Performance Measures of Magnetic Resonance Imaging Plus Mammography in the High Risk Ontario Breast Screening Program. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(2):136-44.
76. Phi XA, Houssami N, Obdeijn IM, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age \geq 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(4):349-56.

77. (NCCN) NCCN. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2020 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.
78. (OBSP) OBSP. Guidelines Summary, 2015 [Available from: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/OBSPGuidelinesSummary.pdf>.
79. (NICE) NfHCE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/Recommendations>.
80. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10022):945-56.
81. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):49-57.
82. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69(1):7-17.
83. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. 2014;66(3):489-99.
84. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*. 2019;76(6):831-42.
85. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381(9880):1827-34.
86. 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;286(18):2251-6.
87. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(9):2281-4.
88. Gronwald J, Robidoux A, Kim-Sing C, Tung N, Lynch HT, Foulkes WD, et al. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2014;146(2):421-7.
89. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10218):117-22.
90. Nolan E, Vaillant F, Branstetter D, Pal B, Giner G, Whitehead L, et al. RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers. *Nature medicine*. 2016;22(8):933-9.
91. Honold F, Camus M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's BRCA carriers. *Medwave*. 2018;18(4):e7161.

92. 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;22(15):3971-81.
93. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collee M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment.* 2019;177(3):723-33.
94. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collee 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. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2015;136(3):668-77.
95. Poupstis A, Swafe L, Patwardhan M, Stavrouka C. Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Frontiers in oncology.* 2020;10:553080.
96. Mau C, Untch M. Prophylactic Surgery: For Whom, When and How? *Breast Care (Basel).* 2017;12(6):379-84.
97. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-7.
98. Finch AP, 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.
99. North American Menopause S. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19(3):257-71.
100. Domchek SM, Friebel T, Neuhausen SL, Lynch HT, Singer CF, Eeles RA, et al. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)- and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(15_suppl):1501-.
101. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1361-7.
102. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7804-10.
103. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA oncology.* 2018;4(8):1059-65.
104. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collee JM, van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(5).
105. Chai X, Domchek S, Kauff N, Rebbeck T, Chen J. RE: Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(9).
106. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2017;109(1).

107. Terry MB, Daly MB, Phillips KA, Ma X, Zeinomar N, Lecoce N, et al. Risk-Reducing Oophorectomy and Breast Cancer Risk Across the Spectrum of Familial Risk. *J Natl Cancer Inst.* 2018.
108. Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, Hooning MJ, Heemskerk-Gerritsen BA, Genepso, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):8.
109. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-22.
110. Klaren HM, van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA. Potential for bias in studies on efficacy of prophylactic surgery for BRCA1 and BRCA2 mutation. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(13):941-7.
111. Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(3):241-9.
112. Singh K, Lester J, Karlan B, Bresee C, Geva T, Gordon O. Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2013;208(4):329 e1-6.
113. van Driel CM, Eltahir Y, de Vries J, Jaspers JP, Oosterwijk JC, Mourits MJ, et al. Risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: factors influencing uptake and timing. *Maturitas.* 2014;77(2):180-4.
114. Kleinbaum D, Klein M. Competing risks survival analysis. In: *Survival Analysis. A self-learning text.* 2nd edition. . Springer, editor: Springer; 2005.
115. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 2011;105(5):709-22.
116. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The Lancet Oncology.* 2013;14(10):1009-19.
117. Sampson JN, Falk RT, Schairer C, Moore SC, Fuhrman BJ, Dallal CM, et al. Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women. *Cancer research.* 2017;77(4):918-25.
118. Savage KI, Matchett KB, Barros EM, Cooper KM, Irwin GW, Gorski JJ, et al. BRCA1 deficiency exacerbates estrogen-induced DNA damage and genomic instability. *Cancer research.* 2014;74(10):2773-84.
119. Deng CX. Tumorigenesis as a consequence of genetic instability in *Brcal* mutant mice. *Mutat Res.* 2001;477(1-2):183-9.
120. Nik-Zainal S, Van Loo P, Wedge DC, Alexandrov LB, Greenman CD, Lau KW, et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell.* 2012;149(5):994-1007.
121. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med.* 2016;374(9):803-6.
122. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med.* 2007;26(11):2389-430.
123. Meira-Machado L, de Una-Alvarez J, Cadarso-Suarez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res.* 2009;18(2):195-222.
124. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj.* 2009;339:b2535.

125. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(suppl 5):v103-v10.
126. National_Comprehensive_Cancer_Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (version 2.2021). 2021 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. .
127. Galmor L, Bernstein-Molho R, Sklair-Levy M, Madoursky-Feldman D, Zippel D, Laitman Y, et al. Time trends in uptake rates of risk-reducing mastectomy in Israeli asymptomatic BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2021;185(2):391-9.
128. Metcalfe K, Eisen A, Senter L, Armel S, Bordeleau L, Meschino WS, et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2019;121(1):15-21.
129. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7491-6.
130. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(3):223-9.
131. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331-7.
132. 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.
133. Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. *Menopause*. 2016;23(9):1026-7.
134. Gorrini C, Gang BP, Bassi C, Wakeham A, Baniasadi SP, Hao Z, et al. Estrogen controls the survival of BRCA1-deficient cells via a PI3K-NRF2-regulated pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(12):4472-7.
135. Nolan E, Vaillant F, Visvader JE, Lindeman GJ. RE: Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(10).
136. van de Ven M, Liu X, van der Burg E, Klarenbeek S, Alexi X, Zwart W, et al. BRCA1-associated mammary tumorigenesis is dependent on estrogen rather than progesterone signaling. *J Pathol*. 2018;246(1):41-53.
137. Early Salpingectomy (Tubectomy) With Delayed Oophorectomy in BRCA1/2 Gene Mutation Carriers (TUBA) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02321228>.
138. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Maas AH, Prins JB, Bulten J, et al. Early salpingectomy (Tubectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. *BMC Cancer*. 2015;15:593.
139. Surgery in Preventing Ovarian Cancer in Patients With Genetic Mutations [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760849>.

140. Nebgen DR, Hurteau J, Holman LL, Bradford A, Munsell MF, Soletsky BR, et al. Bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk reduction: A pilot study in women with BRCA1/2 mutations. *Gynecol Oncol*. 2018;150(1):79-84.
141. TUBectomy With Delayed Oophorectomy in High Risk Women to Assess the Safety of Prevention (TUBA-WISP-II) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04294927>].
142. Steenbeek M, Harmsen M, Hoogerbrugge N, Arts-de Jong M, Maas A, Prins J, et al. P1239 Better quality of life in BRCA mutation carriers after salpingectomy with delayed oophorectomy compared to salpingo-oophorectomy; first results of the Dutch TUBA study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29(Suppl 4):A175-A.

11. Apéndices

11.1 Apéndice 1: Metodología del meta-análisis

Criterios de selección: Los estudios que evalúan la asociación entre la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) y la reducción del riesgo de cáncer de mama (CM) en portadoras de *BRCA1/2* que han realizado (i) una SOBP premenopáusica (ii) una SOBP independientemente del estado menopáusico. Se excluyeron los estudios cuya metodología no tuvo en cuenta el sesgo de estudio genético inducido por cáncer y sesgo de tiempo inmortal. Para los estudios que incluyeron mujeres con y sin antecedentes de cáncer antes del estudio genético, solo se consideraron los datos relativos al grupo sin antecedente de cáncer antes del estudio genético. Todos los estudios que cumplieron los criterios de selección fueron incluidos en el análisis.

Fuente: PubMed se utilizó para identificar todos los estudios publicados hasta 1 de mayo de 2019.

Búsqueda: Los términos de búsqueda eran: *BRCA1*, *BRCA2*, salpingooforectomía y cáncer de mama.

El código de búsqueda era el siguiente: ((((((BRCA1/2[MeSH Terms]) OR BRCA1/2[Title/Abstract])) OR (((BRCA2[MeSH Terms]) OR BRCA2[Title/Abstract])) AND ((BRCA1[MeSH Terms]) OR BRCA1[Title/Abstract]))) AND (((((salpingo-oophorectomy[MeSH Terms]) OR salpingo-oophorectomy[Title/Abstract]) OR oophorectomy[MeSH Terms]) OR oophorectomy[Title/Abstract]) OR ovariectomy[MeSH Terms]) OR ovariectomy[Title/Abstract])) AND ((breast cancer risk[MeSH Terms]) OR breast cancer risk[Title/Abstract])

Selección de estudios: la elegibilidad de los estudios que cumplieron con los criterios de selección fue realizada por dos miembros del estudio. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión entre los dos miembros.

Colección de datos: La extracción de datos fue realizada manualmente por un miembro del estudio que integró todos los datos extraídos y un segundo miembro del estudio que verificó la calidad de los datos.

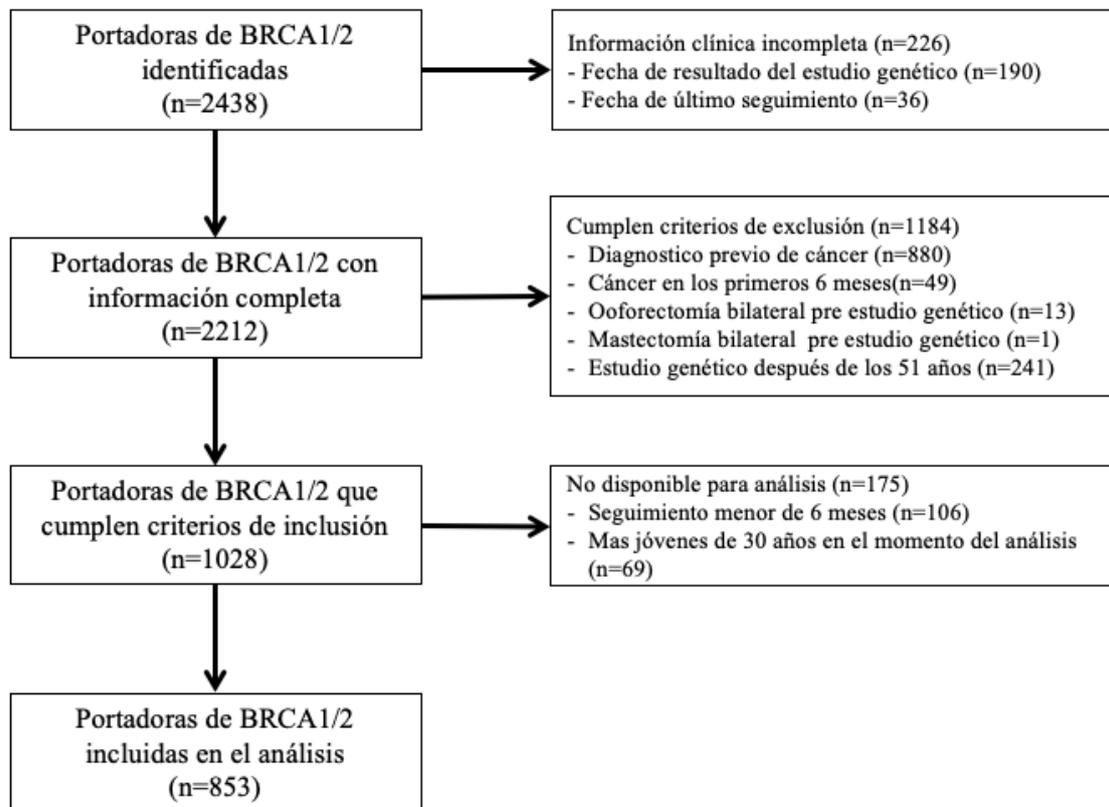
Datos: Se extrajeron las siguientes variables en función de su disponibilidad: nombre del primer autor, año de publicación, nombre del estudio, individuos portadores de *BRCA1/2* incluidos en los estudios, número de cáncer de mama diagnosticados en cada cohorte y cocientes de riesgo (hazard ratio, HR) con intervalos de confianza (IC) del 95% asociados y valor p bilateral. Asimismo, la información relativa a la metodología y diseño del estudio, los criterios de exclusión, las consideraciones del período de observación y el control de sesgos se extrajeron de cada estudio.

Diseño de los estudios y análisis de sesgos: Se excluyeron los estudios que no controlaban el sesgo de estudio genético inducido por cáncer y el sesgo de tiempo inmortal. Sin embargo, se tuvo en cuenta la heterogeneidad de los diseños de los estudios y las diferencias en la estimación del riesgo en función de la metodología del estudio. Los detalles respecto al diseño de cada estudio se encuentran en la Tabla 16 del texto principal.

Resultados: Se calcularon la HR con el IC del 95% para ambos metanálisis. Se estimó la heterogeneidad mediante I^2 y la prueba estadística de chi-cuadrado para evaluar la hipótesis nula de homogeneidad entre los estudios. En ambos meta-análisis se ajustaron modelos fijo y aleatorio independientemente del resultado de la prueba estadística que evalúa la homogeneidad (cuando $p > 0,05$ no se rechazó la hipótesis nula de homogeneidad). Teniendo en cuenta que la prueba para evaluar la heterogeneidad tiene un poder estadístico bajo cuando hay pocos estudios, la estimación general se informó en el texto mediante un análisis de efectos aleatorios. El análisis de efectos fijos que utiliza el método de la varianza inversa para la combinación se utilizó para calcular el cociente de riesgos instantáneos general asumiendo un efecto común. Por otro lado, se realizó un análisis de efectos aleatorios mediante el método de DerSimonian-Laird para tener en cuenta la heterogeneidad.

Sesgo de publicación: se realizó un análisis funnel plot y la prueba de Egger para detectar el sesgo de publicación.

11.1 Apéndice 2: Selección de la población a estudio



11.3 Apéndice 3: Características demográficas en función del centro

	Total	Cataluña	Pensilvania
Total, n (%)	853 (100)	486 (57)	367 (43)
Media de seguimiento, años (rango)^a	4.3 (0.1 – 16.9)	4.2 (0.1 – 16.7)	4.3 (0.1 – 16.9)
Edad estudio genético			
<40 años, n (%)	580 (68)	330 (67.9)	250 (68.1)
≥40 años, n (%)	273 (32)	156 (32.1)	117 (31.9)
Edad mediana, años (rango)	36.2 (19.6 – 50.9)	35.8 (19.6 – 50.8)	36.6 (20.5 – 50.9)
Año del resultado del estudio genético			
< 2010	404 (47.4)	286 (58.8)	188 (32.2)
≥ 2010	449 (52.6)	200 (41.2)	249 (67.8)
Variantes patogénicas en BRCA1/2			
BRCA1, n (%)	444 (52.1)	235 (48.4)	209 (56.9)
BRCA2, n (%)	409 (47.9)	251 (51.6)	158 (43.1)
SOBP			
n (%)	350 (41)	186 (38.3)	164 (44.7)
Edad mediana, años (rango)	43 (30.5 – 56.5)	43.7 (35.2 – 56.2)	42.1 (30.5 – 56.5)
SOBP premenopáusica^b			
n (%)	337 (39.5)	177 (36.4)	160 (43.6)
Edad mediana, años (rango)	42.8 (30.5 – 50.9)	43.5 (35.2 – 50.8)	41.4 (30.5 – 50.9)
Seguimiento medio por periodos			
Periodo No-SOBP, años (rango)	2 (0.1 – 11.3)	2.2 (0.1 – 10.6)	1.7 (0.1 – 11.3)
Periodo SOBP, años (rango)	3.2 (0 – 15.6)	2.3 (0 – 12)	2 (0 – 15.6)
Mastectomía reductora de riesgo			
n (%)	240 (28.1)	130 (26.7)	110 (30)
Edad mediana, años (rango)	40.7 (30 – 61.7)	42 (30.2 – 61.7)	39.5 (30 – 57.6)
Cáncer de mama			
n (%)	96 (11.3)	56 (11.5)	40 (10.9)
Edad mediana, años (rango)	40.4 (30.4 – 61.5)	40.2 (30.4 – 59.6)	41.1 (31.1 – 61.5)
Media de seguimiento diagnóstico de cáncer de mama, años (rango)	4.4 (0.4 – 14.1)	4.2 (0.4 – 13.7)	4.7 (0.5 – 14.1)

^a El seguimiento reportado es el tiempo individual incluido en el análisis, no el tiempo de observación total.

^b Todas las SOBP realizadas antes de los 51 años se consideraron premenopáusicas.

EE.UU.: Estados Unidos, n: numero, SOBP: salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica

