

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía
informe de evaluación

**Mastectomía y ooforectomía
preventivas en mujeres
portadoras de mutaciones
BRCA**

Revisión sistemática de la literatura

Sevilla, octubre 2005

Informe 15 / 2005



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)

Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677

Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autoras: María José Bermejo Pérez y Soledad Márquez Calderón

Documentación: Antonio Romero Tabares, María Jesús Pérez Díaz

Este documento se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes revisores:

Revisores externos:

Eloisa Bayo Lozano
Jefa del Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

José Expósito Hernández
Médico Oncólogo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada
Director del Plan Integral Oncológico de Andalucía

José Schneider Fontán
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología
Universidad Rey Juan Carlos
Facultad de Ciencias de la Salud (Madrid)

Rafael Torrejón Cardoso
Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz)

Revisores internos (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía): Eduardo Briones Pérez de la Blanca, Antonio Romero Tabares y Román Villegas Portero.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos de este informe son responsabilidad de las autoras, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Este documento puede citarse como:

Bermejo Pérez MJ, Márquez Calderón S. Mastectomía y ooforectomía preventivas en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA: Revisión sistemática de la literatura. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005. Informe 15 / 2005.

Conflicto de intereses: las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	4
EXECUTIVE SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN.....	8
JUSTIFICACIÓN DEL INFORME Y OBJETIVO.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	15
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia	15
Criterios de inclusión de los artículos	18
Resultado de la búsqueda y selección de artículos según criterios de inclusión	18
Evaluación crítica de los estudios seleccionados.....	21
Síntesis de los resultados.....	22
RESULTADOS	23
Descripción de los estudios seleccionados	23
Diseño de los estudios seleccionados.....	23
Selección y características de la población de los estudios....	24
Comparabilidad de grupos	26
Descripción de los resultados de las intervenciones.....	35
Síntesis sobre la calidad y resultados de los estudios	38
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	47
RECOMENDACIONES	49
REFERENCIAS	51
ANEXOS.....	57
ANEXO I: Relación de páginas web consultadas para esta revisión	57
ANEXO II: Motivos de exclusión.....	58
ANEXO III: Lista de comprobación para la valoración crítica de los estudios de cohorte.....	82

RESUMEN EJECUTIVO

Título: Mastectomía y ooforectomía preventivas en mujeres portadoras de mutaciones BRCA. Revisión sistemática de la literatura

Autores: María José Bermejo Pérez y Soledad Márquez Calderón

Solicitado por: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Fecha de inicio: 04/04/2005

Fecha de finalización: 28/10/2005

Antecedentes y Objetivos

El cáncer de mama, entre las mujeres norteamericanas y de Europa occidental, es la neoplasia maligna más frecuente y, tras el cáncer de pulmón, la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. La mayoría de los cánceres de mama son esporádicos; sin embargo, entre un 15 y un 20% de los casos se asocian a antecedentes familiares. El desarrollo de la genética molecular ha permitido la identificación de mutaciones en dos genes, BRCA1 y BRCA2, considerados de alta penetrancia y que aumentan la susceptibilidad al cáncer de mama y de ovario. La mastectomía bilateral profiláctica (MBP) y la ooforectomía bilateral profiláctica (OBP) se utilizan con fines preventivos en mujeres portadoras de mutaciones BRCA, sin embargo, la efectividad de estas estrategias parece avalada por escasos estudios.

Este trabajo es una revisión sistemática de la literatura sobre MBP y OBP practicada en mujeres portadoras de mutaciones BRCA y sin antecedentes personales de esta enfermedad. Intenta dar respuesta a los siguientes objetivos: 1) Comparar la mortalidad por cualquier causa y por cáncer de mama en mujeres con MBP u OBP frente a las no sometidas a cirugía. 2) Determinar si la MBP o la OBP reducen la incidencia de cáncer de mama frente a estrategias no quirúrgicas.

Metodología

Para la elaboración del presente informe se han desarrollado estrategias de búsqueda en MEDLINE y EMBASE. Otras fuentes bibliográficas consultadas han sido: Tripdatabase, Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews* y *Controlled Trials Register*), Bandolier, WOK (*Web of Knowledge*), Informes de evaluación de agencias pertenecientes a la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), páginas web relacionadas con el tema y citas bibliográficas de trabajos relevantes.

Los criterios de inclusión de artículos han sido: el diseño (ensayo controlado o estudio observacional con grupo control), las características de las participantes (mujeres con mutación BRCA y sin antecedentes personales de cáncer de mama), las intervenciones (MBP u OBP comparadas con cualquier otra estrategia) y los resultados (incidencia y/o mortalidad por cáncer de mama y/o mortalidad por todas las causas).

La evaluación crítica de los estudios se ha realizado con una lista de criterios diseñada *ad hoc*. La síntesis de resultados es cualitativa.

Resultados

De los 324 artículos obtenidos en la búsqueda, 11 fueron seleccionados para lectura a texto completo y de estos, sólo 4 cumplieron los criterios de inclusión, 2 sobre MBP y 2 sobre OBP, todos ellos consistieron en estudios de cohortes. Los dos estudios sobre MBP incluyeron 139 y 164 mujeres, y los de OBP 122 y 241, sumando mujeres de los grupos intervención y control. La estrategia de comparación fue la vigilancia en todos los casos.

Los 4 estudios incluidos tienen limitaciones en la validez interna (comparabilidad de los grupos, información sobre las pérdidas en el seguimiento, control de los posibles factores de confusión en el análisis) y la validez externa (falta de información sobre aspectos clave de la selección, grupo control con incidencia de cáncer por encima de lo esperado, etc.).

Ninguno de los estudios aportó datos de mortalidad por todas las causas y sólo uno informó del fallecimiento por cáncer de mama de una mujer. Los estudios sobre MBP muestran que las mujeres intervenidas no tuvieron ningún cáncer de mama en 3 años de seguimiento, frente a una incidencia de entre un 12,6% y un 27,5% en el grupo control. Los estudios sobre OBP mostraron que la incidencia de cáncer de mama era el doble en el grupo de mujeres no intervenidas, en un periodo máximo de seguimiento de 11 años.

Conclusiones

Con la información de los estudios incluidos en esta revisión, no puede concluirse que estas intervenciones quirúrgicas sean efectivas en términos de reducción de la mortalidad por cáncer de mama ni por cualquier otra causa. Por otra parte, aunque los 4 estudios muestran una reducción en la incidencia de cáncer de mama entre las mujeres que se someten a una de las dos técnicas quirúrgicas evaluadas, la ausencia de ensayos clínicos, el escaso número de estudios encontrados y los problemas en la calidad metodológica de los mismos, obligan a ser cautos a la hora de interpretar dichos resultados.

EXECUTIVE SUMMARY

Title: Preventive mastectomy and oophorectomy in women who carry mutations in BRCA genes: A systematic review of the literature.

Authors: María José Bermejo Pérez, Soledad Márquez Calderón
Andalusian Agency for Health Technology Assessment

Background and Objectives:

Breast cancer is the most frequent malignant neoplasia in woman in Western Europe and North America, being - after lung cancer- the second cause of cancer-related death. Most cases of breast cancer are sporadic. However, approximately 15-20% of all of them are related to a family history of breast cancer. The development of molecular genetics technologies has permitted the identification of mutations in two genes, BRCA1 and BCRA2. These genes appears to have high penetrance and are likely to increase susceptibility to breast and ovarian cancer. Bilateral prophylactic mastectomy (BPM) and bilateral prophylactic oophorectomy (BPO) are used for preventive purposes in women carrying BRCA mutations, although only a few studies seem to support the effectiveness of these strategies.

This study is a systematic review of the literature about BPM and BPO in women carrying BRCA mutations and who have not a personal history of breast cancer. It aims to tackle the following objectives: 1) To compare the mortality rate from any cause and from breast cancer in women with BPM or BPO and those that have not undergone surgery. 2) To determine if BPM or BPO reduce the incidence of breast cancer as compared to non-surgical strategies.

Methods

Search strategies for MEDLINE and EMBASE were developed. Other bibliographic sources consulted were: Tripdatabase, Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews and Controlled Trials Register), Bandolier, WOK (Web of Knowledge), evaluation reports from agencies belonging to the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), Web pages related to the study topic, and documents quoted in relevant studies.

The set of criteria for including articles were: design (randomized controlled trial or observational study with control group), participant characteristics (women carrying BRCA mutations and with no personal history of breast cancer), surgical interventions (BPM or BPO compared with any other strategy) and outcomes (the incidence of and/or mortality rate from breast cancer and/or mortality rate from all other causes).

The critical assessment of the studies was carried out with a list of selected ad hoc criteria. The synthesis of results is qualitative.

Results

From the 324 journal articles obtained from the search strategy, 11

were selected for complete text reading and of these, only 4 satisfied the inclusion criteria, 2 on BPM and 2 on BPO, all of them cohort studies. The two studies on BPM included 139 and 164 women, while those on BPO included 122 and 241, accounting for women from both the intervention and control group. The comparison strategy was surveillance in all cases.

The 4 studies included have internal validity limitations (group comparability, information on lost to follow-up cases, control of possible confounding factors in the analysis) and external validity (lack of information relating to key selection aspects, control group with higher incidence of cancer than expected, etc).

None of the studies provided data on mortality rate from all causes, and only one reported the death of a woman from breast cancer. The studies on BPM show that women who underwent surgery did not develop breast cancer over a three-year follow-up period, compared with an incidence rate of 12.6% -27.5% in the control group. The studies on BPO showed that over a maximum follow-up period of 11 years, the incidence of breast cancer was twice as high in the group of women not submitted to surgery than in those who underwent oophorectomy.

Conclusions

It cannot be concluded from the included studies in this review that these surgical interventions are effective in terms of reducing mortality from breast cancer or any other cause. On the other hand, although the 4 studies show a reduction in the incidence of breast cancer among women who undergo one of the two surgical interventions evaluated, it is necessary to be cautious at interpreting this results, due the lack of randomized clinical trials, the limited number of studies and their quality limitations.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, con un millón de casos nuevos diagnosticados en el mundo cada año, es un problema de salud importante. Entre las mujeres norteamericanas y de Europa occidental, es la neoplasia maligna más frecuente y, tras el cáncer de pulmón, la segunda causa de muerte relacionada con cáncer^{1,2}.

La mayoría de los casos se consideran esporádicos (70-80%), sin embargo, entre un 15 y un 20% se asocian a antecedentes familiares^{3,4}. Tras largos estudios de *pedigree* se ha establecido que los cánceres hereditarios de mama muestran un patrón de herencia autosómica dominante. Este tipo de herencia se caracteriza por la transmisión de la predisposición al cáncer, de generación en generación, con el 50% aproximadamente de individuos portadores de la alteración genética. La susceptibilidad puede ser heredada tanto del padre como de la madre. Existen diferentes síndromes hereditarios que se relacionan con un aumento en la incidencia de cáncer de mama, asociado en mayor o menor medida a otros tumores. Entre ellos cabe destacar el Síndrome de Li-Fraumeni, la Enfermedad de Cowden, el Síndrome de Peutz-Jeghers y sobre todo, el cáncer de mama hereditario, tema al que se referirá este trabajo a partir de ahora^{2,3}.

El desarrollo de la genética molecular y su aplicación en el ámbito de la medicina ha provocado un avance en la comprensión de la base genética del cáncer de mama. A pesar de que en los años setenta Lynch et al^{5,6} comunicaron, en estudios epidemiológicos, la asociación entre cánceres de mama y ovario y su alta incidencia en determinadas familias, no es hasta 1990 cuando el equipo de King identificó el gen de susceptibilidad al cáncer de mama, denominado BRCA1, y la localización de la mutación en el cromosoma 17q⁷. Dicho gen fue clonado en 1994⁸. Este mismo año Wooster et al⁹ identificaron un segundo gen cuya mutación provocaba efectos similares al anterior, localizado en el cromosoma 13q, denominado BRCA2 y que fue clonado 1 año después^{10,11}.

Los genes BRCA 1 y 2 controlan el ciclo celular y aunque existe información que los relaciona con mecanismos de reparación del ADN^{2,12,13}, son múltiples los trabajos que los consideran genes supresores de tumores^{1,2,14-15}. Para que se produzca una pérdida completa de la función normal del gen se requieren cambios en ambos alelos. Así, individuos con una mutación inherente en una copia del gen, necesitan la pérdida o aberración de la copia normal para desarrollar la enfermedad¹.

Existen datos sobre poblaciones con una alta frecuencia de mutaciones específicas en los genes BRCA, generalmente transmitidas a lo largo del tiempo desde un antepasado común. Países Bajos (2804delAA en BRCA1)¹⁶, Suecia (3171ins5 en BRCA1)¹⁷ y Polonia (5382insC, C61G y 4153delA en BRCA1)¹⁸ son algunos ejemplos. Sin embargo, las prevalencias más altas de mutaciones BRCA en estudios poblacionales están descritas en Islandia, con un 0,6% para el alelo mutado 999de15 en BRCA2 y en los judíos Ashkenazi, con un 1,09% y un 0,13% para las

mutaciones 185delAG y 5382insC en BRCA1, y sobre un 1,52% para la mutación 6174delT en BRCA2¹⁹⁻²¹. A pesar de lo comentado anteriormente, las mutaciones en los genes BRCA son muy raras en la mayoría de las poblaciones, estimándose, tras combinar frecuencias poblacionales, en torno al 0.3%, lo que explica entre el 5 y el 10% de todos los casos de cánceres de mama en la población general^{1-4,22}.

Los resultados sobre la penetrancia de los genes supresores de tumores BRCA1 y 2, es decir, la capacidad de expresión fenotípica de los mismos a lo largo de la vida, muestran un rango muy amplio en los estudios que tratan este tema^{23,24}. Algunas de las razones que pueden explicar dichos resultados son las diferencias en la población donde se lleva a cabo el estudio; en términos de procedencia geográfica y en el método utilizado en cuanto a los criterios de inclusión de los participantes; número y sexo de miembros de una familia afectados, tipo de tumor que hayan padecido y la edad al diagnóstico de dichos tumores^{1,25}. Este hecho implica un cierto grado de imprecisión en la estimación del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de dicha mutación. Según un metanálisis que incluye 22 estudios de 12 países diferentes, el riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer esta enfermedad es del 65% (IC 95%: 44-78%) en BRCA1 y del 45% (31-56%) en BRCA 2²⁶. Además de las mutaciones en estos genes, la agregación de casos en una familia puede estar relacionada con la exposición a factores ambientales, estilos de vida, otras mutaciones genéticas no identificadas o alguna combinación de todos estos factores^{1,2}.

Existe un amplio consenso en que los cánceres de mama relacionados con mutación BRCA1 presentan unas condiciones clínicas, histopatológicas y moleculares sugerentes de fenotipo agresivo. Muchos estudios clínicos coinciden en que el pronóstico de este tipo de cánceres es peor que los cánceres esporádicos, especialmente en aquellas mujeres que no reciben quimioterapia^{2,27,28}. Los estudios sobre el pronóstico de los cánceres de mama asociados a mutaciones BRCA 2 no muestran diferencias sustanciales en comparación con el cáncer de mama esporádico²⁹.

En los últimos años se han dedicado grandes esfuerzos a detectar a mujeres con riesgo elevado de padecer cáncer de mama y a desarrollar intervenciones preventivas con la intención de disminuir la incidencia y la morbi-mortalidad por este cáncer.

Actualmente, la determinación de BRCA 1 y 2 está al alcance de muchos profesionales sanitarios; concretamente en España se realiza al menos en 92 laboratorios³⁰. Sin embargo, dada la baja prevalencia de la mutación en la población general, los conflictos éticos, las implicaciones psicológicas en el caso índice y en su familia y los costes que supone conocer y afrontar el resultado de esta prueba genética, la aplicación del mismo a la población general está fuera de debate. Sólo parece razonable ofrecer la prueba genética a mujeres con un riesgo incrementado de padecer esta enfermedad¹. Para la selección clínica de familias de riesgo se utilizan Guías de Consenso desarrolladas por paneles de expertos u otro tipo de herramientas como los modelos empíricos o mendelianos que estiman la probabilidad de ser portador de una mutación. Entre ellos destaca el programa BRCAPRO que incorpora datos sobre la prevalencia de mutaciones y la penetrancia del gen basados en revisiones sistemáticas de la literatura^{3,31,32}. Dentro de una familia de riesgo es importante seleccionar bien el probando o caso índice (persona clínicamente afectada

de una enfermedad supuestamente genética) ya que algunos miembros de la familia pueden no ser portadores de la mutación y un resultado negativo podría llevar a conclusiones erróneas. Tampoco hay que olvidar que en familias con un síndrome de cáncer hereditario pueden presentarse casos de cáncer esporádicos dada la alta frecuencia del cáncer de mama entre las mujeres¹⁻³.

Para identificar las variantes genéticas, se hace inicialmente un *pre-screening* a través de métodos basados en análisis, bien de ADN: *Single strand conformation polymorphism (SSCP)*, sólo o combinado con *heteroduplex analysis (SSCP/HA)*, *Conformation sensitive gel electrophoresis (CSGE)*, *Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE)*, *Fluorescent assisted missense analysis (FAMA)* y *Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC)*; o de ARN: *Protein truncation test (PTT)* y *Allele-specific oligonucleotides (ASO)*¹.

Las distintas técnicas presentan notables diferencias en inversión inicial, equipamiento, coste por muestra analizada, capacidad de procesamiento (muestras/día) y sensibilidad. Entre todas ellas, la DGCE, CSGE y DHPLC, tienen sensibilidades similares y cercanas al 100%³. Todas las mutaciones detectadas por cualquiera de estos métodos deben ser confirmadas y caracterizadas posteriormente mediante la secuenciación directa de ese fragmento del gen. Incluso en aquellos casos en que la prueba genética es positiva, no existe ningún método para determinar qué porcentaje desarrollará con seguridad la enfermedad.

Para aquellas mujeres con riesgo de ser portadoras de una mutación genética que solicitan consejo genético, no tienen acceso a la prueba genética, eligen no someterse a dicha prueba o aparece un resultado indeterminado o negativo en la misma, existen unos modelos matemáticos para estimar el riesgo individual de cáncer de mama a lo largo de la vida. Cada modelo, basados principalmente en antecedentes familiares y algunos datos personales, sólo es apropiado para aquellas pacientes cuyas características individuales e historia familiar sean similares a la de la población de estudio en la que está basado dicho modelo². Dos de ellos, el de Claus³³ y el de Gail³⁴, son ampliamente utilizados.

En cuanto a las estrategias de intervención desarrolladas para las mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama, existen varias opciones:

- **Vigilancia regular.** La Sociedad Española de Oncología Médica recomienda autoexploración mensual desde los 18 años, exploración clínica cada 6 meses y pruebas de imagen anuales —mamografía y/o resonancia nuclear magnética— a partir de los 25-35 años. Independientemente de la edad, la vigilancia de las personas con riesgo puede comenzar 5-10 años antes del caso más joven visto en la familia³. Actualmente se están probando nuevas técnicas de imagen³⁵ y se compara la sensibilidad de las ya existentes, solas o asociadas entre si, para mejorar la detección precoz de los cánceres de mama en esta población, con el menor riesgo añadido³⁶.
- **Quimioprevención.** Fármacos como los Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos (MOSERE) —Tamoxifeno, Raloxifeno— y los inhibidores de la aromatasa son utilizados para la prevención del cáncer de mama en mujeres BRCA. Hoy en día, dada la distinta proporción de tumores con receptores de

estrógenos positivos según el tipo de mutación y los efectos secundarios provocados por dichos fármacos, existen opiniones contradictorias en cuanto a la efectividad de estos tratamientos para tal fin^{1,3,37}.

- *Cirugía profiláctica*. Mastectomía bilateral y/o la ooforectomía bilateral^{1-3,22} (MBP y OBP, respectivamente)

Este estudio se centrará en la cirugía profiláctica por las implicaciones que tiene la utilización de una práctica tan agresiva como medida preventiva. El término cirugía profiláctica se utiliza para cualquier acto quirúrgico en sujetos sanos con el fin de prevenir o, por lo menos, reducir el riesgo de desarrollar una lesión maligna, bien en el tejido extirpado o en otra zona anatómica relacionada con el mismo.

La MBP pretende eliminar la máxima cantidad de tejido mamario susceptible de desarrollar una lesión maligna. En la actualidad, suelen realizarse mastectomías totales, técnica que extrae la mama completa incluido el complejo areola-pezones. Puede llamar la atención que en el tratamiento del cáncer de mama y ante resultados similares en términos de salud, se opta por la tumorectomía para disminuir el efecto negativo en la imagen corporal de la mujer, mientras que en la prevención de la enfermedad se utiliza la amputación de la mama³⁸.

El objetivo de la OBP y de la salpingo-ooforectomía es disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas al eliminar el estímulo de las hormonas ováricas sobre el tejido mamario. Con esta cirugía se pretende, además, evitar la aparición de lesiones malignas en los ovarios y en las trompas de Falopio³⁹. Estos tumores también están vinculados a mutaciones BRCA, con un riesgo acumulado a lo largo de la vida para el cáncer de ovario de 39% (18% - 54%) asociado a BRCA1 y 11% (2.4% - 19%) asociado a BRCA2²⁶.

Una consecuencia negativa de esta última técnica en mujeres jóvenes es la menopausia prematura asociada a un incremento de riesgo de osteoporosis y otros síntomas que pueden afectar a su calidad de vida. Entre las opciones que existen para reducir el impacto en salud derivado del déficit de estrógenos desde edades tempranas se encuentran los tratamientos hormonales, tampoco exentos de efectos secundarios^{40,41}.

Un aspecto importante a tener en cuenta es la falsa sensación de seguridad que experimentan quienes se someten a cualquiera de las estrategias quirúrgicas con fines preventivos^{4,52}. Ni la mastectomía extrae todo el tejido mamario susceptible de desarrollar una lesión maligna^{42,48}, ni la ooforectomía elimina por completo el riesgo de cáncer en la mama ni en los tejidos con origen embrionario en el epitelio celómico —mucosa tubárica, peritoneo, etc.^{43,44,52,53}—. En las mujeres BRCA positivas, aun sometiéndose a cualquiera de estas intervenciones, persiste el riesgo de desarrollar cáncer en otras localizaciones (también relacionados con esta mutación), tales como estómago, páncreas, colon, etc^{1,2,3}. El incremento de incidencia de otro tipo de tumores en mujeres BRCA respecto a la población general varía en los diferentes trabajos debido a los subgrupos poblacionales estudiados⁴⁵.

A pesar de lo comentado anteriormente, si cualquiera de estos procedimientos quirúrgicos demuestra ser efectivo en la reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer de mama y en la tranquilidad psicológica de las mujeres con susceptibilidad genética, es importante valorar los

beneficios obtenidos frente a los riesgos implícitos que supone someterse a una intervención quirúrgica, la invasión del procedimiento en sí, la morbilidad física y psíquica secundarias a la operación así como la afectación en la calidad de vida de dichas mujeres.

JUSTIFICACIÓN DEL INFORME Y OBJETIVO

La decisión de incorporar una nueva prueba genética a la cartera de servicios de un sistema sanitario público, evaluada y comprobada su validez y utilidad clínica, no sólo necesita la seguridad de que las condiciones para su realización en la práctica sean óptimas, sino que también es necesario garantizar una intervención efectiva y un seguimiento posterior a los pacientes y a sus familiares⁴⁶. Hace ya algunos años que se han desarrollado estrategias de intervención quirúrgica con fines preventivos, dirigidas a mujeres con alto riesgo de cáncer de mama hereditario (valorado por pruebas genéticas o índices de riesgo). La efectividad de estas intervenciones viene avalada por escasos estudios, realizados en poblaciones heterogéneas (mujeres con y sin mutación conocida, riesgo calculado por diversos índices, etc.), y a los que se ha criticado por sus problemas metodológicos⁴⁷. Dada la naturaleza drástica e irreversible de las mastectomías y las ooforectomías profilácticas, y el previsible incremento de su uso en la medida que se generalice la utilización de pruebas para detectar mutaciones genéticas BRCA, parece razonable la idea de valorar la efectividad de estas técnicas quirúrgicas analizando la calidad metodológica de los estudios que las emplean como medidas preventivas en esta población de mujeres.

Con el fin de conocer la situación actual sobre el tema, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica preliminar enfocada a localizar revisiones sistemáticas. Se recuperó una revisión de la Colaboración Cochrane³⁸ sobre mastectomía profiláctica que abarca hasta septiembre de 2002 y, aunque selecciona estudios con poblaciones muy heterogéneas en cuanto a riesgo de padecer cáncer de mama, también incluye artículos sobre mujeres BRCA, por lo que se tomó como punto de partida y se decidió actualizar la búsqueda sobre esta técnica quirúrgica. En la búsqueda preliminar no se encontró una revisión de características similares sobre ooforectomía profiláctica.

El estudio que se propone, plantea la realización de una revisión sistemática de la literatura sobre MBP y OBP practicada en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2 y sin antecedentes personales de esta enfermedad. Incorporando, como un aspecto fundamental de la revisión, la evaluación de la calidad metodológica de cada artículo seleccionado, pretendiendo dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: **¿Es la cirugía preventiva más efectiva en términos de disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama y por todas las causas que cualquier otra estrategia de intervención?**

Esta pregunta se concreta en los siguientes objetivos:

1. Comparar la mortalidad por cualquier causa y por cáncer de mama en mujeres sometidas a MBP frente a las no sometidas a cirugía.
2. Comparar la mortalidad por cualquier causa y por cáncer de mama en mujeres sometidas a OBP frente a las no sometidas a cirugía.

3. Determinar si la MBP reduce la incidencia de cáncer de mama frente a estrategias no quirúrgicas.
4. Determinar si la OBP reduce la incidencia de cáncer de mama frente a estrategias no quirúrgicas.

Un objetivo secundario es describir otro tipo de resultados en salud (incidencia y mortalidad por otros cánceres, morbilidad física y psíquica, calidad de vida, etc.) asociados a la cirugía profiláctica en los estudios que se incluyan en la revisión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se han llevado a cabo búsquedas bibliográficas independientes para cada una de las técnicas quirúrgicas empleadas como estrategias preventivas en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA 1 ó 2.

MBP

Se toma como punto de partida los estudios que incluyen poblaciones de mujeres con mutaciones BRCA y sin antecedentes personales de cáncer de mama localizados en la revisión de la Colaboración Cochrane³⁸ sobre mastectomía profiláctica y que abarca hasta septiembre de 2002. La estrategia que se describe a continuación está adaptada a cada base de datos bibliográfica (MEDLINE y EMBASE) y en ellas se utilizan las palabras claves empleadas en la revisión Cochrane más otros términos de texto libre relacionados con el tema y que fueron identificados en la búsqueda bibliográfica preliminar. La estrategia de búsqueda se planteó con el objetivo de conseguir una alta sensibilidad. Se revisaron artículos publicados hasta mayo de 2005.

Estrategia de búsqueda:

MEDLINE (de 2001 hasta mayo 2005)

#1 brca*

#2 #1 in ti

#3 "BRCA1-Protein" / all SUBHEADINGS

#4 "Genes-BRCA1" / all SUBHEADINGS

#5 "BRCA2-Protein" / all SUBHEADINGS

#6 "Genes-BRCA2" / all SUBHEADINGS

#7 #3 or #4 or #5 or #6

#8 #2 or #7

#9 (Female and Humans) in tg

#10 #8 and #9

#11 "Breast cancer prevention"

#12 "Breast-Neoplasms" / prevention-and-control

#13 (preventive or prophylactic) near3 (mastectomy or surg*)

#14 Ovarian not breast

#15 #11 or #12 or #13

#16 #15 not #14

#17 #16 and #10

EMBASE desde 2002 hasta marzo 2005

#1 Brca* in ti

#2 "oncogene-" / all SUBHEADINGS

#3 "BRCA1-protein" / all SUBHEADINGS

#4 "BRCA2-protein" / all SUBHEADINGS

#5 #2 or #3 or #4

#6 Female in der

#7 #1 or #5

#8 #7 and #6

#9 explode "breast-cancer" / prevention

#10 (preventive or prophylactic) near3 (mastectomy or surg*)

#11 Ovarian not breast

#12 #9 or #10

#13 #12 not #11

#14 #8 and #13

OBP / salpingo-ooforectomía

En este caso no se parte de una revisión previa y la estrategia que se describe a continuación abarca un período amplio con el fin de obtener una alta sensibilidad en cuanto a los resultados de la búsqueda sobre estas técnicas quirúrgicas. Se utilizan descriptores propios de cada base de datos y otros términos en texto libre relacionados con el tema que fueron identificados en una búsqueda bibliográfica preliminar. Se revisaron artículos publicados hasta mayo de 2005.

Estrategia de búsqueda:

MEDLINE desde 1999 hasta mayo 2005

#1 brca*

#2 #1 in ti

#3 "Genes-BRCA1" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME

#4 "BRCA1-Protein" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME

#5 "BRCA2-Protein" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME

#6 "Genes-BRCA2" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME

#7 #3 or #4 or #5 or #6

#8 #2 or #7

- #9 (Female and Humans) in tg
- #10 #8 and #9
- #11 "Breast cancer prevention"
- #12 "Breast-Neoplasms" / prevention-and-control
- #13 (Preventive or prophylactic) near3 (oophorectomy or salping* or ovariectomy or surg*)
- #14 Ovarian not breast
- #15 #11 or #12 or #13
- #16 #15 not #14
- #17 #16 and #10

EMBASE desde 1974 hasta marzo 2005

- #1 brca* in ti
- #2 explode "oncogene-" / all SUBHEADINGS
- #3 "BRCA1-protein" / all SUBHEADINGS
- #4 "BRCA2-protein" / all SUBHEADINGS
- #5 #2 or #3 or #4
- #6 Female in der
- #7 #1 or #5
- #8 #7 and #6
- #9 "breast-cancer" / prevention
- #10 (preventive or prophylactic) near3 (oophorectomy or salping* or ovariectomy or surg*)
- #11 Ovarian not breast
- #12 #9 or #10
- #13 #12 not #11
- #14 #8 and #13

En la búsqueda se utilizaron otras fuentes de bibliografía: Tripdatabase, Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews* y *Controlled Trials Register*), Bandolier, WOK (*Web of Knowledge*), Informes de evaluación de agencias pertenecientes a la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA). En ellas, la estrategia de búsqueda se llevó a cabo en texto libre empleando los siguientes términos:

- Para mastectomía: "BRCA", "prophylactic mastectomy", "preventive mastectomy" "breast cancer prevention".
- Para ooforectomía/salpingo-ooforectomía: "BRCA", "prophylactic oophorectomy", "prophylactic salpingo-oophorectomy" "preventive oophorectomy", "preventive salpingo-oophorectomy", "breast cancer prevention".

También se ha realizado una búsqueda libre en Internet, aplicando una estrategia similar a la descrita anteriormente pero utilizando, además, los mismos términos en español.

Por último, se han consultado las páginas Web de organizaciones importantes relacionadas con el tema (Anexo I) y las listas de referencia de los artículos seleccionados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Se han incluido estudios sin límite de idioma. Los criterios de inclusión se articulan sobre 5 ejes:

- **Diseño:** cualquier diseño que comprenda un grupo control; es decir: ensayo controlado aleatorio, estudio de cohorte (prospectivo o retrospectivo) o estudio de casos y controles.
- **Población:** las participantes tienen que ser mujeres portadoras de mutaciones en BRCA 1 ó 2 y sin antecedentes personales de cáncer de mama.
- **Intervención:** todos los tipos de mastectomías realizadas con el objetivo de prevenir o reducir el riesgo de cáncer de mama (mastectomía subcutánea, total o simple, mastectomía radical modificada y mastectomía radical) así como ooforectomías o salpingo-ooforectomías (por laparotomía o por vía laparoscópica) realizadas con el mismo fin.
- **Estrategia de comparación:** cualquiera distinta a la cirugía (distintos tipos de vigilancia con cualquier técnica de imagen y cualquier periodicidad, quimiopprofilaxis u otras).
- **Resultados estudiados:** que incluyan incidencia de cáncer de mama y/o mortalidad por cáncer de mama y/o mortalidad por todas las causas.

RESULTADO DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Solamente se han encontrado artículos que comparan la incidencia de cáncer de mama entre un grupo de mujeres que optan por someterse a una técnica quirúrgica con fines preventivos frente a otro grupo que elige realizarse revisiones periódicas (vigilancia).

Revisión de la Colaboración Cochrane sobre mastectomía: según las condiciones establecidas para esta revisión, se recuperan 3 artículos para su lectura a texto completo (Hartmann 99, Hartmann 01, Meijers 01)⁴⁸⁻⁵⁰. De todos ellos, sólo uno cumplía los criterios de inclusión formulados para este trabajo (Meijers 01).

MEDLINE y EMBASE:

a.- Resultado de la búsqueda:

En la Tabla 1 se resume el número de artículos obtenido con la estrategia de búsqueda comentada en el apartado anterior.

MEDLINE		EMBASE		TOTAL		RECuento GLOBAL
MBP	OBP	MBP	OBP	MBP	OBP	
181	279	41	66	222	345	567

b.- Selección de artículos:

Una vez eliminados los artículos duplicados de la búsqueda en las distintas bases de datos para cada estrategia evaluada, se ha realizado una selección en dos etapas: una primera, a partir de los resúmenes de los artículos y otra, a partir de artículos completos recuperados. En la primera etapa se excluyeron aquellos estudios donde en el resumen quedaba muy claro que no cumplían los criterios de inclusión. En todos los casos de duda, se recuperaron los artículos completos para poder valorar el cumplimiento o no de los mismos.

La Tabla 2 resume el número de artículos en cada fase de selección. Se detectaron 24 duplicados en la búsqueda de MBP) y 29 en la de OBP. La combinación de los resultados de la búsqueda entre MBP y OBP detectó 190 duplicados y redujo a 324 el número total de artículos a revisar. La mayor parte de estos artículos se desestimó por no ser trabajos originales (artículos de opinión, editoriales, cartas, revisiones, etc), ser estudios en poblaciones de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama pero sin prueba genética realizada, ser estudios en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, no tener un grupo control o simplemente porque el tema principal del trabajo no respondía a la pregunta de investigación (Anexo II). Finalmente quedaron 7 artículos sobre MBP y 4 sobre OBP. Tras la lectura a texto completo de estos 11 artículos, sólo 4 cumplieron los criterios de inclusión establecidos para esta revisión⁵⁰⁻⁵³.

	Total encontrados	Total sin duplicados	Selección por resumen	Selección sobre artículos completos
MBP	222	198	7	2*
OBP	345	316	4	2**
TOTAL	567	514	11	4
Tras excluir 190 duplicados al combinar búsquedas en MEDLINE y EMBASE	324		11	4
*Meijers 01, PROSE 04				
**Rebbeck 99, Rebbeck 02				

Los motivos de exclusión de los artículos revisados a texto completo se describen en la Tabla 3.

Tabla 3: Motivo de exclusión de los artículos seleccionados por título y resumen		
Estrategia	Artículo	Motivo de exclusión
Mastectomía ^{48,49,54-56}	Hartmann 99 (incluye dos estudios)	Participantes: mujeres con moderado o alto riesgo para el cáncer de mama según su Hª familiar, sin prueba BRCA. Comparabilidad de los resultados obtenidos en la cohorte estudiada con estimaciones basadas en modelos estadísticos (no hubo grupo control real) -sólo en uno de los estudios-.
	Hartmann 01	Comparabilidad de los resultados obtenidos en la cohorte estudiada con estimaciones basadas en modelos estadísticos (no hubo grupo control real).
	Geiger 05	Participantes: Mujeres de alto riesgo para el cáncer de mama por su Hª familiar, antecedentes personales de hiperplasia atípica o ≥ 1 biopsia de mama con hallazgos benignos. Sin prueba BRCA.
	Grann 02	Análisis de decisión clínica basado en los resultados de otros estudios.
	Scheuer 02	Del grupo sometido a una intervención quirúrgica -MBP u OBP-, sólo se ofrecen datos sobre el número y el tipo de cánceres detectados en las piezas quirúrgicas.
Ooforectomía ^{57,58}	Kauff 02	Los antecedentes personales de cáncer de mama no son criterio de exclusión (a 114 de las 170 participantes en el estudio le había diagnosticado un cáncer de mama previo)
	Van Roosmalen 02	Análisis de decisión clínica basado en los resultados de otros estudios.

Revisión en las páginas Web de organizaciones relacionadas con el tema:

En la página Web de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC)^a se localizó un estudio internacional de cohortes en portadoras de mutaciones BRCA 1/2. Se han obtenido datos acerca del diseño del estudio, sin embargo no se han encontrado publicaciones sobre los resultados obtenidos.

Búsqueda en Internet:

Se localizaron dos ensayos clínicos en mujeres de alto riesgo para cáncer de mama: *International Breast Cancer Intervention Study I* y II (IBIS-I, IBIS-II). Se descartaron para esta revisión porque investigan la efectividad de fármacos, tamoxifeno en IBIS-I y anastrozol en IBIS-II para la prevención del cáncer de mama en mujeres que tienen un riesgo elevado de desarrollar esta enfermedad, sin comparar con opciones quirúrgicas.

También se encontró la página web de uno de los estudios

^a <http://www-gcp.iarc.fr/ibccs/>

seleccionados para la revisión. De ella se extrajeron datos para completar la información aportada en el artículo, con objeto de utilizarlos en la evaluación de la calidad metodológica (PROSE 04). Se han recopilado datos acerca del diseño del mismo^b.

Revisión secundaria^c:

Se localizaron varios estudios interesantes sobre MBP y OBP:

MBP: (Pennisi 89⁴², Woods 86⁵⁹)

OBP: (Struewing 95⁴³, Parazzini 97⁶⁰, Schairer 97⁶¹)

Todos ellos fueron excluidos, debido a que las mujeres incluidas no estaban genotipadas.

La búsqueda descrita anteriormente ha aportado información relevante sobre el tema que se trata en esta revisión. Muchos artículos, aunque no han sido seleccionados por no cumplir los criterios de inclusión establecidos para este trabajo, se han utilizado en la introducción y en la discusión de este informe.

EVALUACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

La evaluación crítica de los estudios seleccionados se llevó a cabo mediante una lista de criterios diseñada en base a las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP)⁶² y de la *Reader's Guide to Critical Appraisal*⁶³⁻⁶⁵ para estudios de cohortes (Anexo III). En esta lista se recogen variables importantes a tener en cuenta para valorar la selección de la población de estudio y la comparabilidad de los grupos. Todas las variables fueron identificadas en la literatura por estar relacionadas directa o indirectamente con un incremento de riesgo de cáncer de mama, bien en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 o en aquellas sin riesgo genético conocido.

Para cada variable seleccionada se extrajo de los artículos la siguiente información:

- Si se usa como criterio de selección de la población o no.
- En los casos en que no se use como criterio de selección: si se da información sobre la variable en la población de estudio.
- Si los grupos intervención y control son comparables en la distribución de la variable.
- Si se hace algún tipo de análisis estadístico para controlar la variable como factor de confusión o modificador de efecto (multivariante o estratificado).

^b <http://www.cceb.upenn.edu/prose/faq.html>

^c Artículos hallados en la lista de referencias bibliográficas de otros artículos seleccionados para la revisión.

SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Se ha realizado una síntesis cualitativa de los resultados. En el caso de la MBP no se consideró adecuada la síntesis cuantitativa debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas en los tres grupos de mujeres de los dos artículos encontrados (con y sin ooforectomía previa, con y sin parentesco entre ellas, etc.). En la OBP se descartó el metaanálisis porque los dos artículos hallados correspondían al mismo estudio.

Para resumir la información sobre la calidad de los estudios se ha diseñado una tabla resumen en la que se indica el número de variables utilizadas del total de criterios que se describen en la lista del Anexo III para la selección de la población, la comparabilidad de los grupos y el control de posibles variables de confusión.

La información sobre resultados se sintetiza en una tabla. En el texto se matizan los resultados de los estudios en base a la calidad metodológica de los mismos.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Sólo 4 artículos fueron incluidos para esta revisión. Dos de ellos evalúan la MBP (**Meijers 01, PROSE 04**), sobre un total de 133 mujeres sometidas a la intervención y 170 en los grupos control. Otros dos artículos, procedentes de un mismo estudio global, evalúan la OBP (**Rebbeck 99, Rebbeck 02**), sobre un total de 99 mujeres intervenidas y 142 que deciden continuar con vigilancia.

Excepto el estudio de Meijers et al., el resto de los trabajos tienen en común, al menos, una parte de las bases de datos de donde se seleccionaron las participantes para sus estudios. En uno de ellos (Rebbeck 99), la información fue obtenida de los registros de mujeres con mutaciones BRCA 1 de cinco centros universitarios y oncológicos de Norteamérica y se centró en los resultados de la ooforectomía. En otro, se añadieron al estudio anterior las mujeres con BRCA 2 localizadas en los registros de esos mismos centros americanos y mujeres con cualquiera de las dos mutaciones en otros seis centros de características similares ubicados en Europa (Rebbeck 02). Este estudio también se centró en los resultados de la ooforectomía y realizaba dos análisis, de los cuales sólo uno se ha incluido en esta revisión. El otro análisis se desestimó debido a que no excluía a las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama y el resultado evaluado era incidencia de cáncer de ovario.

En el estudio PROSE se realizaron 4 análisis sobre MBP (PROSE 04). En dos de ellos, de carácter retrospectivo (análisis 1 y 2), se partió de los registros de mujeres, también con mutación BRCA 1 ó 2, de los mismos centros que los trabajos de Rebbeck et al. (Rebeck 99, Rebbeck 02). Estos dos análisis no se han considerado en esta revisión debido a que no usaban como criterio de exclusión el tener antecedentes personales de cáncer de mama. Los otros dos análisis (análisis 3 y 4) eran de carácter prospectivo y sí han sido incluidos para la revisión sobre mastectomía. El análisis 4 corresponde a un subgrupo de la muestra analizada en el 3, al excluir a las mujeres que habían tenido una ooforectomía previa.

Resumiendo, de los 4 estudios incluidos, dos se analizaron en su totalidad (Meijers 01; Rebbeck 99) y otros dos sólo de manera parcial (Rebbeck 02; PROSE 04).

DISEÑO DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

El diseño de los artículos seleccionados no fue en ningún caso el de ensayo clínico controlado. Los 4 artículos incluidos en la revisión corresponden a estudios de cohortes, 1 ambispectivo (Meijers 01), 1 prospectivo (PROSE 04) y 2 retrospectivos (Rebbeck 99 y Rebbeck 02). En todos los trabajos se siguió a una cohorte sometida a una intervención preventiva durante un período de tiempo (grupo intervención, GI) y se compararon los resultados obtenidos en cuanto a incidencia de cáncer de

mama y, en un caso, también en cuanto a mortalidad por esta enfermedad, con un grupo control (GC) que se sometió a vigilancia periódica.

SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE LOS ESTUDIOS

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS GRUPOS DE COMPARACIÓN

Ningún trabajo aporta datos sobre el tipo de información que se ofreció a las mujeres antes de optar por cualquiera de las estrategias de intervención, los profesionales sanitarios encargados de dar esta información, ni los criterios de selección para ofrecer la realización de la prueba genética. Sólo en uno (Meijers 01) se comenta la existencia de un equipo multidisciplinario responsable del seguimiento de las mujeres de alto riesgo para cáncer de mama.

En la Tabla 4 se recoge información sobre una serie de características que se han considerado claves en relación a la pregunta de investigación:

1. Variables utilizadas como criterio de selección para la población de los estudios.
2. Tipo de información, si existe, sobre dichas variables en el GI.

Criterios de selección para el GI:

En todos los estudios seleccionados, el GI estaba compuesto por mujeres con mutación BRCA que optaron por someterse a una cirugía, mastectomía bilateral u ooforectomía bilateral, con fines preventivos. Los centros donde las participantes fueron captadas eran universitarios y especializados en cáncer, de Europa y Norteamérica.

En ninguno de los estudios se incluyeron explícitamente como criterios de inclusión los antecedentes familiares de cáncer genético o de mutación conocida, el año de nacimiento de las participantes, la pertenencia o no a una etnia con alta prevalencia de mutaciones BRCA, la nacionalidad de las mismas, los estilos de vida o la exposición a radiaciones.

Debido a que fueron criterios para incluir los estudios en la revisión, el estado de portadoras de mutaciones en los genes BRCA y la ausencia de cáncer de mama diagnosticado antes o durante la cirugía profiláctica fueron requisitos fundamentales en la selección de las mujeres en todos los trabajos.

Entre los antecedentes ginecológicos de las mujeres, el hecho de haber sido sometida a alguna cirugía preventiva diferente y anterior a aquella cuyo efecto sobre la incidencia y mortalidad del cáncer de mama se intentaba evaluar, fue considerada un criterio de exclusión en 3 de los 5 análisis (PROSE 04 —Análisis 4—, Rebbeck 99, Rebbeck 02). En los otros 2 trabajos, ambos sobre MBP (Meijers 01, PROSE 04 —Análisis 3—), más del 50% de las mujeres se habían sometido a una ooforectomía bilateral, principalmente con fines preventivos.

Los antecedentes personales de cáncer ginecológico fueron un criterio de exclusión en todos los trabajos, excepto en el de Meijers et al., donde 2 participantes habían sido diagnosticadas de cáncer de ovario. En este trabajo y en el estudio PROSE 04 se ha utilizado la edad como criterio de inclusión.

Criterios de selección para el GC:

En todos los estudios seleccionados, el grupo control estaba compuesto por mujeres con mutaciones BRCA que optaron por no someterse a una intervención quirúrgica, mastectomía bilateral u ooforectomía bilateral, con fines preventivos. Todas fueron captadas en los mismos centros de Europa y Norteamérica que las mujeres del grupo intervención.

Las participantes en este grupo fueron seleccionadas de manera diferente según el estudio y la intervención preventiva a evaluar:

a.- Estudios sobre MBP (Meijers 01, PROSE 04 —análisis 3 y 4—)

Meijers 01: Del total de mujeres estudiadas en una clínica oncológica por *cluster* familiar de cáncer de mama, ovario o ambos y registradas como portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, el GC estaba compuesto por aquellas que eligieron continuar con un régimen de vigilancia regular y no someterse a una MBP. La edad de inclusión al programa fue de 25 años, o más jóvenes si tenían familiares diagnosticados de cáncer de mama antes de los 30 y ninguna de ellas había sido diagnosticada de cáncer de mama al inicio del seguimiento.

PROSE 04 —Análisis 3 y 4—: Del total de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 y seguidas en 11 centros médicos de Europa y Norteamérica, las participantes del grupo control se seleccionaron por apareamiento a las del grupo intervención en cuatro variables: centro de seguimiento, mutación en el mismo gen BRCA, edad de nacimiento (con un margen de ± 5 años) y año de diagnóstico de la mutación BRCA. Ninguna de ellas había sido diagnosticada de cáncer de mama ni ovario y todas tenían las mamas y los ovarios —sólo en el análisis 4— intactos en la fecha en la que se practicó la MBP de la mujer del GI con la que se apareaban. En el artículo no se especifica el régimen de vigilancia al que estaban sometidas las mujeres que no optaron por una estrategia quirúrgica.

b.- Estudios sobre OBP (Rebbeck 99, Rebbeck 02)

En ambos trabajos retrospectivos, los grupos de comparación fueron seleccionados del mismo registro de mujeres con mutaciones BRCA que disponían los centros participantes. Las mujeres del GC se seleccionaron por apareamiento a las expuestas a cirugía en tres variables: centro de seguimiento, mutación en el mismo gen BRCA y edad de nacimiento (con un margen de ± 5 años). Ninguna de ellas había sido diagnosticada de cáncer de mama ni ovario y tenían las mamas y los ovarios intactos en la fecha en la que se practicaba la MBP de la mujer del GI con la que se apareaban. En ninguno de los artículos se especifica el

régimen de vigilancia al que estaban sometidas las mujeres que no optaron por una estrategia quirúrgica.

COMPARABILIDAD DE GRUPOS

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DE COMPARACIÓN (Tabla 5)

Dado que en esta revisión no se ha encontrado ningún estudio que utilice la asignación al azar como método para la formación de los grupos de comparación, se analizan las variables utilizadas para explorar la comparabilidad de los grupos al inicio del estudio, así como el control de las mismas en el análisis estadístico de los resultados.

En cuanto a la comparabilidad de los grupos cabe destacar:

- En ninguno de los estudios se aportan datos sobre los antecedentes familiares de cáncer genético ni de mutación conocida, la pertenencia o no a una etnia con alta prevalencia de mutaciones BRCA, la nacionalidad, los estilos de vida o la exposición a radiaciones.
- Existe información acerca de otras variables que nos permiten comparar uno y otro grupo:

a.- Estudios sobre MBP (Meijers 01, PROSE 04 —análisis 3 y 4—)

Meijers 01: los dos grupos (GI vs. GC) son comparables en los antecedentes personales oncológicos, el centro médico de seguimiento y el porcentaje de mujeres con cada tipo de mutación BRCA. Existen diferencias en cuanto a la edad de las mujeres al inicio del estudio (37,7 vs. 39,5) y en el porcentaje de OBP previa a la MBP (58% vs. 38%), siendo esta última diferencia estadísticamente significativa.

PROSE —análisis 3—: los dos grupos (GI vs. GC) son comparables en los antecedentes personales oncológicos, el año de nacimiento de las mujeres del estudio, el porcentaje de mujeres con cada tipo de mutación BRCA, la edad de las mujeres al inicio del estudio y el centro médico de seguimiento. Existen diferencias en cuanto al porcentaje de OBP previa a la MBP (50,8% vs. 35,5%), edad de la menarquía (13,2 vs. 12,7 años), el hecho de haber parido (85,7% vs. 71,6%) y el uso de terapia hormonal (64,7% vs. 13,1%), existiendo en estas tres últimas variables diferencias estadísticamente significativas.

PROSE —análisis 4—: Este análisis se lleva a cabo en un subgrupo de la muestra analizada en el análisis 3 al excluirse aquellas mujeres con OBP previa a la MBP (GI) o al inicio del seguimiento (GC). El patrón de comparabilidad entre ambos grupos es similar al del análisis anterior, pero al tener un tamaño muestral más pequeño, sólo se detectan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de la menarquía (13,4 vs. 12,5 años).

b.- Estudios sobre OBP (Rebbeck 99, Rebbeck 02)

Rebbeck 99: Los dos grupos (GI vs. GC) son comparables en cuanto a la edad de la menarquia, al porcentaje de mujeres que han parido, a la ausencia de cirugía profiláctica y de antecedentes personales oncológicos previos al inicio del estudio y a que el 100% de las participantes son portadoras de una mutación en el gen BRCA-1. Existen diferencias en el año de nacimiento de las mujeres seleccionadas (1945,4 vs. 1948,3), la edad al inicio del estudio (39,4 vs. 35,3) y en el uso de terapia hormonal (69% vs. 6%), siendo esta última diferencia estadísticamente significativa.

Rebbeck 02: Los dos grupos (GI vs. GC) son comparables en cuanto a la ausencia de cirugía profiláctica y de antecedentes personales oncológicos previos al inicio del estudio, la edad de nacimiento de las mujeres seleccionadas así como en el porcentaje de cada tipo de mutación BRCA. Difieren en el porcentaje de mujeres que han parido (87,9 vs. 85,2) y en el uso de hormonas exógenas: anticonceptivos orales (78,8% vs. 65,5%) y terapia hormonal (75,8% vs. 21,8%), siendo estas dos últimas diferencias estadísticamente significativas. En este trabajo también existen diferencias estadísticamente significativas con respecto al número de sujetos censurados (78,8% vs. 45,1%), sin embargo no se aportan datos desagregados sobre los motivos de censura.

OTROS ASPECTOS CLAVES EN LA COMPARABILIDAD DE LOS GRUPOS

La técnica empleada para la detección de las mutaciones podía ser diferente y específica de cada hospital participante en los estudios, pero finalmente los hallazgos fueron confirmados mediante secuenciación directa en la totalidad de los centros.

Establecido el número de participantes en cada grupo, la información sobre las pérdidas en el seguimiento solamente es aportada por un estudio (Meijers 01), donde 2 participantes del GC decidieron ser monitorizadas en otro hospital por razones prácticas. El estudio PROSE 04 —Análisis 3 y 4— no aporta datos en este sentido y los otros dos estudios presentan datos globales en los que se recoge que el 49% de los sujetos fueron seguidos al menos 5 años tras la fecha de la cirugía (Rebbeck 99) o que en el mismo período de tiempo fue seguido el 51.5% del total de mujeres del GI y el 49.3% de las del GC (Rebbeck 02). En ninguno de ellos se aportan más datos explicando las razones de este hecho.

Calidad de la información en la comparabilidad de los grupos

La información recopilada a través de entrevistas telefónicas o cuestionarios autoadministrados no siempre es completa. Falta información en algunas mujeres en variables como la paridad, edad de la menarquia, del primer hijo vivo, estado de la menopausia y sobre el uso de hormonas exógenas. En ninguno de los estudios se especifica el porcentaje de pérdidas de información por grupo ni las características de las personas de las que no se ha podido obtener.

De todos los estudios, sólo en uno (Meijers 01) se describe el esfuerzo, similar en ambos grupos, para la detección de nuevos cánceres de mama a través de autoexploraciones, exploraciones clínicas y técnicas de imagen, indicándose además el intervalo entre las mismas.

La información sobre el resultado esperado, es decir la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad por cáncer de mama o por todas las causas, se busca o se contrasta con fuentes objetivas (historias clínicas, informes anatomopatológicos, registros de cáncer o partes de quirófanos) en todos los trabajos.

Análisis estadístico de los resultados y control de las variables de confusión

En todos los estudios se llevó a cabo un análisis descriptivo usando los estadísticos habituales, frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y media y desviación típica para las cuantitativas, tanto para el GI como para el GC.

La relación existente entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes se exploró mediante diferentes tests (Chi Cuadrado, Fisher, t de Student, ANOVA, Wilcoxon), dependiendo de la naturaleza y de la normalidad o no en el comportamiento de las mismas. El modelo de Cox fue utilizado en todos los trabajos para analizar el efecto de la cirugía profiláctica en la incidencia de cáncer de mama.

Todos los trabajos, excepto Meijers et al., coincidieron en utilizar el método de estimación de varianza-covarianza de Lin y Wei para evitar el efecto de la no independencia de las observaciones (familiares incluidas en el mismo estudio).

Para disminuir el posible efecto confusor de algunas variables se realizaron análisis multivariantes. Sin embargo, la mayor parte de los estudios utilizó una única variable de ajuste, aún existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los GI y GC en el análisis bivalente en varias características. Así, en el estudio de Meijers se ajustó sólo por el estado de la menopausia (Meijers 01), en el análisis 3 del estudio PROSE por el tiempo de exposición a hormonas endógenas (PROSE 04) y en el de Rebbeck 99 por edad de la menarquia (Rebbeck 99). En este último trabajo además se estratificó por terapia hormonal, duración del seguimiento tras cirugía (5, 5-10, >10 años), paridad y cirugía antes de los 50 años.

Tabla 4. Criterios de selección e información sobre las características de las mujeres del GI en los estudios evaluados.							
VARIABLES	CRITERIOS DE SELECCIÓN1	CARACTERÍSTICA DE LA INFORMACIÓN APORTADA EN LOS ESTUDIOS					
		MASTECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA			OOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA		
		Meijers 01	PROSE 04 Análisis 3	PROSE 04 Análisis 4	Rebbeck 99	Rebbeck 02	
1.- Antecedentes familiares de cáncer genético	0/5	Mujeres monitorizadas por cluster familiar de cáncer de mama, ovario o ambos	ND ²	ND	ND	ND	ND
2.- Antecedentes familiares de mutación conocida	0/5	Todas las mujeres del estudio tenían parentesco, al menos con otra incluida en el mismo	ND	ND	El 59% de las mujeres tenían parentesco, al menos, con una persona de la muestra	El 59% de las mujeres tenían parentesco, al menos, con una persona de la muestra	
3.- A g n i t n e e c c e o d l e ó n g t i e c s o s	A.- Menarquia	0/5	ND	Edad : 13,2 años	Edad : 13,4 años	Edad : 12,6 años	ND
	B.- Paridad	0/5	ND	Paridad: 85,7% Nº Hijos: 2,4 Edad 1 ^{er} hijo: 27,2 años	Paridad: 88,9% Nº Hijos: 2,4 Edad 1 ^{er} hijo: 25,9 años	Paridad: 88,4% Nº Hijos: 2,5 Edad 1 ^{er} hijo: 25,1 años	Paridad: 87,9% Nº Hijos: 2,9
	C.- Menopausia	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
	D.- MBP_OBP³	3/5	OB premenopausia (57,8%): a, OBP: 53,9% b, OB Terapéutica: 3,9%	OBP: 50,8%	OBP: 0% = C.E. ⁴	MBP: 0% = C.E.	MBP: 0% = C.E.
	E.- Uso de hormonas exógenas alguna vez	0/5	ND	ACO: 88% THS: 64,7%	ACO: 88% THS: 58,3%	THS: 69%	ACO: 78,8% THS: 75,8%
	F.- Alteraciones en el tejido mamario	0/5	En las piezas de MBP se encontraron zonas de hiperplasia y atipia	ND	ND	ND	ND

Tabla 4. Criterios de selección e información sobre las características de las mujeres del GI en los estudios evaluados. Continuación

VARIABLES	CRITERIOS DE SELECCIÓN ¹	CARACTERÍSTICA DE LA INFORMACIÓN APORTADA EN LOS ESTUDIOS				
		MASTECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA			OOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA	
		Meijers 01	PROSE 04 Análisis 3	PROSE 04 Análisis 4	Rebeck 99	Rebeck 02
4.-Antecedentes personales oncológicos	5/5	C, Mama invasivo ⁵ : 0% = C.E. Cáncer ovario: 2,6%	Cáncer mama:0% = C.E. Cáncer ovario:0%= C.E.	Cáncer mama: 0% = C.E. Cáncer ovario: 0%= C.E.	Cáncer mama: 0% = C.E. Cáncer ovario: 0%= C.E.	Cáncer mama:0% = C.E. Cáncer ovario:0%= C.E.
5.- Año de nacimiento de las mujeres del estudio	0/5	ND	1958,5	1959,5	1945,4	No datos
6.-Mutación BRCA	5/5	100% mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 , Se especifican los tipos de mutación encontradas en las mujeres que desarrollaron Cáncer de Mama,	100% mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 sin especificar tipo de mutación, Las mujeres con mutaciones BRCA de significado incierto fueron excluidas del estudio,	100% mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 sin especificar tipo de mutación Las mujeres con mutaciones BRCA de significado incierto fueron excluidas del estudio,	100% mutaciones en el gen BRCA 1, Se especifican los tipos de mutación encontradas 0% BRCA 2 Las mujeres con mutaciones BRCA de significado incierto fueron excluidas del estudio,	100% mutaciones en los genes BRCA 1 ó 2 sin especificar tipo de mutación Las mujeres con mutaciones BRCA de significado incierto fueron excluidas del estudio,
7.-Las cohortes pertenecen a una etnia donde la mutación BRCA es muy prevalente	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
8.- Nacionalidad de las pacientes	0/5	Holanda	Norteamérica Europa	Norteamérica Europa	Norteamérica	Norteamérica Europa
9.- Estilos de vida	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
10.- Exposición a radiaciones	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
11.-Edad de las mujeres al inicio del estudio	3/5	25 años o más jóvenes si tenían familiares diagnosticados de cáncer de mama antes de los 30 Criterio de inclusión	Mayor de 21 años ⁶ Criterio de inclusión	Mayor de 21 años ⁶ Criterio de inclusión	Edad que se tenía en la fecha de la OBP= 39,4 años	Edad que se tenía en la fecha de la OBP=40,1 años

Tabla 4. Criterios de selección e información sobre las características de las mujeres del GI en los estudios evaluados. Continuación

VARIABLES	CRITERIOS DE SELECCIÓN ¹	CARACTERÍSTICA DE LA INFORMACIÓN APORTADA EN LOS ESTUDIOS				
		MASTECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA			OOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA	
		Meijers 01	PROSE 04 Análisis 3	PROSE 04 Análisis 4	Rebbeck 99	Rebbeck 02
12.-Centro/s médico/s de seguimiento	0/5	Daniel den Hoed Cancer Center (Holanda)	Creighton University, The Dana-Farber Cancer Institute, The Fox Chase Cancer Center, Georgetown University, University of Chicago, University of Pennsylvania, University of Utah, the Netherlands Cancer Institute, St. Mary's Hospital, Women's College Hospital, and Yale University	Creighton University, The Dana-Farber Cancer Institute, The Fox Chase Cancer Center, Georgetown University, University of Chicago, University of Pennsylvania, University of Utah, the Netherlands Cancer Institute, St. Mary's Hospital, Women's College Hospital, and Yale University	Creighton University, the Dana-Farber Cancer Institute, the Fox Chase Cancer Center, the University of Pennsylvania, and the University of Utah.	Creighton University, The Dana-Farber Cancer Institute, The Fox Chase Cancer Center, Georgetown University, University of Chicago, University of Pennsylvania, University of Utah, the Netherlands Cancer Institute, St. Mary's Hospital, Women's College Hospital, and Yale University
¹ Número de estudios que usan la variable como criterio de selección/número total de estudios ² ND: No se aportan datos en el texto ³ Cirugía Profiláctica previa y diferente a la intervención que se evalúa ⁴ C. E. = Criterio de Exclusión ⁵ Una mujer tuvo un Carcinoma lobular in situ. En este artículo se comenta que no se puede excluir la posibilidad de que pequeños tumores invasivos fueran pasados por alto en las piezas de las MBP. ⁶ Datos obtenidos de la página web del proyecto PROSE (http://www.cceb.upenn.edu/prose/fag.html)						

Tabla 5. Comparabilidad de los grupos participantes en cada estudio							
VARIABLES		CRITERIOS DE SELECCIÓN ¹	INFORMACIÓN GI vs. GC				
			MASTECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA			OOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA	
			Meijers 01	PROSE 04 Análisis 3	PROSE 04 Análisis 4	Rebbeck 99	Rebbeck 02 ⁶
1.-Antecedentes familiares de cáncer genético		0/5	ND ²	ND	ND	ND	ND
2.-Antecedentes familiares de mutación conocida		0/5	ND	ND	ND	ND	ND
3.- A g n i t n e e c c e o d l e ó n g t i e c s o s	A.- Menarquia	3/5	ND	Edad:13,2 vs. 12,7 años	Edad : 13,4 vs. 12,5 años	Edad : 12,6 vs. 12,6 años ³	ND
	B.- Paridad	4/5	ND	Paridad: 85,7% vs. 71,6% Nº Hijos: 2,4 vs. 2,1 Edad 1 ^{er} hijo vivo: 27,2 vs. 25,7 años	Paridad: 88,9% vs. 76,5% Nº Hijos: 2,4 vs. 2,1 Edad 1 ^{er} hijo vivo: 25,9 vs. 25,6 años	Paridad: 88,4% vs. 84,8% Nº Hijos: 2,5 vs. 2,0 Edad 1 ^{er} hijo vivo: 25,1 vs. 27,1 años	Paridad: 87,9% vs. 85,2% Nº Hijos: 2,9 vs. 2,7
	C.- Menopausia	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
	D.- MBP_OBP ⁴	5/5	Ooforectomía premenopausia 58% vs. 38%	OBP: 50,8% vs. 35,5%	OBP: 0% vs. 0%	MBP: 0% vs. 0%	MBP: 0% vs. 0%
	E.- Uso de hormonas exógenas alguna vez	4/5	ND	ACO: 88% vs. 86,9% THS: 64,7% vs. 13,1%	ACO: 88% vs. 88,7% THS: 58,3% vs. 43,1%	THS: 69% vs. 6%	ACO: 78,8% vs. 65,5% THS: 75,8% vs. 21,8%

Tabla 5. Comparabilidad de los grupos participantes en cada estudio						
VARIABLES	CRITERIOS DE SELECCIÓN ¹	INFORMACIÓN GI vs. GC				
		MASTECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA			OOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA	
		Meijers 01	PROSE 04 Análisis 3	PROSE 04 Análisis 4	Rebbeck 99	Rebbeck 02 ⁶
F.- Alteraciones en el tejido mamario	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
4.-Antecedentes personales oncológicos	5/5	C, Mama invasivo ⁵ :0% vs0% Cáncer ginecológico: 2,6% vs. 9,6%	Cáncer mama: 0% vs. 0% Cáncer ovario: 0% vs. 0%	Cáncer mama: 0% vs. 0% Cáncer ovario: 0% vs. 0%	Cáncer mama: 0% vs. 0% Cáncer ovario: 0% vs. 0%	Cáncer mama: 0% vs. 0% Cáncer ovario: 0% vs0%
5.- Año de nacimiento de las mujeres del estudio	4/5	ND	1958,5 vs. 1958,5	1959,5 vs. 1958,1	1945,4 vs. 1948,3	Se dispone de esta información pero no se aportan datos en el artículo
6.-Mutación BRCA	5/5	BRCA 1: 84% vs. 89% BRCA 2: 16% vs. 11% Las 26 mutaciones distintas 23 en BRCA 1 y 3 en BRCA 2, fueron distribuidas de forma similar en ambos grupos	BRCA 1:84,2% vs. 86,9% BRCA 2:15,8% vs. 13,1%	BRCA 1:71,4% vs. 84,1% BRCA 2:28,6% vs. 15,9%	El 100% de las mujeres del GI y del GC eran portadoras de mutaciones en BRCA 1	BRCA1:83,8% vs. 85,2% BRCA2:18,2% vs. 14,8%
7.-Las cohortes pertenecen a una etnia donde la mutación BRCA es muy prevalente	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
8.- Nacionalidad de las pacientes	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
9.- Estilos de vida	0/5	ND	ND	ND	ND	ND
10.- Exposición a radiaciones	0/5	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 5. Comparabilidad de los grupos participantes en cada estudio						
VARIABLES	CRITERIOS DE SELECCIÓN ¹	INFORMACIÓN GI vs. GC				
		MASTECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA			OOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA	
		Meijers 01	PROSE 04 Análisis 3	PROSE 04 Análisis 4	Rebbeck 99	Rebbeck 02 ⁶
11.-Edad de las mujeres al inicio del estudio	5/5	37,7 años (fecha MBP) vs. 39,5 años (fecha inicio vigilancia)	38,3 vs. 37,8 años	36,4 vs. 35,7 años	39,4 vs. 35,3 años	40,1 vs. 38,9 años
12.-Centro/s médico/s de seguimiento	5/5	Las pacientes del GI y del GC eran seguidas en el mismo hospital	Cada uno de los hospitales participantes seguía a un GI y a un GC con las mujeres captadas en dichos centros,	Cada uno de los hospitales participantes seguía a un GI y a un GC con las mujeres captadas en dichos centros,	Cada uno de los hospitales participantes seguía a un GI y a un GC con las mujeres captadas en dichos centros,	Cada uno de los hospitales participantes seguía a un GI y a un GC con las mujeres captadas en dichos centros,

* Datos subrayados: Diferencia estadísticamente significativa entre el GI y el GC ($p < 0.05$).

¹Número de estudios que usan la variable en la comparabilidad de los grupos/número total de estudios

²ND: No se aportan datos en el texto.

³Aunque los datos son similares, los autores comentan que en esta variable existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de comparación.

⁴Cirugía profiláctica previa y diferente a la que se evalúa.

⁵Una mujer con mutación BRCA tuvo un Carcinoma lobular in situ.

⁶En este trabajo hay diferencias estadísticamente significativas entre el GI y el GC con respecto al número de sujetos censurados (78.8% vs. 45.1%, $p < 0.001$). No se aporta información en cuanto al porcentaje de censurados por cáncer de ovario o carcinomatosis peritoneal, MBP, muerte, pérdidas en el seguimiento o último contacto en la clínica.

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES (Tabla 6)

Mortalidad por todas las causas

Ningún estudio de los 4 seleccionados aportó datos de mortalidad por todas las causas. Sólo uno de los cuatro (Meijers 01), aporta información sobre el fallecimiento de 3 mujeres por cáncer de ovario en el grupo que eligió vigilancia.

Mortalidad por cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA

En un estudio de cohortes ambispectivo (Meijers 01) y un período de seguimiento de tres años, murió a causa del cáncer de mama una mujer de entre las 63 que eligieron vigilancia y ninguna de entre 76 que se sometieron a la MBP. El resto de los estudios no aportaron datos de mortalidad por cáncer de mama.

Incidencia de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA

a.- Estudios sobre MBP (Meijers 01, PROSE 04 —Análisis 3 y 4—)

En un estudio de cohorte ambispectivo (Meijers 01) y en otro prospectivo que incluye dos análisis (PROSE —análisis 3 y 4—) se investigó la efectividad de la mastectomía bilateral profiláctica en cuanto a la incidencia del cáncer de mama.

Meijers 01 compara mujeres con BRCA 1 ó 2 positivas que eligen la MBP con aquellas que eligen una supervisión regular. Se detectaron 0 de 76 vs. 8 de 63 casos de cáncer de mama en los grupos de intervención y control respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.003$). Según este estudio, la MBP reduciría en un 100% el riesgo estimado de cáncer de mama en los tres primeros años de seguimiento.

PROSE 04 —Análisis 3 y 4— comparan mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 ó 2 que optan por MBP con otro grupo de mujeres apareadas con las primeras, que no se someten a la intervención. Los casos de cánceres detectados fueron:

- Análisis 3 (todas las mujeres): 0 de 57 (GI) vs. 24 de 107 (GC)
- Análisis 4 (mujeres sin ooforectomía previa): 0 de 28 (GI) vs. 19 de 69 (GC).

Según este estudio, la MBP reduciría en un 100% el riesgo estimado de cáncer de mama en los tres primeros años de seguimiento.

b.- Estudios sobre OBP (Rebbeck 99, Rebbeck 02)

En el estudio retrospectivo de Rebbeck se investigó la efectividad de la OBP en cuanto a la incidencia del cáncer de mama (Rebbeck 99; Rebbeck 02). En ninguna de las dos publicaciones se aportan datos de mortalidad por cáncer de mama ni por otras causas, a pesar que el período de seguimiento es en torno a 8 - 10 años.

En ambas publicaciones se comparan mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 (Rebbeck 99) o BRCA 1 ó 2 (Rebbeck 02) que optan por OBP con otro grupo de mujeres apareadas con las primeras, que no se someten a la intervención. El porcentaje de nuevos casos de cánceres de mama detectados en el grupo intervención fue de 23,3% tras más de 8 años de seguimiento en el primer artículo (Rebbeck 99) y de 21.2% tras más de 10 años de seguimiento en el segundo (Rebbeck 02), mientras que en el grupo control fue de 38% y 42% respectivamente. El riesgo relativo asociado a la ooforectomía fue de 0,53 (IC al 95%: 0,33-0,84) en el estudio con mujeres BRCA 1 (Rebbeck 99) y de 0.47 (IC al 95%: 0,29-0,77) en el estudio con mujeres BRCA 1 y 2 (Rebbeck 02).

Incidencia de otros cánceres en mujeres portadoras de mutaciones BRCA

La búsqueda de esta revisión no se ha orientado para localizar estudios sobre otros cánceres ligados a BRCA, sin embargo los artículos seleccionados muestran algunos datos al respecto.

En el estudio de Meijers 01 se especifican las razones de la ooforectomía bilateral entre las participantes al estudio. La razón fue terapéutica tras diagnóstico de cáncer en 8 de las 139 participantes, 7 de ovario y 1 de cérvix.

En el resto de los estudios, PROSE —Análisis 3 y 4—, Rebbeck 99 y Rebbeck 02 —análisis del grupo de mujeres en las que se investiga la incidencia de cáncer de mama— el diagnóstico de cáncer de ovario o cáncer peritoneal es uno de los motivos para finalizar el seguimiento de las participantes, sin embargo sólo se dan datos del total de mujeres censuradas, sin especificar las causas de censura.

Tabla 6. Resumen de los artículos incluidos											
Referencia	Diseño	Estrategia preventiva	Grupo Intervención (GI)		Grupo Comparación (GC)		Seguimiento		Nº Cáncer mama		Riesgo relativo (IC 95%)
			Tipo	Nº	Tipo	Nº	GI	GC	GI	GC	
Meijers 01	Ambispectivo	Mastectomía Bilateral Profiláctica (MBP)	BRCA 1 ó 2 No cáncer de mama invasivo.	76	BRCA 1 ó 2 No cáncer de mama.	63	2,9 ± 1,4 años (219 mujeres-año)	3,0 ± 1,5 años (190 mujeres-año) (318 mujeres-año)*	0	8 (12,6%) 1**	0 p=0,003***
PROSE 04 (Análisis 3)	Prospectivo		BRCA 1 ó 2 No cáncer mama ni ovario.	57	BRCA 1 ó 2 No cáncer de mama ni ovario y mamas intactas en la fecha en la que se practica la MBP a la mujer del GI con la que se aparea.	107	3,0 años	2,3 años	0	24 (22,4%)	0 p< 0,001
PROSE 04 (Análisis 4) Este análisis se lleva a cabo en un subgrupo de la muestra analizada en el análisis 3	Prospectivo		BRCA 1 ó 2 No cáncer de mama ni ovario. No OBP previa a la MBP .	28	BRCA 1 ó 2 No cáncer de mama ni ovario así como mamas y ovarios intactos en la fecha en la que se practica la MBP de la mujer del GI con la que se aparea.	69	2,9 años	2,9 años	0	19 (27,53%)	0 p< 0,001
Rebbeck 99	Retrospectivo	Ooforectomía Bilateral Profiláctica (OBP)	BRCA 1 No cáncer de mama ni ovario. No MBP ni ooforectomía unilateral previa a la OBP .	43	BRCA 1 No cáncer de mama ni ovario así como mamas y ovarios intactos en la fecha en la que se practica la OBP de la mujer del GI con la que se aparea.	79	9,6 años	8,1 años	10 (23,3%)	30 (38,0%)	0,53 (0,33-0,84)
Rebbeck 02	Retrospectivo		BRCA 1 ó 2 No cáncer de mama ni ovario. No MBP ni ooforectomía unilateral previa a la OBP .	99	BRCA 1 ó 2 No cáncer de mama ni ovario así como mamas y ovarios intactos en la fecha en la que se practica la OBP de la mujer del GI con la que se aparea.	142	10,7 años	11,9 años	21 (21,2%)	60 (42,3%)	0,47 (0,29-0,77)

SÍNTESIS SOBRE LA CALIDAD Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

La Tabla 7 resume el número de variables que se ha utilizado en cada estudio para la selección y comparabilidad de los grupos entre la lista de criterios que se ha utilizado para la evaluación de los trabajos (Anexo III). Asimismo, se resume la información sobre el uso de estas variables en el análisis estadístico que se lleva a cabo en cada estudio, con el fin de controlar un posible efecto de confusión. El total de variables analizadas es 17.

En todos los estudios hubo tres criterios de selección comunes a los grupos intervención y control: mujeres con mutación BRCA, sin antecedentes personales de cáncer de mama invasivo y centro sanitario de seguimiento. En consecuencia, en estos tres criterios los grupos fueron comparables. El único criterio de selección diferente entre GI y GC que puede deducirse en todos los casos es la voluntariedad individual en cuanto a someterse o no a la intervención quirúrgica preventiva evaluada.

Aunque hubo diferencias en varios criterios importantes entre los GI y GC de todos los estudios, apenas se tuvo en cuenta en el análisis estadístico, donde se ajusta por un único factor de confusión en el mejor de los casos.

Tabla 7.- Resumen de la calidad de los estudios						
CALIDAD DE LOS ESTUDIOS ¹		Meijers 01	PROSE 04		Rebbeck 99	Rebbeck 02
			Análisis 3	Análisis 4		
Criterios de selección para el GI y el GC	Comunes para GI y GC	4	5	6	5	5
	Diferentes entre el GI y el GC	1	1	1	1	1
Comparabilidad de los grupos	Comparables	Valores similares	3	5	5	4
		Valores diferentes ²	1	1	3	2
	No comparables = DES ³	1	3	1	1	1*
Control de posibles variables de confusión	Ajuste (análisis multivariante)	1	1	0	1	0
	Estratificación	0	0	0	4	0
Seguimiento	Pérdidas en el seguimiento	2 pérdidas en GC	No datos	No datos	50% no llega a 5 años	50% no llega a 5 años
	Tiempo de seguimiento en años (GI / GC)	2,9 / 3	3 / 2,3	2,9 / 2,9	9,6 / 8,1	10,7 / 12

¹ Los números en las celdillas se refieren al total de variables utilizadas entre las 17 exploradas en esta revisión.

² Aparentemente los valores de la variable son diferentes entre el GI y el GC pero no se alcanza significación estadística.

³ DES: Diferencias estadísticamente significativas.

* Además de la diferencia entre GI y GC en una de las variables exploradas, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de mujeres censuradas entre el GI y el GC.

Sólo el estudio de Meijers se da información explícita sobre las pérdidas en el seguimiento. En el estudio PROSE no se aportan datos al respecto y en los dos artículos sobre OBP la única información es el porcentaje de mujeres que tiene al menos 5 años de seguimiento, sin conocerse los motivos de censura.

En los estudios que evalúan la MBP, aunque no siempre se alcanza significación estadística, llama la atención las diferencias entre los grupos intervención y control en:

- El porcentaje de mujeres con ooforectomía previa (Meijers 01, PROSE 04-análisis 3), siendo mayor el porcentaje de mujeres con ooforectomía en el GI que en el GC.
- La edad de la menarquia, la paridad y el uso de terapia hormonal (PROSE 04, análisis 3 y 4); teniendo las mujeres del GI mayor edad a la menarquia, mayor paridad y mayor uso de terapia hormonal que las del grupo control.
- La edad al inicio del estudio (Meijers 01), siendo dos años menor la media de edad de las mujeres del GI que las del GC.
- El tipo de mutación BRCA (PROSE 04, análisis 4), siendo mayor el porcentaje de mujeres BRCA2 en el GI que en el GC.

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, a pesar de estas diferencias, sólo se ajusta por una variable en dos de los análisis y no se hace multivariante en otro.

En cuanto a los resultados obtenidos, sólo el estudio de Meijers et al aporta datos de mortalidad, con un fallecimiento por cáncer de mama y tres por cáncer de ovario entre el grupo de mujeres que eligieron vigilancia. Sobre la incidencia de cáncer de mama, los tres análisis (Meijers 01, PROSE —análisis 3 y 4—) mostraron una reducción del riesgo estimado de esta enfermedad entre las mujeres del grupo intervención de un 100% durante los tres primeros años de seguimiento. Sin embargo, dados los problemas de comparabilidad de los grupos (no corregidos en el análisis estadístico) y la falta de información sobre pérdidas en el seguimiento en el estudio de PROSE, no puede descartarse que parte del efecto encontrado se deba a la existencia de sesgos.

En los estudios que evalúan la OBP, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el uso de hormonas exógenas, siendo mayor el porcentaje de mujeres que usaron estas hormonas en el GI que en el GC (Rebbeck 99, Rebbeck 02). Además, el número de mujeres censuradas fue muy diferente entre ambos grupos, 76,7% en GI y 62,0% en el GC (Rebbeck 99) y 78,8% en GI y 45,1% en GC (Rebbeck 02), sin que se aporte información sobre las causas de censura. Por último, aunque no se documenta la significación estadística, también son diferentes las mujeres de los GI y GC en el año de nacimiento (Rebbeck 99) y la edad al inicio del estudio, siendo mayores las mujeres del GI (Rebbeck 99, Rebbeck 02). Al igual que pasaba en los estudios sobre la MBP, el control de variables de confusión en el análisis estadístico es mínimo.

En cuanto a los resultados obtenidos, ninguno de los dos artículos aporta datos de mortalidad. Sobre la incidencia de cáncer de mama, el riesgo relativo asociado a la ooforectomía fue de 0,43 (IC al 95%: 0,33-0,84) en el estudio con mujeres BRCA 1 (Rebbeck 99) y de 0,47 (IC al

95%: 0,29-0,77) en el estudio con mujeres BRCA 1 y 2 (Rebbeck 02). La retrospectividad de los estudios, los problemas de comparabilidad y las diferencias en el porcentaje de censuras entre los grupos, deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar estos riesgos relativos.

DISCUSIÓN

La identificación de mutaciones genéticas asociadas al cáncer de mama ha provocado un gran interés en desarrollar estrategias de intervención para prevenir esta enfermedad en las mujeres portadoras de las mismas; entre ellas, técnicas quirúrgicas como la MBP y la OBP. Todos los trabajos evaluados en esta revisión han mostrado una reducción en la incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, teniendo en cuenta la ausencia de ensayos clínicos, el escaso número de estudios sobre el tema, los problemas de calidad metodológica de los mismos y las limitaciones propias de las revisiones sistemáticas. Por otra parte, con la información de los estudios incluidos en esta revisión no puede concluirse que estas intervenciones quirúrgicas sean efectivas en términos de reducción de la mortalidad por cáncer de mama ni por cualquier otra causa.

Limitaciones de este trabajo

En una revisión sistemática de la literatura, siempre hay que tener en cuenta que los resultados se basan en los hallazgos de trabajos ya realizados, por lo que está sujeta a las limitaciones del número y calidad de los mismos. En este caso, el hecho de no haber encontrado ningún ensayo clínico implica que las conclusiones han de sustentarse en estudios con un mayor riesgo de errores sistemáticos. Por otra parte, los artículos que aparecen tras hacer una búsqueda bibliográfica pueden constituir una muestra sesgada del total de estudios que se han realizado, ya que tienden a publicarse más aquellos trabajos que han hallado resultados que apoyan la hipótesis inicial⁶⁶. En esta revisión sólo se han incluido estudios publicados, por lo que de existir un sesgo de publicación, se estaría probablemente sobreestimando los efectos de las intervenciones estudiadas. Otra limitación de esta revisión es que la pregunta de investigación y la búsqueda se han orientado a localizar estudios que evaluaran la efectividad de la cirugía preventiva en cuanto a reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA y no a estudios que midieran la efectividad en términos de reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de ovario. Para valorar de forma completa la efectividad de la OBP sería deseable ampliar con una revisión que procurara localizar todos los estudios pertinentes.

Diseño de los estudios seleccionados

La efectividad de la MBP en mujeres portadoras de mutaciones BRCA y sin antecedentes personales de cáncer de mama, está basada en los resultados de dos estudios (Meijers 01, PROSE 04 —análisis 3 y 4—). La efectividad de la OBP para una población con las mismas características clínicas, es decir mujeres sanas, se basa en los resultados

de un estudio que ha generado dos publicaciones (Rebbeck 99, Rebbeck 02).

Todos ellos tienen un diseño observacional, lo que implica una asignación no aleatoria en la composición de los grupos de comparación y por lo tanto un mayor riesgo de sesgos. La fortaleza de los estudios que evalúan la MBP es el seguimiento prospectivo de las cohortes, en parte (Meijers 01) o en la totalidad (PROSE 04) del período estudiado. El trabajo sobre OBP, (Rebbeck 99, Rebbeck 02) es de tipo retrospectivo, lo que implica un menor control sobre los datos de los cuales se obtiene la información de base para responder a la pregunta de investigación y sobre la exhaustividad del seguimiento.

Valoración de la validez externa

En todos los artículos hay escasa información sobre el proceso de selección de las participantes y ninguna sobre la procedencia y las características de las mujeres a las que se les ofrece la prueba genética. Tanto los estudios que evalúan la MBP como la OBP incluyen grupos de comparación autoseleccionados. La información sobre las diferentes estrategias de intervención previa a la decisión final de las mujeres puede influir en la composición final de las cohortes. Sin embargo, sobre este tema, tampoco se aportan datos en ninguno de los trabajos.

Los artículos que evalúan la MBP presentan datos de un total de 133 mujeres sometidas a la intervención y 170 en el grupo control. En los trabajos sobre OBP la información se obtiene de 99 mujeres intervenidas y 142 que deciden continuar con vigilancia.

La falta de información sobre la base poblacional de la que proceden las participantes, el número de mujeres del que se extraen las conclusiones finales y el hecho de que todavía no se conoce la penetrancia real de los genes BRCA 1 y 2 en la población española (puede ser igual, superior o inferior al de las poblaciones estudiadas), limita la validez externa de los estudios evaluados.

Comparabilidad de los grupos

Por diversos motivos hay dudas sobre la comparabilidad de los grupos, tanto en los estudios de MBP como de OBP.

En los estudios sobre MBP, llama la atención el alto número de cánceres de mama diagnosticados entre las mujeres del grupo control (GC). Según un metanálisis, el promedio del riesgo acumulado de padecer esta enfermedad a lo largo de la vida en BRCA 1 es del 65% (IC95%: 44%-78%) y en BRCA 2 del 45% (31%-56%)²⁶. Sin embargo, en sólo tres años de seguimiento, la incidencia de cánceres de mama diagnosticados entre las mujeres no sometidas a una MBP fue del 12.6% en el trabajo de Meijeres et al., del 22.4% en el análisis de todas las mujeres del estudio PROSE, y del 27.53% en el análisis del subgrupo de mujeres sin ooforectomía previa del mismo estudio. Estos datos hacen pensar que las cohortes del GC estaban compuestas por mujeres con un riesgo muy elevado de cáncer de mama, especialmente en el último trabajo (PROSE 04). Estos datos, junto a la falta de información sobre el proceso de selección de las mujeres de los dos grupos de comparación (comentado en

el apartado anterior), añaden nuevas dudas sobre la validez interna de los estudios.

Más del 50% de las mujeres del GI se habían sometido a una OBP en 2 de los 3 análisis sobre MBP evaluados (Meijers 01, PROSE -análisis 3-), técnica que por sí misma tiene un efecto protector sobre el tejido mamario. Sin embargo, este porcentaje fue bastante menor en los grupos control.

Todas las mujeres en las que se detectaba un carcinoma de mama invasivo como hallazgo casual en las piezas de la MBP fueron excluidas de los estudios. En los grupos control, las mujeres excluidas eran aquellas a las que se les diagnosticaba un cáncer de mama a través de una prueba de imagen al inicio del estudio. Dicha estrategia no detecta todos los cánceres prevalentes que sí podrían ser diagnosticados por la cirugía y la anatomía patológica. Estos hechos podrían explicar, en parte, la mayor incidencia de cánceres de mama en el seguimiento de los grupo control.

El porcentaje de mutaciones BRCA 1, gen con una penetrancia más alta que el BRCA 2, fue algo menor entre las mujeres del GI que en las del GC en todos los estudios excepto en uno (Rebbeck 99).

En algunos trabajos existe una pérdida de información en variables como la paridad o el uso de hormonas exógenas, sin especificar el porcentaje de pérdidas por grupo ni las características de las personas de las que no se ha podido obtener la respuesta buscada. La mayor proporción de mujeres del GI que han parido -factor protector para el cáncer de mama- o que han tomado terapia hormonal -factor de riesgo-, en 4 de los 5 análisis evaluados que aportan información sobre estas variables (PROSE 04 —análisis 3 y 4—, Rebbeck 99 y Rebbeck 02), también pueden modificar el resultado final sobre la reducción de riesgo de cáncer de mama en cualquiera de las estrategias evaluadas.

Los antecedentes familiares oncológicos o el riesgo personal basado en el diagnóstico de imágenes radiológicas y/o lesiones histológicas precursoras de malignidad, los estilos de vida o la exposición a determinados factores ambientales pueden modificar el riesgo individual de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA. No se aporta información sobre estas variables en ninguno de los artículos. Si el riesgo de base de desarrollar cáncer de mama fuera diferente entre los grupos de comparación, entonces existiría un potencial sesgo de selección.

Seguimiento de las cohortes y pérdidas

En los 3 análisis sobre MBP, uno ambispectivo (Meijers 01) y dos prospectivos (PROSE 04 —análisis 3 y 4—), las pérdidas fueron mínimas o inexistentes entre las participantes, sin embargo, no hay que desestimar el breve tiempo de seguimiento de las cohortes en cada grupo de comparación. La media de seguimiento fue de 3 años, tiempo corto y que requiere ser considerado a la hora de interpretar los resultados finales. Teniendo en cuenta que el cáncer de mama tiene una supervivencia del 84% a los 3 años del diagnóstico⁶⁷, parece poco probable la posibilidad de evaluar la diferencia de mortalidad por esta enfermedad entre los grupos de comparación con los estudios que disponemos. Por otra parte, aunque en estos trabajos no se produjo ningún caso de cáncer de mama en las mujeres intervenidas, existen trabajos con un seguimiento más largo donde

sí se han registrado cánceres tras la mastectomía bilateral profiláctica. Así, en un estudio realizado en 639 mujeres con historia familiar de cáncer de mama (se comprobó la existencia de mutación BRCA en sólo 18 mujeres de las catalogadas como de alto riesgo), a todas las cuales se les practicó una MBP, se diagnosticaron 7 cánceres durante 14 años de seguimiento (Hartmann 99, Hartmann 01)^{48,49}.

Los estudios sobre OBP, de carácter retrospectivo, sí presentan datos con un período de seguimiento mayor, de 8,1 años a 11,9 años, sin embargo, en ambos artículos se señala que aproximadamente el 50% de las participantes de cada estudio fueron seguidas menos de 5 años. En cuanto a las razones de este hecho se incluye el diagnóstico de cáncer de mama como resultado final o la censura de las participantes tras el diagnóstico de cáncer de ovario o de una carcinomatosis peritoneal, el hecho de someterse a una MBP, fallecer, perderse en el seguimiento o la fecha de la última visita en la clínica. En ambos trabajos, el porcentaje de sujetos censurados fue mayor entre las participantes del GI pero no se aporta información desagregada sobre las causas de esas pérdidas. Dicha información es de gran importancia, ya que las mutaciones en los genes BRCA incrementan el riesgo, no sólo de cáncer de mama y ovario, sino también de otro tipo de tumores, como peritoneo, estómago, páncreas, colon, etc., posibles causas de alguna de las razones de censura en estos estudios⁴⁵. Disponer de información sobre la incidencia de cánceres no ginecológicos en esta población es de gran interés a la hora de valorar con una perspectiva más global la pertinencia de someterse a una MBP o una OBP que, en el mejor de los casos, evita la aparición de un tipo de cáncer pero no de otros cuyas consecuencias no han sido valoradas en los artículos evaluados.

Estadío tumoral al diagnóstico

Un aspecto importante en el análisis de efectividad de este tipo de intervenciones es conocer el estadio de los cánceres de mama detectados en el grupo que no se somete a la intervención. Sólo un estudio (Meijers 01) aporta datos en este sentido sobre los 8 cánceres diagnosticados en el grupo control. Se informa de un tumor grado II y siete grado III, pero no se especifica a qué clasificación corresponden estos datos. Los 8 tumores fueron de tipo histológico ductal y en el 50% de los casos no se encontraron adenopatías positivas. El resto de los trabajos no distinguen entre carcinoma invasor o carcinoma "in situ" cuando se le diagnostica a una mujer la enfermedad. Este dato es de gran importancia, ya que se trata de dos entidades totalmente distintas en cuanto a pronóstico y aportaría información relevante sobre el verdadero riesgo de morir a causa de la misma cuando la decisión es no someterse a cualquiera de las dos intervenciones que se evalúan.

Morbilidad física y psicológica de las intervenciones

Los riesgos propios de una cirugía y una anestesia siempre tienen que ser considerados ante cualquier técnica quirúrgica, incluso en individuos sanos. En la mastectomía, la morbilidad física es frecuente después de la cirugía y muchas mujeres tienen que someterse a nuevas operaciones imprevistas, generalmente debido a problemas con la reconstrucción³⁸. La OBP parece presentar menos complicaciones quirúrgi-

cas que la MBP, principalmente si la extirpación de los ovarios, solos o acompañados de las trompas se realiza por vía laparoscópica^{57,68}. Sin embargo, esta cirugía en mujeres jóvenes, implica esterilidad y una menopausia prematura con síntomas a los que puede estar asociada y que se intentan paliar con fármacos no precisamente inocuos⁴⁰.

Por otra parte, ni la MBP ni la OBP están exentas de riesgos en cuanto a morbilidad psicológica, resultados en salud sobre los que no aporta información ninguno de los trabajos seleccionados. Según la revisión Cochrane sobre mastectomía³⁸, ocho estudios presentan datos sobre la morbilidad psicológica. Las mujeres en general, muestran satisfacción con la opción tomada. Dicha satisfacción estaba directamente relacionada con el resultado estético final. Las limitaciones más frecuentes en los estudios que valoran este aspecto fueron los sesgos de recuerdo y que ningún trabajo señaló haber utilizado un instrumento validado. Tampoco incluyeron un grupo control, es decir, que no se les preguntó a las mujeres que optaron por no someterse a dicha intervención. En relación al bienestar emocional, la mayoría de las mujeres informaron una menor preocupación por el cáncer tras la cirugía, pero también se observaron excepciones⁶⁹. De los resultados medidos, la imagen corporal y los sentimientos de feminidad fueron los más afectados.

Situación actual e implicaciones en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

Según un informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III³⁰, se tiene evidencia de 92 laboratorios españoles que realizan ensayos o pruebas genéticas moleculares relacionadas con la salud. De todos ellos, 8 están ubicados en Andalucía.

Según este informe, las pruebas genéticas para detectar mutaciones BRCA se realizan en 19 del total de laboratorios españoles (8 pertenecientes a hospitales públicos, 7 a laboratorios privados y 4 a centros de investigación). En Andalucía aparecen solamente el Centro de Biología Molecular Genetaq, S.L. (Málaga) y el laboratorio NewBioTechnic, S.A. (Sevilla). La consulta *on-line* en el European Directory of DNA Diagnostic Laboratories⁷⁰ y en un informe realizado conjuntamente por el Institute for Prospective Technological Studies y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía⁷¹ proporcionaron información adicional al incluir a la Unidad Clínica de Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) como uno de los laboratorios que también realizan la prueba genética.

Con la finalidad de localizar artículos actuales sobre la utilización de pruebas genéticas para detectar mutaciones BRCA en España, se llevó a cabo una búsqueda en PubMed (BRCA#Spain#Spanish). En España se han publicado estudios sobre mutaciones BRCA, principalmente relacionados con análisis moleculares para identificar el tipo de mutación que presentan los portadores de las mismas en este país y sobre prevalencia de dichas mutaciones en familias españolas con alto riesgo de cáncer⁷²⁻⁷³. No se han encontrado sin embargo trabajos que informen el grado de utilización de las pruebas BRCA en la práctica clínica en España.

Para intentar localizar trabajos hechos en Andalucía sobre BRCA se realizó una nueva búsqueda en PubMed (BRCA and Sevilla and Málaga

and Granada and Córdoba and Almería and Huelva and Cádiz and Jaén) y tan sólo se rescató un estudio sobre tumores inducidos por radiaciones en portadores de mutaciones genéticas, entre ellas, las de los genes BRCA⁷⁴.

En cuanto a la práctica de estrategias quirúrgicas con fines preventivos practicadas a mujeres españolas portadoras de mutaciones BRCA, no se han encontrado trabajos relevantes sobre OBP ni sobre MBP en España.

A pesar de la ausencia de trabajos publicados, según expertos consultados, se puede decir que tanto la MBP como la OBP se están realizando en España y en Andalucía en algunos casos, y no necesariamente tras una prueba BRCA positiva. No parece que existan protocolos bien estructurados, sino más bien se realizan en casos muy determinados, principalmente en mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer y/o que ejercen una gran presión psicológica por cancerofobia.

Los resultados de esta revisión sistemática llevan a reflexionar y plantearse el dilema clásico entre los principios éticos de beneficencia y no maleficencia de las estrategias basadas en cirugía. Con la evidencia existente, y teniendo en cuenta que aún no parece haber un uso generalizado en la práctica clínica de estas intervenciones en mujeres sin antecedentes personales de cáncer de mama, podría decirse que los resultados de la revisión deberían llevar a una actitud de no implantación ni difusión de estas prácticas, mientras no haya estudios más concluyentes y de mayor calidad.

Por último, cabe resaltar de nuevo que la decisión de incorporar una nueva prueba genética a la cartera de servicios de un Sistema Sanitario Público, evaluada y comprobada su validez y utilidad clínica, no sólo necesita la seguridad de que las condiciones para su realización en la práctica sean óptimas, sino que también es necesario garantizar una intervención efectiva y un seguimiento posterior a los pacientes y a sus familiares⁴⁶. La validez y utilidad clínica de la prueba genética que detecta mutaciones BRCA no es objeto de este trabajo, pero aun si fuera una prueba predictiva excelente, no parece que actualmente pueda garantizarse una intervención con una buena relación beneficios / riesgos demostrada en mujeres portadoras de la mutación.

CONCLUSIONES

Todas las conclusiones se refieren a mujeres **sin antecedentes** de cáncer de mama, **portadoras** de mutaciones BRCA 1 ó 2.

1. Los estudios encontrados no aportan información sobre algunos de los resultados más relevantes desde el punto de vista clínico (incidencia de cáncer de mama a largo plazo, incidencia de otros cánceres asociados a mutaciones BRCA, mortalidad por cáncer de mama y mortalidad por cualquier otra causa) al comparar la mastectomía bilateral profiláctica (MBP) y la vigilancia.
2. Sólo se ha encontrado un estudio con grupo control que aporte información sobre la efectividad de la ooforectomía bilateral profiláctica (OBP) —*versus* vigilancia— en términos de reducción de la incidencia de cáncer de mama; pero no aporta datos sobre incidencia de otros cánceres asociados a mutaciones BRCA, sobre mortalidad por cáncer de mama ni sobre mortalidad por cualquier otra causa.
3. Los dos estudios sobre MBP incluidos en esta revisión muestran que las mujeres intervenidas no tuvieron ningún cáncer de mama en 3 años de seguimiento, frente a una incidencia de entre un 12,6% y un 27,5% en el grupo control (vigilancia). Sin embargo, dados los problemas de comparabilidad de los grupos (no corregidos en el análisis estadístico) y la falta de información sobre pérdidas de seguimiento en uno de los dos estudios, no puede descartarse que parte de la reducción de la incidencia de cáncer de mama pueda ser explicada por la existencia de sesgos.
4. El único estudio con grupo control que se encontró sobre la OBP y que valoraba incidencia de cáncer de mama, mostró que ésta era el doble en el grupo de mujeres no intervenidas, en un periodo máximo de seguimiento de 11 años. Sin embargo, dadas la retrospectividad del estudio, los problemas de comparabilidad de los grupos y las diferencias en el porcentaje de censuras entre ellos, no puede descartarse que parte de la reducción de la incidencia de cáncer de mama pueda ser explicada por la existencia de sesgos.
5. Además de los problemas de validez interna mencionados, el bajo número de estudios hallados, la falta de información sobre la base poblacional de la que proceden las participantes, la incidencia de cáncer de mama en el grupo control (por encima de la esperada según la literatura), así como el número de mujeres del que se extraen las conclusiones finales, limitan la validez externa de las mismas, tanto para la MBP como la OBP.
6. La morbilidad física en el grupo intervención y la psicológica en ambos grupos de comparación no fueron evaluadas en ninguno de

los trabajos sobre MBP o sobre OBP seleccionados para esta revisión.

RECOMENDACIONES

Como **principal recomendación**, dadas las limitaciones de los estudios sobre efectividad de la MBP y de la OBP (en términos de validez externa e interna, tiempo de seguimiento en la MBP, número de mujeres incluidas, etc.), parece necesaria la realización de estudios multicéntricos y a largo plazo para obtener datos más fiables y generalizables. Como puede preverse que los ensayos clínicos con asignación aleatoria son difíciles de aceptar por las mujeres, cualquier intervención realizada debería hacerse en el marco de estudios observacionales prospectivos multicéntricos, con grupo control, que permitan una adecuada identificación de la población, recojan información de calidad sobre todas las variables que pueden influir en el resultado final y sobre todos los resultados relevantes, con un análisis ajustado por posibles factores de confusión y un seguimiento largo con mecanismos para evitar las pérdidas. Estos estudios podrían aprovecharse para investigar sobre la prevalencia y penetrancia de las mutaciones en los genes BRCA en la población española con antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario.

El resto de recomendaciones se refieren al contexto de los estudios de investigación observacionales sugeridos:

- Dada la repercusión psicológica de los resultados de una prueba genética y las implicaciones que tiene la utilización de técnicas quirúrgicas con fines profilácticos en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama, habría que seleccionar muy bien a la población a la que se les ofrece la posibilidad de someterse tanto a las pruebas genéticas como a las posibles alternativas de prevención (cirugía, vigilancia y quimioprofilaxis).
- Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, para tomar la decisión de someterse a una prueba genética, deben tener toda la información relevante sobre los riesgos asociados a una mutación BRCA, así como la evidencia científica sobre las distintas alternativas de prevención.
- Teniendo en cuenta las condiciones de incertidumbre sobre las estrategias profilácticas en mujeres BRCA positivas, los diferentes valores de las personas, así como el impacto físico y psíquico y los efectos secundarios de cualquiera de ellas, sería deseable dar esta información de una manera estandarizada mediante herramientas para la toma de decisiones.
- Las mujeres portadoras de mutaciones BRCA, antes de elegir una alternativa de prevención, deben conocer su verdadero riesgo de desarrollar cáncer de mama y de morir a causa de esta enfermedad, ser informadas de que la MBP o la OBP no eliminan completamente la posibilidad de padecer un cáncer de mama y que las mutaciones BRCA incrementan el riesgo de tumores en otras localizaciones como el estómago, páncreas, colon, etc., que no se evitan con las estrategias de intervención evaluadas en esta revisión.

Por último, dado el riesgo de padecer cáncer de ovario asociado a mutaciones BRCA y, sobre todo, el mal pronóstico de esta enfermedad, sería conveniente realizar una revisión de la literatura dirigida a evaluar la efectividad de la ooforectomía bilateral profiláctica, teniendo en cuenta sus resultados sobre la incidencia y mortalidad por cáncer de ovario.

REFERENCIAS

1. Chang-Claude J. BRCA1/2 and the prevention of breast cancer. En: Khoury MJ, Little J, Burke W, editores. Human Genome Epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 2004. p. 451-474.
2. National Cancer Institute. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®) Health Professional Version [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute. [consultado 21 abril 2005]. URL: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional/allpages/print#Section_575.
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario [Internet]. Madrid: SEOM, 2005. [consultado 4 mayo 2005]. URL: <http://www.seom.org/seom/html/publicaciones/otras/canHer/cancerHereditario15-33.pdf>.
4. Marchetti P, Di Rocco CZ, Ricevuto E, Bisegna R, Cianci G, Calista F, et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann Oncol*. 2004; 15 Suppl 1: 15-16.
5. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and the ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet*. 1971; 133: 644-648.
6. Lynch HT, Harris RE, Guirgis HA, Maloney K, Carmody LL, Lynch JF. Familial association of breast/ovarian carcinoma. *Cancer*. 1978; 41: 1543-1549.
7. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990; 250: 1684-1689.
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science*. 1994; 266: 66-71.
9. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene BRCA2, to chromosome 13q12. *Science*. 1994; 265: 2088-2090.
10. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995; 378: 789-792.
11. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet*. 1996; 12: 333-337.
12. Jasin M. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene*. 2002; 21: 8981-8993.

13. Liu Y, West SC. Distinct functions of BRCA1 and BRCA 2 in double-strand break repair. *Breast Cancer Res.* 2002; 4: 9-13.
14. Collins N, McManus R, Wooster R, Mangion J, Seal S, Lakhani SR, et al. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the BRCA2 gene on chromosome 13q12-13. *Oncogene.* 1995; 10: 1673-1675.
15. Holt JT, Thompson ME, Szabo C, Robinson-Benion C, Arteaga CL, King MC, et al. Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1. *Nat Genet.* 1996; 12: 298-302.
16. Peelen T, van Vliet M, Petrij-Bosch A, Mieremet R, Szabo C, van den Ouweland AM, et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. *Am Hum Genet.* 1997; 60: 1041-1049.
17. Einbeigi Z, Bergman A, Kindblom LG, Martinsson T, Meis-Kindblom JM, Nordling M, et al. A founder mutation of the BRCA 1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 1904-1909.
18. Gorski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Grzybowska E, et al. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int J Cancer.* 2004; 110: 683-686.
19. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G, et al. High prevalence of the 999del5 mutation in Icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res.* 1996; 56: 3663-3665.
20. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 1079-1084.
21. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet.* 1996; 14: 185-187.
22. Calderon-Margalit R, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *Int J Cancer.* 2004; 112: 357-364.
23. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2000; 83: 1301-1308.
24. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003; 302: 643-646.
25. Narod SA, Offit K. Prevention and Management of Hereditary Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 16-63.
26. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1117-1130.

27. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol.* 2004; 203: 661-671.
28. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res.* 2004; 6: R8-R17.
29. Verhoog LC, Berns EM, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Prognostic significance of germline BRCA2 mutations in hereditary breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (21 Suppl): 119S-124S.
30. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigación priorizada en Evaluación de Tecnologías Sanitarias: (Inventario de Laboratorios de Análisis Genético Molecular en España). Madrid: AETS – Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Diciembre 2004.
31. Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2701-2712.
32. Marroni F, Aretini P, D'Andrea E, Caligo MA, Cortesi L, Viel A, et al. Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Med Genet.* 2004; 41: 278-285.
33. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994; 73: 643-651.
34. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 1879-1886.
35. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK; Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 353: 1-11.
36. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-1325.
37. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 362-379.
38. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD002748.

39. Olopade OI, Artioli G.. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J.* 2004; 10 Suppl 1: S5-S9.
40. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal result from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321-333.
41. Garber JE, Hartmann AR. Prophylactic oophorectomy and hormone replacement therapy: protection at what price?. *J Clin Oncol* 2004; 22: 978-980.
42. Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast Surg.* 1989; 13: 15-21.
43. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995; 17: 33-35.
44. Schorge JO, Muto MG, Welch WR, Bandera CA, Rubin SC, Bell DA, et al. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 841-845.
45. Friedenson B. BRCA1 and BRCA 2 pathway and the risk of cancers other than breast or ovarian [Internet]. *Medscape General Medicina.* 2005; 7(2). [consultado 12 julio 2005] URL: http://www.medscape.com/viewarticle/505347_print.
46. Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005. Informe 2/2005 [consultado 2 mayo 2005]. URL: http://www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/AETSA/pdf/Marco_pruebas_geneticas_def.pdf.
47. 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: 941-947.
48. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340: 77-84.
49. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1633-1637.
50. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, et al. Breast Cancer after Prophylactic Bilateral Mastectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 159-164.
51. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast

- cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1055-1062.
52. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1475-1479.
 53. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al, for the Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1616-1622.
 54. Geiger AM, Yu O, Herrinton LJ, Barlow WE, Harris EL, Rolnick S, et al. A population-based study of bilateral prophylactic mastectomy efficacy in women at elevated risk for breast cancer in community practices. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 516-520.
 55. Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, Hershman D, Heitjan DF, Neugut AI. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2520-2529.
 56. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1260-1268.
 57. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Huddis CA, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1609-1615.
 58. van Roosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF, Hoogerbrugge N, van Daal WA. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2092-2100.
 59. Woods JE. Breast reconstruction: current state of the art. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61: 579-585.
 60. Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Acerboni S, Franceschi S. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 453-456.
 61. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer.* 1997; 70: 150-154.
 62. National Health Service. Critical Appraisal Skills Programme [Internet]. Oxford: Learning & Development Public Health Resource Unit, 2004. [consultado 6 julio 2005]. URL: <http://www.phru.nhs.uk/casp/appraisa.htm>.
 63. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ.* 2005; 330: 895-897.
 64. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ.* 2005; 330: 960-962.

65. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ*. 2005; 330: 1021-1023.
66. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication Bias in clinical research. *Lancet*. 1991; 337: 867-872.
67. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. Madrid : Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005. p. 73.
68. Mirhashemi R, Harlow BL, Ginsburg ES, Signorello LB, Berkowitz R, Feldman S. Predicting risk of complications with gynecologic laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 327-331.
69. Hatcher M, Fallowfield L, A'Hern R. The psychological impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ*. 2001; 13: 76-79.
70. European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL) ternet]. URL: <http://www.eddnal.com> [consulta: 3 octubre 2005].
71. Rueda JR, Briones E. Servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España. EUR 20516 EN. Sevilla : Institute for Prospective Technological Studies, 2002.
72. Martínez-Ferrandis JI, Vega A, Chirivella I, Martín-García P, Insa A, Lluch A, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 in Mediterranean Spanish women with early-onset breast cancer: identification of three novel pathogenic mutations. *Hum Mutat*. 2003; 22: 417-418
73. de San José S, Leone M, Berez V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer*. 2003; 10: 588-593.
74. Gutierrez Bayard L, Delgado López L, Tirado Bejarano C, Gómez puerto A, García Fernández JL. Radiation induced tumors. *An Med Interna*. 1998; 15: 219-223.

ANEXOS

ANEXO I: RELACIÓN DE PÁGINAS WEB CONSULTADAS PARA ESTA REVISIÓN

ORGANIZACIONES SANITARIAS INTERNACIONALES	Organización Mundial de la Salud	http://www.who.int/es/
	Centres for Disease Control and Prevention de Atlanta	http://www.cdc.gov/
	U.S. Preventive Services Task Force	http://www.ahrq.gov/clinic/cps3dix.htm
	Food and Drug Administration	http://www.fda.gov/
ORGANIZACIONES SANITARIAS NACIONALES	Ministerio de Sanidad y Consumo	http://www.msc.es/home.jsp
	Instituto de Salud Carlos III	http://www.isciii.es/publico/
	Servicio Andaluz de Salud	http://www.sas.junta-andalucia.es/principal/default.asp
INVESTIGACIÓN BÁSICA SOBRE CÁNCER GENÉTICO	American Society of Human Genetics	http://www.ashg.org/genetics/ashg/annmeet/2002/sess-22.shtml
	National Human Genome Research Institute	http://www.genome.gov/
ORGANIZACIONES NORTEAMERICANAS DE CÁNCER	American Society of Clinical Oncology	http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002546,00.asp
	National Cancer Institute	http://www.cancer.gov/
	American Cancer Society	http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp
	Breast Cancer American Association for Cancer Research	http://www.aacr.org/
	Health Services / Technology Assessment Text	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat
	Cancer Spectrum Journals	http://jncicancerspectrum.oxfordjournals.org/
ORGANIZACIONES EUROPEAS DE CÁNCER	European Society for Medical Oncology	http://www.esmo.org/
	Federation of European Cancer Societies	http://www.fecs.be/emc.asp
	British Association for Cancer Research	http://www.icr.ac.uk/bacr/home.htm
	International Agency for Research on Cancer	http://www.iarc.fr/
ORGANIZACIONES NACIONALES DE CÁNCER	Sociedad Española de Oncología Médica	http://www.seom.org/seom/index.html
	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	http://www.cnio.es/
	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama	http://www.geicam.org/
PORTALES Y RECURSOS GENERALES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Bases de datos de ensayos clínicos	http://www.uroportal.net/ensayosclinicos.htm
	Biblioteca Digital de Tesis Doctorales	http://www.ucm.es/BUCM/tesisdigitales/

ANEXO II: MOTIVOS DE EXCLUSIÓN

Autor	Motivo de exclusión ^d
Adem 03	Características anatomopatológicas del parénquima mamario
Adem 04	Alteraciones de ERBB2, TBX2, RPS6KB1 y MYC en el tejido mamario
Agnantis 04	No es un trabajo original
Agoff 02	Tumores en trompas de Falopio
Agoff 04	Información sobre uno o varios casos
Altaha 03	No es un trabajo original
Anderson 02	No es un trabajo original
Ang 01	No es un trabajo original
Antoniou 04	Modelos de susceptibilidad genética para cáncer de mama y ovario
Arai 04	No es un trabajo original
Autor desconocido	No es un trabajo original
Autor desconocido	No es un trabajo original
Autor desconocido	No es un trabajo original
Aziz 01	Carcinoma en trompas de falopio
Barakat 00	Hallazgos patológicos en las piezas de ooforectomía
Barr 01	No es un trabajo original
Baty 03	Comunicación de información genética a mujeres portadoras de mutaciones BRCA
Berry 02	BRCAPRO
Bish 02	Impacto psicológico de resultados de significado incierto en pruebas genéticas
Blanchard 00	No es un trabajo original
Boetes 01	No es un trabajo original
Boetes 01	No es un trabajo original
Botkin 03	Conducta de sujetos tras prueba genética positiva
Bouchard 04	Variabilidad clínica en cuanto a pruebas genéticas y estrategias de intervención
Bounpheng 03	No es un trabajo original
Bowen 04	Consejo genético y apoyo psicológico
Brandberg 04	Reacción psicológica preoperatoria y calidad de vida
Brekelmans 01	Vigilancia en mujeres de alto riesgo para el cáncer de mama
Brewster 01	No es un trabajo original
Burke 02	Penetrancia de BRCA 1 y 2
Cabaret 03	Información sobre uno o varios casos
Cain 00	No es un trabajo original
Calderon 04	No es un trabajo original
Caro 99	No es un trabajo original
Casarsa 04	Mutación BRCA2 en tumor primario de trompa de falopio
Casey 04	No es un trabajo original
Clamp 02	Modelos de predicción de riesgo
Clark 00	Screening de mutaciones BRCA
Contant 02	Complicaciones postoperatorias tras MP
Coughlin 99	No es un trabajo original

^d Del trabajo que se esté revisando, se enunciará el tema o el objetivo principal del mismo cuando alguno de ellos sea el motivo de exclusión del artículo.

Autor	Motivo de exclusión ^d
Couzin 03	No es un trabajo original
Cristofanilli 98	No es un trabajo original
Critchfield 99	No es un trabajo original
Curry 99	No es un trabajo original
Chang 01	No es un trabajo original
Chasan 04	Información sobre uno o varios casos
Chen 02	Prueba genética
Chompret 03	No es un trabajo original
Daniel 02	No es un trabajo original
de Carvalho 03	No es un trabajo original
De Vos 99	Información sobre uno o varios casos
DeMichele 02	No es un trabajo original
Devilee 00	No es un trabajo original
Di Prospero 01	Aspectos psicológicos tras resultados de pruebas genéticas
Dijkhuizen 03	Información sobre uno o varios casos
Dimitrov 00	No es un trabajo original
Domchek 03	No es un trabajo original
Dowdy 04	No es un trabajo original
Duffy 02	Quimioprevención
Dupont 00	Ganglio centinela y MP
Easton 02	No es un trabajo original
Eccles 99	No es un trabajo original
Eeles 00	No es un trabajo original
Eeles 00	No es un trabajo original
Eeles 99	No es un trabajo original
Eerola 02	No es un trabajo original
Eggleston 04	No es un trabajo original
Eisen 01	No es un trabajo original
Eisen 99	No es un trabajo original
Eisinger 01	No es un trabajo original
Eisinger 01	Quimioprevención
Eisinger 02	No es un trabajo original
Eisinger 04	No es un trabajo original
Eisinger 99	Guía de práctica clínica
Elit 01	Indicaciones, patrones de práctica y complicaciones de ooforectomía profiláctica
Elit 01	No es un trabajo original
Elwood 99	Salud pública
Esplen 04	Terapia de grupo en mujeres BRCA
Evans 01	No es un trabajo original
Evans 99	Mujeres de alto riesgo. Serie de casos.
Fabian 01	Quimioprevención
Fabian 02	Quimioprevención
Fabian 97	Citología de mama y marcadores tumorales en mujeres de alto riesgo
Foulkes 02	Tratamiento médico del cáncer de mama
Foulkes 03	No es un trabajo original
Frank 99	No es un trabajo original

Autor	Motivo de exclusión ^d
Friedenson 01	No es un trabajo original
Friedman 99	Impacto psicológico del resultado negativo de una prueba genética
Friedrichsen 04	Mutación CHEK2
Fries 02	Guía para la evaluación de pacientes con un riesgo de cáncer de mama y ovario
Fries 04	Vigilancia en mujeres de alto riesgo para el cáncer de mama
Garber 99	Información sobre uno o varios casos
Gauthier-Villars, Blandy 99	No es un trabajo original
Gauthier-Villars, Gad 99	No es un trabajo original
Geller 99	Educación, consejos y prueba genética a mujeres con riesgo de cáncer de mama
Goelen, Rigo 99	Problemas morales de la prueba genética BRCA
Goelen, Teugels 99	Frecuencia de mutaciones BRCA
Goldworth 99	Consentimiento informado
Goodwin 00	No es un trabajo original
Gotlieb 00	No es un trabajo original
Grann 00	Análisis de decisión
Grann, Jacobson 99	Calidad de vida asociada a la tratamientos profilácticos en mujeres BRCA
Grann, Whang 99	Coste-beneficios del screening genético en mujeres Ashkenazi
Gribble 99	Consentimiento informado
Gross 00	No es un trabajo original
Haber 02	No es un trabajo original
Haimov-Kochman 02	No es un trabajo original
Hartley 00	Información sobre uno o varios casos
Hartman 04	Vigilancia en mujeres de alto riesgo para el cáncer de mama
Hartman 05	No es un trabajo original
Hartmann 04	No es un trabajo original
Hebert-Blouin 02	Información sobre uno o varios casos
Heimdal 99	Coste-beneficios del diagnóstico del cáncer de mama familiar
Heisey 99	No es un trabajo original
Helmes 02	Prueba genética
Helzlsouer 99	No es un trabajo original
Hesch 99	No es un trabajo original
Hornreich 99	Revisión e información de un caso
Houshmand 00	No es un trabajo original
Hughes 02	Comunicación de mutaciones BRCA a familiares
Hughes 99	No es un trabajo original
Hung 00	Pronóstico cáncer de mama y ovario
Irving 02	No es un trabajo original
Isaacs 02	Screening de cáncer de mama y ovario
Jernstrom 00	No es un trabajo original
Jernstrom 04	Lactancia materna y riesgo de cáncer de mama en mujeres BRCA
Johnston 99	No es un trabajo original
Jordan 00	No es un trabajo original
Kaduri 99	Características clínicas y modificadores del riesgo hormonal en portadoras BRCA
Kahan 03	No es un trabajo original

Autor	Motivo de exclusión ^d
Kahraman 03	Neoplasia endocrina múltiple
Kauff 01	Seguro médico
Kauff 03	Lesiones epiteliales en las piezas de mastectomías profilácticas
Kelly 02	No es un trabajo original
Kennedy 02	No es un trabajo original
Keogh 04	Prueba genética
Kets 04	Información sobre uno o varios casos
Khoury-Collado 04	No es un trabajo original
Kiechle 01	No es un trabajo original
King 01	Quimioprevención
King 01	Quimioprevención
Klaren 03	No es un trabajo original
Klemp 00	Quimioprevención
Klijn 03	No es un trabajo original
Kodama 01	Tratamiento médico del cáncer de mama
Kramer 04	Quimioprevención
Kuerer 00	Seguro médico
Kuhl 02	No es un trabajo original
Kulman 99	No es un trabajo original
Kuschel 00	No es un trabajo original
Leeper 02	Hallazgos patológicos en ooforectomía profiláctica
Lehmann 00	Información de resultados de test genéticos a familiares
Lerman 00	Decisión de las mujeres BRCA sobre las estrategias de intervención
Lerman 99	Diferencias raciales en cuanto a la prueba genética BRCA
Levavi 03	No es un trabajo original
Levin 01	Información a familias con cáncer de mama y ovario hereditarios
Levine 03	No es un trabajo original
Levy-Lahad 00	No es un trabajo original
Liede 00	Portadores BRCA masculinos
Lim 04	Impacto a corto y a largo plazo de los resultados de la prueba genética BRCA
Lodder 01	Impacto psicológico de resultados de mutaciones BRCA
Lodder 02	Impacto emocional de la prueba genética y decisión de las mujeres
Lodder 03	Actitudes y nivel de estrés en mujeres que rechazan la prueba genética
Lodder 99	Nivel de estrés antes de recibir el resultado de una prueba genética
Loman 00	Pronóstico cáncer de mama en mujeres BRCA2
Loman 04	No es un trabajo original
Lonning 05	Quimioprevención
Lu 00	Tumores de ovario ocultos en ooforectomías profilácticas
Lynch 01	No es un trabajo original
Lynch 99	Consejo genético
Marchetti 04	No es un trabajo original
Marsden 02	Cáncer de mama y THS
Matloff 99	Toma de decisiones en mujeres BRCA
Meijers-Heijboer 00	Demanda de prueba genética y de cirugía profiláctica
Meijers-Heijboer 03	Mujeres con cáncer de mama y ovario

Autor	Motivo de exclusión ^d
Menard 03	Función biológica y terapéutica de HER2 en el cáncer
Menkiszak 04	Aceptabilidad de la ooforectomía profiláctica entre mujeres Polacas
Metcalf 00	Consejo genético y manejo de mujeres BRCA
Metcalf 02	Patrones de práctica sobre MBP
Metcalf 02	Percepción de riesgo de cáncer de mama en mujeres que eligen MBP
Metcalf 04	No es un trabajo original
Metcalf 04	Reconstrucción de mamas tras MBP
Metcalf 05	Cáncer de ovario
Metcalf, Esplen 04	Revisión e información de dos caso
Miller 00	No es un trabajo original
Miron 00	Prueba genética
Miyoshi 02	Prueba genética y opción preventiva
Mokbel 02	No es un trabajo original
Moller 02	Supervivencia de pacientes con cáncer de mama familiar
Moller 99	No es un trabajo original
Morice 04	Punto de vista de las mujeres sobre la prueba genética y el cáncer de mama
Morris 00	No es un trabajo original
Morris 01	Consejo genético
Morrow 00	No es un trabajo original
Morrow 02	No es un trabajo original
Mosconi 04	No es un trabajo original
Mouridsen 04	No es un trabajo original
Narasimhadevara 03	No es un trabajo original
Narod 00	Quimioprevención
Narod 01	Ligadura de trompa y riesgo de cáncer de ovario
Narod 01	No es un trabajo original
Narod 01	No es un trabajo original
Narod 02	No es un trabajo original
Narod 03	No es un trabajo original
Narod 05	No es un trabajo original
Newman 01	No es un trabajo original
Newman 01	No es un trabajo original
Nogueira 00	No es un trabajo original
Nomizu 00	No es un trabajo original
Offit 01	No es un trabajo original
Olah 99	No es un trabajo original
Olivier 04	Cánceres de ovario y trompas detectados en piezas de ooforectomía y riesgo posterior de cáncer de peritoneo
Olopade 01	No es un trabajo original
Olopade 04	No es un trabajo original
Olufunmilayo 00	No es un trabajo original
Osborne 99	No es un trabajo original
Paley 01	Información sobre uno o varios casos
Papa 99	No es un trabajo original
Paradiso 04	No es un trabajo original
Pasini 99	No es un trabajo original

Autor	Motivo de exclusión ^d
Pastore 02	Diagnóstico por imagen de cáncer de mama
Pavelic 01	No es un trabajo original
Peshkin 02	No es un trabajo original
Peshkin 03	Quimioprevención
Petit 02	Control de calidad en las mastectomías profilácticas
Peto 02	No es un trabajo original
Peyrat 98	Mutación BRCA en pacientes con cáncer
Pharoah 02	Susceptibilidad poligenética al cáncer de mama
Pichert 03	No es un trabajo original
Pierce 02	No es un trabajo original
Plon 00	Vigilancia en mujeres tras recibir resultado genético BRCA negativo
Powell 02	No es un trabajo original
Prichard 03	No es un trabajo original
Prouser 00	Información sobre uno o varios casos
Pujol 04	No es un trabajo original
Rampaul 01	No es un trabajo original
Rebbeck 00	No es un trabajo original
Reichelt 99	Nivel de estrés antes de recibir el resultado de una prueba genética
Rommel 02	No es un trabajo original
Reynolds 03	No es un trabajo original
Rhei 03	No es un trabajo original
Riem 04	No es un trabajo original
Riggs 01	No es un trabajo original
Robertson 01	Información sobre uno o varios casos
Robson 02	Consejo genético
Robson 02	No es un trabajo original
Robson 02	Quimioprevención
Robson 05	Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama
Roseau 03	No es un trabajo original
Rosenthal 99	No es un trabajo original
Roukos 02	No es un trabajo original
Ruiz-Flores 01	No es un trabajo original
Russo 01	Parénquima mamario
Saade 99	No es un trabajo original
Sacks 00	No es un trabajo original
Sakorafas 00	No es un trabajo original
Salih 02	No es un trabajo original
Savarese 02	No es un trabajo original
Scalia 03	No es un trabajo original
Scott 03	No grupo control. Mujeres con y sin cáncer de mama previo
Scherneck 99	No es un trabajo original
Schiffman 00	Vacunas en pacientes con cáncer
Schmutzler 99	No es un trabajo original
Schoumacher 01	Mutaciones genéticas específicas en Suiza
Schrag 00	Mujeres con cáncer de mama
Schwartz 01	Interés de las mujeres Ashkenazi sobre la prueba genética BRCA

Autor	Motivo de exclusión ^d
Segal 04	Revelación de resultados positivos en una prueba genética
Solomon 00	No es un trabajo original
Spear 99	Técnica quirúrgica
Srivastava 01	No es un trabajo original
Stefanek 01	No es un trabajo original
Stephenson 02	No es un trabajo original
Stolier 04	Consejo genético y cirugía profiláctica en mujeres de alto riesgo
Stoppa-Lyonnet 03	No es un trabajo original
Stoppa-Lyonnet 99	No es un trabajo original
Stoutjesdijk 01	No es un trabajo original
Strobel 02	No es un trabajo original
Surbone 01	No es un trabajo original
Swanson 02	No es un trabajo original
Takeda 04	Consejo genético y cáncer de mama
Taucher 03	No es un trabajo original
Tennent 00	Comunicación congreso
Thompson 02	Consejo genético y prueba genética
Thull 04	No es un trabajo original
Trecate 02	Pruebas de imagen para la detección precoz del cáncer de mama
Unic 00	Decisión de las mujeres tras prueba genética BRCA
van Dooren 04	Angustia y percepción de riesgo en mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama
van Geel 03	No mujeres BRCA. No grupo control
van Golen 99	No es un trabajo original
van Oostrom 03	Impacto psicológicos de un resultado BRCA positivo y de la cirugía profiláctica
Van Roosmalen 04	Ayuda en la toma de decisiones
Van Roosmalen 04 Feb	Impacto del resultado de una prueba genética BRCA
Van Roosmalen 04 Jan	Toma de decisiones en mujeres BRCA
Vasen 05	Vigilancia en mujeres de alto riesgo para el cáncer de mama
Verheijen 02	No es un trabajo original
Vogel 00	No es un trabajo original
Vogel 01	No es un trabajo original
Volm 02	No es un trabajo original
Wagner 00	Actitud ante la cirugía profiláctica y efecto del consejo genético
Wainberg 04	No es un trabajo original
Wang 05	Consejo genético
Warner 04	Vigilancia en mujeres de alto riesgo para el cáncer de mama
Warner 99	No es un trabajo original
Warren 01	No es un trabajo original
Weber 99	No es un trabajo original
Whitfield 02	No es un trabajo original
Wild 03	Pruebas genéticas como servicios de salud pública
Wood 04	No es un trabajo original
Yamashita 99	Prueba genética
Zanker 01	Conferencia sobre cáncer e investigación molecular
Zhuang 02	No es un trabajo original

Autor	Motivo de exclusión ^d
Zielinski 04	Screening genético
Zimmerman 02	No es un trabajo original
Zweemer 00	Cáncer de trompa de falopio y BRCA
Zweemer 01	No es un trabajo original

Bibliografía excluida para la evaluación crítica de los artículos

Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, Slezak JM, McDonnell SK, Sebo TJ et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer* 2003; 97: 1-11.

Adem C, Soderberg CL, Hafner K, Reynolds C, Slezak JM, Sinclair CS et al. ERBB2, TBX2, RPS6KB1, and MYC alterations in breast tissues of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004; 41: 1-11.

Agnantis NJ, Paraskevaidis E, Roukos D. Preventing breast, ovarian cancer in BRCA carriers: rational of prophylactic surgery and promises of surveillance. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 1030-1034.

Agoff SN, Mendelin JE, Grieco VS, Garcia RL. Unexpected gynecologic neoplasms in patients with proven or suspected BRCA-1 or -2 mutations: implications for gross examination, cytology, and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 171-178.

Agoff SN, Garcia RL, Goff B, Swisher E. Follow-up of in situ and early-stage fallopian tube carcinoma in patients undergoing prophylactic surgery for proven or suspected BRCA-1 or BRCA-2 mutations. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1112-1114.

Altaha R, Reed E, Abraham J. Breast and ovarian cancer genetics and prevention. *W V Med J* 2003; 99: 187-191.

Anderson WF, Brawley OW, Chang S. Oophorectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 347: 1037-1040.

Ang P, Garber JE. Genetic susceptibility for breast cancer--risk assessment and counseling. *Semin Oncol* 2001; 28: 419-433.

Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1580-1590.

Arai M, Utsunomiya J, Miki Y. Familial breast and ovarian cancers. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 270-282.

Autor desconocido. Outcomes after genetic testing. *Med Today* 2002; 3(5): 9.

Autor desconocido. Bilateral prophylactic mastectomy in women with an increased risk of breast cancer. *Tecnologica MAP Suppl* 1999 Jun; 3-6.

Autor desconocido. Should you be taking tamoxifen? *Johns Hopkins Med Lett Health After 50* 2001; 13(4): 4-5.

Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 341-345.

Barakat RR, Federici MG, Saigo PE, Robson ME, Offit K, Boyd J. Absence of premalignant histologic, molecular, or cell biologic alterations in prophylactic oophorectomy specimens from BRCA1 heterozygotes. *Cancer* 2000; 89: 383-390.

Barr L, Evans DG. There may never be a final cure for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 338-339.

Baty BJ, Kinney AY, Ellis SM. Developing culturally sensitive cancer genetics communication aids for African Americans. *Am J Med Genet* 2003; 118A(2): 146-155.

Berry DA, Iversen E-SJ, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2701-2712.

Bish A, Sutton S, Jacobs C, Levene S, Ramirez A, Hodgson S. No news is (not necessarily) good news: impact of preliminary results for BRCA1 mutation searches. *Genet Med* 2002; 4: 353-358.

Blanchard DK, Hartmann LC. Prophylactic surgery for women at high risk for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 127-134.

Boetes C, Stoutjesdijk M. MR imaging in screening women at increased risk for breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9: 357-372,vii.

Botkin JR, Smith KR, Croyle RT, Baty BJ, Wylie JE, Dutson D et al. Genetic testing for a BRCA1 mutation: Prophylactic surgery and screening behavior in women 2 years post testing. *Am J Med Genet* 2003; 118 A(3): 201-209.

Bouchard L, Blancquaert I, Eisinger F, Foulkes WD, Evans G, Sobol H et al. Prevention and genetic testing for breast cancer: variations in medical decisions. *Soc Sci Med* 2004; 58: 1085-1096.

Bounpheng M, McGrath S, Macias D, van Orsouw N, Suh Y, Rines D et al. Rapid, inexpensive scanning for all possible BRCA1 and BRCA2 gene sequence variants in a single assay: implications for genetic testing. *J Med Genet* 2003; 40(4): e33.

Bowen DJ, Burke W, McTiernan A, Yasui Y, Andersen MR. Breast cancer risk counseling improves women's functioning. *Patient Educ Couns* 2004; 53: 79-86.

Brandberg Y, Arver B, Lindblom A, Sandelin K, Wickman M, Hall P. Preoperative psychological reactions and quality of life among women with an increased risk of breast cancer who are considering a prophylactic mastectomy. *Eur J Cancer* 2004; 40: 365-374.

Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 924-930.

Brewster A, Helzlsouer K. Breast cancer epidemiology, prevention, and early detection. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 420-425.

Burke W, Austin MA. Genetic risk in context: Calculating the penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1185-1187.

Cabaret AS, Leveque J, Dugast C, Blanchot J, Grall JY. Problemes poses par la prise en charge gynecologique des femmes porteuses d'une mutation germinale des genes BRCA 1 & 2. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 370-377.

Cain S. Breast cancer genetics and the role of tamoxifen in prevention. *J Am Acad Nurse Pract* 2000; 12: 21-28.

Calderon MR, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: A critical review of the literature. *Int J Cancer* 2004; 112: 357-364.

Caro SW. Breast & ovarian cancer. Issues in risk assessment. *Adv Nurse Pract* 1999; 7: 26-32.

Casarsa S, Puglisi F, Baudi F, De Paola L, Venuta S, Piga A et al. BRCA2 germline mutations in primary cancer of the fallopian tube. *Oncol Rep* 2004; 12: 313-316.

Casey MJ, Bewtra C. Peritoneal carcinoma in women with genetic susceptibility: implications for Jewish populations. *Fam Cancer* 2004; 3(3-4): 265-281.

- Chang J, Elledge RM. Clinical management of women with genomic BRCA1 and BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 101-113.
- Chasan PE. The case for performing initial breast augmentation prior to bilateral prophylactic mastectomy in BRCA-1-positive patients. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 817-818.
- Chen WY, Garber JE, Higham S, Schneider KA, Davis KB, Deffenbaugh AM et al. BRCA1/2 genetic testing in the community setting. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4485-4492.
- Chompret A. Diagnostic genetique du cancer du sein et de l'ovaire hereditaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32: 101-119.
- Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: Identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol* 2002; 3: 611-619.
- Clark BA. Cancer genetics for the clinician: recommendations on screening for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 408-415.
- Contant CME, Menke-Pluijmers MBE, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JGM, Verhoog LC et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 627-632.
- Coughlin SS, Khoury MJ, Steinberg KK. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and risk of breast cancer. Public health perspectives. *Am J Prev Med* 1999; 16: 91-98.
- Couzin J. Choices --and uncertainties-- for women with BRCA mutations. *Science* 2003; 302: 592.
- Cristofanilli M, Hortobagyi GN. Current methods to prevent the development of breast cancer. *In Vivo*. 1998; 12: 659-665.
- Critchfield GC. The future of DNA diagnostics. *Dis Markers* 1999; 15: 108-111.
- Curry P, Fentiman IS. Management of women with a family history of breast cancer. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 192-196.
- Daniel DC. Highlight: BRCA1 and BRCA2 proteins in breast cancer. *Microsc Res Tech* 2002; 59: 68-83.
- de Carvalho M, Jenkins J, Nehrebecky M, Lahl L. The role of estrogens in BRCA1/2 mutation carriers: reflections on the past, issues for the future. *Cancer Nurs* 2003; 26: 421-430.
- De Vos M, Poppe B, Delvaux I, Mortier G, Claes K, Messiaen L et al. Genetic counselling and testing for hereditary breast and ovarian cancer: the gent(le) approach. *Dis Markers* 1999; 15: 191-195.
- DeMichele A, Weber BL. Risk management in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: lessons learned, challenges posed. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1164-1166.
- Devilee P, Tollenaar RA, Cornelisse CJ. Van gen naar ziekte; van BRCA1 of BRCA2 naar mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 2549-2551.
- Di Prospero LS, Seminsky M, Honeyford J, Doan B, Franssen E, Meschino W et al. Psychosocial issues following a positive result of genetic testing for BRCA1 and BRCA2 mutations: Findings from a focus group and a needs-assessment survey. *Can Med Assoc J* 2001; 164: 1005-1009.
- Dijkhuizen FP, Huisman A, Boonstra H, Aalders AL. Tubacarcinoom na profylactische laparoscopische ovariectomie bij een patiente met een BRCA1-genmutatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 877-879.
- Dimitrov G, Iovchev I, Nikolov S. Obzor na genetichnite promeni pri rak na g'rdata. *Khirurgiia* 2000; 56(5-6): 60-62.

- Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 2003; 21: 593-601.
- Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1113-1123.
- Duffy SW, Nixon RM. Estimates of the likely prophylactic effect of tamoxifen in women with high risk BRCA1 and BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2002; 86: 218-221.
- Dupont EL, Kuhn MA, McCann C, Salud C, Spanton JL, Cox CE. The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *Am J Surg* 2000; 180: 274-277.
- Easton DF. Familial risks of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 179-181.
- Eccles DM, Simmonds P, Goddard J, Coultas M, Lalloo F, Evans G et al. Management of hereditary breast cancer. European Familial Breast Cancer Collaborative Group. *Dis Markers* 1999; 15: 187-189.
- Eeles R, Kadouri L. BRCA1/2 carriers and endocrine risk modifiers. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6: 521-528.
- Eeles RA, Powles TJ. Chemoprevention options for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18(21 Suppl): 93S-99S.
- Eeles RA. Future possibilities in the prevention of breast cancer: intervention strategies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 283-290.
- Eerola H, Aittomaki K, Asko-Seljavaara S, Nevanlinna H, von Smitten K. Hereditary breast cancer and handling of patients at risk. *Scand J Surg* 2002; 91: 280-287.
- Eggleston AK. E3 ligase activity and suppression of breast cancer. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11: 8.
- Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy --the price of fear. *N Engl J Med* 1999; 340: 137-138.
- Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy for women with BRCA1 and BRCA2 mutations--facts and controversy. *N Engl J Med* 2001; 345: 207-208.
- Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espie M, Janiaud P et al. Expertise collective INSERM-FNCLCC. Recommendations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine genetique de developper un cancer du sein et/ou de l'ovaire. *Ann Genet* 1999; 42: 51-64.
- Eisinger F, Julian-Reynier C, Sobol H. Tamoxifen's effect in women with breast cancer. *LANCET* 2001; 357: 1291-1292.
- Eisinger F, Charafe-Jauffret E, Jacquemier J, Birnbaum D, Julian-Reynier C, Sobol H. Tamoxifen and breast cancer risk in women harboring a BRCA1 germline mutation: computed efficacy, effectiveness and impact. *Int J Oncol* 2001; 18: 5-10.
- Eisinger F. Breast cancer - Risk reduction for cancer prone women. *Oncologie*. 2002; 4: 503-507.
- Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification et prise en charge des predispositions hereditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise a jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91: 219-237.
- Elit L. Familial ovarian cancer. *Can Fam Physician* 2001; 47: 778-784.
- Elit L, Rosen B, Goel V, McLaughlin J, Fung MK, Shime J et al. Prophylactic oophorectomy in Ontario. *Fam Cancer* 2001; 1: 143-148.

Elwood JM. Public health aspects of breast cancer gene testing in Canada. Part 1: risks and interventions. *Chronic Dis Can* 1999; 20: 3-13.

Esplen MJ, Hunter J, Leszcz M, Warner E, Narod S, Metcalfe K et al. A multicenter study of supportive-expressive group therapy for women with BRCA1/BRCA2 mutations. *Cancer*. 2004; 101: 2327-2340.

Evans D, Lalloo F, Shenton A, Boggis C, Howell A. Uptake of screening and prevention in women at very high risk of breast cancer. *Lancet* 2001; 358: 889-890.

Evans DG, Anderson E, Lalloo F, Vasen H, Beckmann M, Eccles D et al. Utilisation of prophylactic mastectomy in 10 European centres. *Dis Markers* 1999; 15: 148-151.

Fabian CJ, Zalles C, Kamel S, Zeiger S, Simon C, Kimler BF. Breast cytology and biomarkers obtained by random fine needle aspiration: Use in risk assessment and early chemoprevention trials. *J Cell Biochem* 1997; 67 Suppl 28-29: 101-110.

Fabian CJ, Kimler BF. Chemoprevention for high-risk women: Tamoxifen and beyond. *Breast J* 2001; 7: 311-320.

Fabian CJ, Kimler BF. Breast cancer chemoprevention: Current challenges and a look toward the future. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 113-124.

Foulkes WD, Goffin J, Brunet JS, Begin LR, Wong N, Chappuis PO. Tamoxifen may be an effective adjuvant treatment for BRCA1-related breast cancer irrespective of estrogen receptor status [2]. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1504-1506.

Foulkes WD. Re: Potential for bias in studies on efficacy of prophylactic surgery for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers (Letter). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1344.

Frank TS. Laboratory determination of hereditary susceptibility to breast and ovarian cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1023-1026.

Friedenson B. A current perspective on genetic testing for breast and ovarian cancer: the oral contraceptive decision. *MedGenMed* 2001; 3(6): 2.

Friedman LC, Webb JA, Richards CS, Lynch GR, Kaplan AL, Brunicardi FC et al. Psychological impact of receiving negative BRCA1 mutation test results in Ashkenazim. *Genet Med* 1999; 1(3): 74-79.

Friedrichsen DM, Malone KE, Doody DR, Daling JR, Ostrander EA. Frequency of CHEK2 mutations in a population based, case-control study of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R629-R635.

Fries MH, Holt C, Carpenter I, Carter CL, Daniels J, Flanagan J et al. Guidelines for evaluation of patients at risk for inherited breast and ovarian cancer: recommendations of the Department of Defense Familial Breast/Ovarian Cancer Research Project. *Mil Med* 2002; 167: 93-98.

Fries MH, Hailey BJ, Flanagan J, Licklider D. Outcome of five years of accelerated surveillance in patients at high risk for inherited breast/ovarian cancer: Report of a phase II trial. *Mil Med* 2004; 169: 411-416.

Garber J. A 40-year-old woman with a strong family history of breast cancer. *JAMA* 1999; 282: 1953-1960.

Gauthier-Villars M, Blandy C, Stoppa-Lyonnet D. Pour quelles raisons pourrait-on conseiller une mastectomie prophylactique a une femme a risque?. *Bull Cancer* 1999; 86: 754-759.

Gauthier-Villars M, Gad S, Caux V, Pages S, Blandy C, Stoppa-Lyonnet D. Genetic testing for breast cancer predisposition. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1171-1187,xxi.

Geller G, Doksum T, Bernhardt BA, Metz SA. Participation in breast cancer susceptibility testing protocols: influence of recruitment source, altruism, and family

- involvement on women's decisions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(4 Pt 2): 377-383.
- Goelen G, Teugels E, Bonduelle M, Neyns B, De Greve J. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in 42 Belgian families with a small number of symptomatic subjects. *J Med Genet* 1999; 36: 304-308.
- Goelen G, Rigo A, Bonduelle M, De Greve J. Moral concerns of different types of patients in clinical BRCA1/2 gene mutation testing. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1595-1600.
- Goldworth A. Informed consent in the genetic age. *Camb Q Healthc Ethics* 1999; 8: 393-400.
- Goodwin PJ. Management of familial breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 19-33.
- Gottlieb WH, Baruch GB, Friedman E. Prophylactic oophorectomy: Clinical considerations. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 20-27.
- Grann VR, Whang W, Jacobson JS, Heitjan DF, Antman KH, Neugut AI. Benefits and costs of screening Ashkenazi Jewish women for BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 1999; 17: 494-500.
- Grann VR, Jacobson JS, Sundararajan V, Albert SM, Troxel AB, Neugut AI. The quality of life associated with prophylactic treatments for women with BRCA1/2 mutations. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 283-292.
- Grann VR, Jacobson JS, Whang W, Hershman D, Heitjan DF, Antman KH et al. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: A decision analysis. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: 13-20.
- Gribble JN. Informed consent documents for BRCA1 and BRCA2 screening: how large is the readability gap? *Patient Educ Couns* 1999; 38: 175-183.
- Gross RE. Breast cancer: risk factors, screening, and prevention. *Semin Oncol Nurs* 2000; 16: 176-184.
- Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1660-1662.
- Haimov-Kochman R, Lavy Y, Hochner-Celinkier D. [Review of risk factors for breast cancer--what's new?]. *Harefuah* 2002; 141: 702-8,761.
- Hartley A, Rollason T, Spooner D. Clear cell carcinoma of the fimbria of the fallopian tube in a BRCA1 carrier undergoing prophylactic surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12: 58-59.
- Hartman AR, Daniel BL, Kurian AW, Mills MA, Nowels KW, Dirbas FM et al. Breast magnetic resonance image screening and ductal lavage in women at high genetic risk for breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 479-489.
- Hartman AR. The problems with risk selection; scientific and psychosocial aspects. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166: 125-144.
- Hartmann LC, Degnim A, Schaid DJ. Prophylactic mastectomy for BRCA1/2 carriers: progress and more questions. *J Clin Oncol* 2004; 22: 981-983.
- Hebert-Blouin MN, Koufogiannis V, Gillett P, Foulkes WD. Fallopian tube cancer in a BRCA1 mutation carrier: rapid development and failure of screening. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 53-54.
- Heimdal K, Maehle L, Moller P. Costs and benefits of diagnosing familial breast cancer. *Dis Markers* 1999; 15: 167-173.
- Heisey RE, Carroll JC, Warner E, McCready DR, Goel V. Hereditary breast cancer. Identifying and managing BRCA1 and BRCA2 carriers. *Can Fam Physician* 1999; 45: 114-124.

- Helmes AW. Application of the protection motivation theory to genetic testing for breast cancer risk. *Prev Med* 2002; 35: 453-462.
- Helzlsouer KJ. Bad news/good news: information about breast cancer risk following prophylactic oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1442-1443.
- Hesch RD, Kenemans P. Hormonal prevention of breast cancer: proposal for a change in paradigm. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1006-1018.
- Hornreich G, Beller U, Lavie O, Renbaum P, Cohen Y, Levy-Lahad E. Is uterine serous papillary carcinoma a BRCA1-related disease? Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 300-304.
- Houshmand SL, Campbell CT, Briggs SE, McFadden AW, Al Tweigeri T. Prophylactic mastectomy and genetic testing: an update. *Oncol Nurs Forum* 2000; 27: 1537-1547.
- Hughes C, Lerman C, Schwartz M, Peshkin BN, Wenzel L, Narod S et al. All in the family: evaluation of the process and content of sisters' communication about BRCA1 and BRCA2 genetic test results. *Am J Med Genet* 2002; 107: 143-150.
- Hughes KS, Papa MZ, Whitney T, McLellan R. Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma. *Cancer* 1999; 86(11 Suppl): 2502-2516.
- Hung MC, Wang SC. Suppressing HER2/neu-mediated cell transformation by transcriptional repressors. *BREAST DIS* 133; *Breast-Disease*. 2000; 11: 133-144.
- Irving M, Elmslie F, Berg J. 18. Genetics of breast cancer. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 677-682.
- Isaacs C, Peshkin BN, Schwartz M, Demarco TA, Main D, Lerman C. Breast and ovarian cancer screening practices in healthy women with a strong family history of breast or ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71: 103-112.
- Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P. Factors that reduce breast cancer risk not the same in all women. *Consultant* 2000; 40: 350.
- Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1094-1098.
- Johnston SRD. Late-breaking breast cancer research: From genomics to new drugs. *Breast Cancer Res* 1999; 1: 54-55.
- Jordan VC. How is tamoxifen's action subverted? *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 92-94.
- Kaduri L, Gibbs M, Hubert A, Sagi M, Heching N, Lerer I et al. Genetic testing of breast and ovarian cancer patients: clinical characteristics and hormonal risk modifiers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 75-80.
- Kahan Z, Thurzo L. Attores az emlorak gyogyszeres prevencioja teren. *Orv Hetil* 2003; 144: 597-603.
- Kahraman T, de Groot JWB, Rouwe C, Hofstra RMW, Links T, Sijmons RH et al. Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2a. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 331-335.
- Kauff ND, Scheuer L, Robson ME, Glogowski E, Kelly B, Barakat R et al. Insurance reimbursement for risk-reducing mastectomy and oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Genet Med* 2001; 3: 422-425.
- Kauff ND, Brogi E, Scheuer L, Pathak DR, Borgen PI, Hudis CA et al. Epithelial lesions in prophylactic mastectomy specimens from women with BRCA mutations. *Cancer* 2003; 97: 1601-1608.
- Kelly PT. Breast cancer risks: some clinically useful approaches. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2: 128-133.

- Kennedy RD, Quinn JE, Johnston PG, Harkin DP. BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients. *Lancet* 2002; 360: 1007-1014.
- Keogh LA, Southey MC, Maskiell J, Young MA, Gaff CL, Kirk J et al. Uptake of offer to receive genetic information about BRCA1 and BRCA2 mutations in an Australian population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2258-2263.
- Kets CM, Niermeijer MF, Massuger LF, Hoogerbrugge N. Overweeg bij familiale eierstokkanker altijd het risico op borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 1709-1711.
- Khoury-Collado F, Bombard AT. Hereditary breast and ovarian cancer: what the primary care physician should know. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 537-542.
- Kiechle M, Schmutzler R. Preventive Strategien bei familiärer Brustkrebsprädisposition. *Radiologe* 2001; 41: 366-370.
- 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. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 2251-2256.
- 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: 2251-2256.
- 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: 941-947.
- Klemp J, Brady D, Frank TS, Kimler BF, Fabian CJ. Incidence of BRCA1/2 germ line alterations in a high risk cohort participating in a phase II chemoprevention trial. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1209-1214.
- Klijn JGM, Meijers HH. Gene screening and prevention of hereditary breast cancer: A clinical view. *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1:13-23.
- Kodama M, Kodama T. The nature of tamoxifen action in the control of female breast cancer. *In Vivo*. 2001; 15: 319-325.
- Kramer R, Brown P. Should tamoxifen be used in breast cancer prevention? *Drug Saf* 2004; 27: 979-989.
- Kuerer HM, Hwang ES, Anthony JP, Dudley RA, Crawford B, Aubry WM et al. Current national health insurance coverage policies for breast and ovarian cancer prophylactic surgery. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 325-332.
- Kuhl CK. High-risk screening: multi-modality surveillance of women at high risk for breast cancer (proven or suspected carriers of a breast cancer susceptibility gene). *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(3 Suppl): 103-106.
- Kulman L. Sacrificing breasts before cancer strikes. Can a mastectomy lessen a woman's risk? *US News World Rep* 1999; 126: 70.
- Kuschel B, Lux MP, Goecke TO, Beckmann MW. Prevention and therapy for BRCA1/2 mutation carriers and women at high risk for breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 139-150.
- Lassetn C, Bonadona V. Prise en charge des femmes a risque hereditaire de cancer du sein: indications et modalites de depistage par mammographie. *Bull Cancer* 2001; 88: 677-686.
- Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 52-56.

- Lehmann LS, Weeks JC, Klar N, Biener L, Garber JE. Disclosure of familial genetic information: perceptions of the duty to inform. *Am J Med* 2000; 109: 705-711.
- Lerman C, Hughes C, Benkendorf JL, Biesecker B, Kerner J, Willison J et al. Racial differences in testing motivation and psychological distress following pretest education for BRCA1 gene testing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(4 Pt 2): 361-367.
- Lerman C, Hughes C, Croyle RT, Main D, Durham C, Snyder C et al. Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following BRCA1/2 testing. *Prev Med* 2000; 31: 75-80.
- Levavi H, Sabah G. BRCA susceptibility genes--a review of current conservative management of BRCA mutation carriers. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 463-466.
- Levin T, Reichelt J, Heimdal K, Moller P. Informasjonsflyt i familier med arvelig bryst- og eggstokkreft. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 3292-3294.
- Levine DA, Gemignani ML. Prophylactic surgery in hereditary breast/ovarian cancer syndrome. *Oncology (Huntingt)* 2003; 17: 932-941.
- Levy-Lahad E, Krieger M, Gottfeld O, Renbaum P, Klein G, Eisenberg S et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers as potential candidates for chemoprevention trials. *J Cell Biochem Suppl* 2000; 34:13-18.
- Liede A, Metcalfe K, Hanna D, Hoodfar E, Snyder C, Durham C et al. Evaluation of the needs of male carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 who have undergone genetic counseling. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1494-1504.
- Lim J, Macluran M, Price M, Bennett B, Butow P. Short- and long-term impact of receiving genetic mutation results in women at increased risk for hereditary breast cancer. *J Genet Couns* 2004; 13: 115-133.
- Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Duivenvoorden HJ et al. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *Am J Med Genet* 2001; 98: 15-24.
- Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Klijn JG, Seynaeve C, Tilanus MM et al. Attitudes and distress levels in women at risk to carry a BRCA1/BRCA2 gene mutation who decline genetic testing. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 266-272.
- Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Duivenvoorden HJ et al. Presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: how distressing are the pre-test weeks? Rotterdam/Leiden Genetics Working Group. *J MED GENET* 1999; 36: 906-913.
- Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Seynaeve C et al. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 97-112.
- Loman N, Johannsson O, Bendahl PO, Dahl N, Einbeigi Z, Gerdes AM et al. Prognosis and clinical presentation of BRCA2-associated breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1365-1373.
- Loman N. BRCA1 och BRCA2 har nått kliniken. Tioårigt fynd av genmutation ger nu möjlighet förebygga arftlig bröstcancer. *Lakartidningen* 2004; 101: 2172-2177.
- Lonning PE, Buzdar A, Santen R, Johnston S, Arteaga C, Yee D. Exemestane for breast cancer prevention: A feasible strategy? *Clin Cancer Res* 2005; 11: 918s-924s.
- Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2728-2732.

Lynch HT, Watson P, Tinley S, Snyder C, Durham C, Lynch J et al. An update on DNA-based BRCA1/BRCA2 genetic counseling in hereditary breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 109: 91-98.

Lynch HT, Lynch JF, Rubinstein WS. Prophylactic mastectomy: obstacles and benefits. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1586-1587.

Marchetti P, Di Rocco CZ, Ricevuto E, Bisegna R, Cianci G, Calista F et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: Overlooking the present panorama. *Ann Oncol* 2004; 15 Suppl 1: I27-I34.

Marsden J. Breast cancer and hormone replacement therapy. *J Br Menopause Soc* 2002; 8(Suppl 1): 24-26.

Matloff ET. Complex decision-making for BRCA1/2 carriers. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 266-268.

Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015-2020.

Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, Seynaeve C, Baalbergen A, Burger C et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1675-1681.

Menard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene*. 2003; 22: 6570-6578.

Menkiszak J, Rzepka-Gorska I, Gorski B, Gronwald J, Byrski T, Huzarski T et al. Attitudes toward preventive oophorectomy among BRCA1 mutation carriers in Poland. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 93-95.

Metcalfe KA, Liede A, Hoodfar E, Scott A, Foulkes WD, Narod SA. An evaluation of needs of female BRCA1 and BRCA2 carriers undergoing genetic counselling. *J Med Genet* 2000; 37: 866-874.

Metcalfe KA, Narod SA. Breast cancer risk perception among women who have undergone prophylactic bilateral mastectomy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1564-1569.

Metcalfe KA, Goel V, Lickley L, Semple J, Narod SA. Prophylactic bilateral mastectomy: patterns of practice. *Cancer* 2002; 95: 236-242.

Metcalfe KA. Prophylactic bilateral mastectomy for breast cancer prevention. *J Womens Health* 2004; 13: 822-829.

Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2004; 13: 14-25.

Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA. Satisfaction with breast reconstruction in women with bilateral prophylactic mastectomy: a descriptive study. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 360-366.

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: 222-226.

Miller LA, Singer ME. Benefit of prophylactic mastectomy for women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283: 3070.

Miron A, Schildkraut JM, Rimer BK, Winer EP, Sugg-Skinner C, Futreal PA et al. Testing for hereditary breast and ovarian cancer in the southeastern United States. *Ann Surg* 2000; 231: 624-634.

Miyoshi Y, Noguchi S. [Genetic test and prophylactic treatment in breast cancer families]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29: 512-522.

- Mokbel K, Singh-Ranger G. Breast cancer chemoprevention--an update. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 329-331.
- Moller P, Evans G, Haites N, Vasen H, Reis MM, Anderson E et al. Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: consensus statement from the Biomed 2 Demonstration Programme on Inherited Breast Cancer. *Dis Markers* 1999; 15: 207-211.
- Moller P, Borg A, Evans DG, Haites N, Reis MM, Vasen H et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002; 101: 555-559.
- Morice P, Pautier P, Delalogue S, Spatz A, Chompret A. Surgical procedure in patients with ovarian cancer diagnosed at the time of prophylactic oophorectomy. Analysis of two cases, literature review and surgical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 251-254.
- Morris KT, Johnson N, Krasikov N, Allen M, Dorsey P. Genetic counseling impacts decision for prophylactic surgery for patients perceived to be at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 181: 431-433.
- Morris RJ, Koshy CE, Zambacos GJ. Prophylactic mastectomy, oophorectomy, hysterectomy, and immediate transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction in a BRCA-2-negative patient. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 473.
- Morrow M. Insurance policies for prophylactic surgery: to cover or not to cover? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 321-322.
- Morrow M, Gradishar W. Breast cancer. *BMJ* 2002; 324: 410-414.
- Mosconi P, Leccese A. Genetic testing and breast cancer: the women's point of view. *Ann Oncol* 2004; 15 Suppl 1: I40-I42.
- Mouridsen HT, Brunner N. Clinical infrastructures to support proteomic studies of tissue and fluids in breast cancer. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 302-310.
- Narasimhadevara R, Pollak MN, Foulkes WD, Menard S, Casalini P, Tagliabue E et al. Re: Italian randomized trial among women with hysterectomy: Tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women (letter) [1]. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 918-919.
- Narod S. Prophylactic mastectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2001; 345: 1498.
- Narod S, Lubinski J. Re: Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1552.
- Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A case-control study. *Lancet* 2000; 356: 1876-1881.
- Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001; 357: 1467-1470.
- Narod SA. Hormonal prevention of hereditary breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 952: 36-43.
- Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 113-123.
- Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1656-1663.
- Newman L. Despite efficacy of prophylactic mastectomy, procedure finds few enthusiasts. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 338-339.

- Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Vlastos G, Ames FC, Ross MI et al. Educational review: role of the surgeon in hereditary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 368-378.
- Nogueira SM, Appling SE. Breast cancer: genetics, risks, and strategies. *Nurs Clin North Am* 2000; 35: 663-669.
- Nomizu T, Ito K. [Prevention of familial breast cancers]. *Nippon Rinsho* 2000; 58 Suppl: 537-541.
- Offit K, Robson M, Schrag D. Prophylactic mastectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2001; 345: 1498-1499.
- Olah E. Molecular cancer genetics in eastern and central Europe. *Dis Markers* 1999; 15: 75-77.
- Olivier RI, Van Beurden M, Lubsen MAC, Rookus MA, Mooij TM, Van De Vijver MJ et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004; 90: 1492-1497.
- Olopade OI, Pichert G. Cancer genetics in oncology practice. *Ann Oncol* 2001; 12: 895-908.
- Olopade OI, Artioli G. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J* 2004; 10 Suppl 1: xS5-S9.
- Olufunmilayo I, Olopade MD, Fackenthal JD. Breast cancer genetics. Implications of clinical practice]. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 705-725.
- Osborne MP. Chemoprevention of breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1207-1221.
- Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL, Agoff SN, Greer BE, Peters KL et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 176-180.
- Papa MZ, Ayalon S, Mintz I, Ben Ari G. [Breast cancer prevention in high risk individuals: the surgical aspects]. *Harefuah* 1999; 136: 474-476.
- Paradiso A, Muggia F. Familial breast cancer screening: ethical and social implications. *Ann Oncol* 2004; 15 Suppl 1: I5-I6.
- Pasini B, Pierotti MA. Familial breast and ovarian cancer: genetic counseling and clinical management in Italy. *Dis Markers* 1999; 15: 41-43.
- Pastore G, Canade A, Costantini M, Terribile D, Nardone L, Belli P. Diagnostic imaging in the clinical management of patients at high risk for breast cancer. *Rays* 2002; 27: 295-298.
- Pavelic K, Gall-Troselj K. Recent advances in molecular genetics of breast cancer. *J Mol Med* 2001; 79: 566-573.
- Peshkin BN, Demarco TA, Schwartz MD. Oophorectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 347: 1037-1040.
- Peshkin BN, Isaacs C, Finch C, Kent S, Schwartz MD. Tamoxifen as chemoprevention in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer: a pilot survey of physicians. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4322-4328.
- Petit JY, Greco M. Quality control in prophylactic mastectomy for women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 23-26.
- Peto J. Breast cancer susceptibility-A new look at an old model. *Cancer Cell* 2002; 1: 411-412.
- Peyrat JP, Vennin P, Hornez L, Fournier J, Adenis C, Bonnetterre J. Germline BRCA1 mutations in patients from 84 families with breast and/or ovarian cancers in northern France. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7(Suppl 1): S7-S12.

- Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002; 31: 33-36.
- Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol* 2003; 14: 9-19.
- Pierce L. Radiotherapy for breast cancer in BRCA1/BRCA2 carriers: clinical issues and management dilemmas. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 352-361.
- Plon SE, Peterson LE, Friedman LC, Richards CS. Mammography behavior after receiving a negative BRCA1 mutation test result in the Ashkenazim: a community-based study. *Genet Med* 2000; 2: 307-311.
- Powell SN, Willers H, Xia F. BRCA2 keeps Rad51 in line. High-fidelity homologous recombination prevents breast and ovarian cancer? *Mol Cell* 2002; 10: 1262-1263.
- Prichard RS, Hill AD, Dijkstra B, McDermott EW, O'Higgins NJ. The prevention of breast cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 772-783.
- Prouser N. Case report: genetic susceptibility testing for breast and ovarian cancer: a patient's perspective. *J Genet Couns* 2000; 9: 153-159.
- Pujol P, This P, Noruzinia M, Stoppa-Lyonnet D, Maudelonde T. Les formes héréditaires de cancer du sein liées à BRCA1 et BRCA2 sont-elles sensibles aux oestrogènes?. *Bull Cancer* 2004; 91: 583-591.
- Rampaul RS, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: The Nottingham breast team. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 229-238.
- Rebeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18(21 Suppl): 100S-103S.
- Reichelt JG, Dahl AA, Heimdal K, Moller P. Uptake of genetic testing and pre-test levels of mental distress in Norwegian families with known BRCA1 mutations. *Dis Markers* 1999; 15: 139-143.
- Rommel E, Harder F. Prophylactic mastectomy - Evaluation and treatment of high risk patients. *Swiss Surg* 2002; 8: 45-52.
- Reynolds T. Study clarifies risk of breast, ovarian cancer among mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1816-1818.
- Rhei E, Nixon AJ, Iglehart JD. Surgical management of high-risk patients. *Breast Dis* 2003; 12: 3-12.
- Riem L. Bei familiärem Mamma- oder Ovarialkarzinom: Normale Krebsvorsorge reicht nicht aus. *MMW Fortschr Med* 2004; 146 (15): 12.
- Riggs T. Prophylactic mastectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2001; 345: 1499.
- Robertson J, Levinson C, Mahowald M, Walker A. BRCA1 screening in a woman with breast cancer: a patient's perspective with commentary. *Womens Health Issues* 2001; 11: 63-72.
- Robson M. Tamoxifen for primary breast cancer prevention in BRCA heterozygotes. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 6: S18-S19.
- Robson M, Svahn T, McCormick B, Borgen P, Hudis CA, Norton L et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: A clinic-based series. *Cancer* 2005; 103: 44-51.
- Robson ME, Offit K. Considerations in genetic counseling for inherited breast cancer predisposition. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 362-370.

Robson ME. Clinical considerations in the management of individuals at risk for hereditary breast and ovarian cancer. *Cancer Control* 2002; 9: 457-465.

Roseau E. Ovariectomie preventive chez les femmes avec mutations BRCA. *Presse Med* 2003; 32: 149-150.

Rosenthal TC, Puck SM. Screening for genetic risk of breast cancer. *Am Fam Physician* 1999; 59: 99-104,106.

Roukos DH, Agnanti NJ, Paraskevaidis E, Kappas AM. Approaching the dilemma between prophylactic bilateral mastectomy or oophorectomy for breast and ovarian cancer prevention in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 941-943.

Ruiz-Flores P, Calderon-Garciduenas AL, Barrera-Saldana HA. Genetica del cancer de mama. BRCA1 y BRCA2: los principales genes de predisposicion a la enfermedad. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 46-64.

Russo J, Lynch H, Russo IH. Mammary gland architecture as a determining factor in the susceptibility of the human breast to cancer. *Breast J* 2001; 7: 278-291.

Saade M, Salamoun W, Tueni E, Shami PJ. Who should be screened for hereditary breast cancer and what should be done with the information? *J Med Liban* 1999; 47: 281-283.

Sacks NP. The natural history of breast cancer--can anything be done about it? *Med Leg J* 2000; 68(Pt 1):16-29.

Sakorafas GH, Tsiotou AG. Genetic predisposition to breast cancer: a surgical perspective. *Br J Surg* 2000; 87: 149-162.

Salih AK, Fentiman IS. 14. Breast cancer prevention. *INT J CLIN PRACT* 2002; 56(4):267-271.

Savarese A, Cognetti F. Perspectives in the clinical management of BRCA mutations carriers. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(3 Suppl): 31-35.

Scalia JL, Legare RD. The identification and management of hereditary breast and ovarian cancer. *Med Health R I* 2003; 86(2): 48-51.

Scherneck S, Hofmann W. BRCA1 und BRCA2: Mutationen und andere genetische Veränderungen--praktische Relevanz. *Chirurg* 1999; 70: 373-379.

Schiffman K, Disis ML. HER2/neu peptide-based vaccines, with GM-CSF as an adjuvant, in patients with advanced-stage HER2/neu-expressing cancers. *Clin Lung Cancer* 2000; 2: 74-77.

Schmutzler RK, Kempe A, Kiechle M, Beckmann MW. Klinische Beratung und Betreuung von Frauen mit erblicher Disposition für das Mamma- und Ovariakarzinom. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 563-566.

Schoumacher F, Glaus A, Mueller H, Eppenberger U, Bolliger B, Senn HJ. BRCA1/2 mutations in Swiss patients with familial or early-onset breast and ovarian cancer. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 223-226.

Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283: 617-624.

Schwartz MD, Benkendorf J, Lerman C, Isaacs C, Ryan-Robertson A, Johnson L. Impact of educational print materials on knowledge, attitudes, and interest in BRCA1/BRCA2: testing among Ashkenazi Jewish women. *Cancer* 2001; 92: 932-940.

Scott CI, Iorgulescu DG, Thorne HJ, Henderson MA, Phillips KA, Sambrook J et al. Clinical, pathological and genetic features of women at high familial risk of breast cancer undergoing prophylactic mastectomy. *Clin Genet* 2003; 64: 111-121.

- Segal J, Esplen MJ, Toner B, Baedorf S, Narod S, Butler K. An investigation of the disclosure process and support needs of BRCA1 and BRCA2 carriers. *Am J Med Genet* 2004; 125A: 267-272.
- Solomon JS, Brunicardi CF, Friedman JD. Evaluation and treatment of BRCA-positive patients. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 714-719.
- Spear SL, Pennanen M, Barter J, Burke JB. Prophylactic mastectomy, oophorectomy, hysterectomy, and immediate transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction in a BRCA-2-positive patient. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 548-553.
- Srivastava A, McKinnon W, Wood ME. Risk of breast and ovarian cancer in women with strong family histories. *Oncology* 2001; 15: 889-902.
- Stefanek M, Hartmann L, Nelson W. Risk-reduction mastectomy: clinical issues and research needs. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1297-1306.
- Stephenson J. Cancer studies explore targeted therapy, researchers seek new prevention strategies. *JAMA* 2002; 287: 3063-3067.
- Stolier AJ, Fuhrman GM, Mauterer L, Bolton JS, Superneau DW. Initial experience with surgical treatment planning in the newly diagnosed breast cancer patient at high risk for BRCA-1 or BRCA-2 mutation. *Breast J* 2004; 10: 475-480.
- Stoppa-Lyonnet D. Predispositions genetiques aux cancers du sein: etat des lieux en avril 1998. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27: 517-520.
- Stoppa-Lyonnet D. Problemes poses par la prise en charge gynecologique des femmes porteuses d'une mutation germinale des genes BRCA 1 & 2. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31: 370-377.
- Stoutjesdijk MJ, Barentsz JO. Prophylactic mastectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2001; 345 (20):1499.
- Strobel ES, Fritschka E. Hereditary premenopausal breast cancer. *Onkologie* 2002; 25: 24-27.
- Surbone A. Ethical implications of genetic testing for breast cancer susceptibility. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 149-157.
- Swanson GP, Stefanek M, Hartmann L, Nelson W. Re: Risk-reduction mastectomy: Clinical issues and research needs (letter). *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 143-144.
- Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Suzuki A, Sakayori M, Ishioka C et al. Collaboration of breast cancer clinic and genetic counseling division for BRCA1 and BRCA2 mutation family in Japan. *Breast Cancer* 2004; 11: 30-32.
- Taucher S, Gnant M, Jakesz R. Preventive mastectomy in patients at breast cancer risk due to genetic alterations in the BRCA1 and BRCA2 gene. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 3-8.
- Tennent BJ, Cardiff RD. Mice, mutations and mammary glands. *Mol Med Today* 2000; 6: 143-144.
- Thompson HS, Valdimarsdottir HB, Duteau-Buck C, Guevarra J, Bovbjerg DH, Richmond-Avellaneda C et al. Psychosocial predictors of BRCA counseling and testing decisions among urban African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1579-1585.
- Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist* 2004; 9: 13-24.
- Trecate G, Vergnaghi D, Bergonzi S, De Simone T, Costa C, Spatti GB et al. BMRI in early detection of breast cancer in patients with increased genetic risk: our preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(3 Suppl): 125-130.
- Unic I, Verhoef LCG, Stalmeier PFM, Van Daal WAJ. Prophylactic mastectomy or screening in women suspected to have the BRCA1/2 mutation: A prospective pilot

study of women's treatment choices and medical and decision-analytic recommendations. *Med Decis Mak* 2000; *Medical-Decision-Making*. 2000; 20: 251-262.

van Dooren S, Rijnsburger AJ, Seynaeve C, Duivenvoorden HJ, Essink-Bot ML, Tilanus-Linthorst MM et al. Psychological distress in women at increased risk for breast cancer: the role of risk perception. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2056-2063.

van Geel AN. Prophylactic mastectomy: The Rotterdam experience. *Breast* 2003; 12: 357-361.

van Golen K, Milliron K, Davies S, Merajver SD. BRCA-associated cancer risk: molecular biology and clinical practice. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 11-18.

van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C et al. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3867-3874.

Van Roosmalen MS, Stalmeier PF, Verhoef LC, Hoekstra-Weebers JE, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N et al. Randomized trial of a shared decision-making intervention consisting of trade-offs and individualized treatment information for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3293-3301.

Van Roosmalen MS, Stalmeier PFM, Verhoef LCG, Hoekstra-Weebers JE, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N et al. Impact of BRCA1/2 Testing and Disclosure of a Positive Test Result on Women Affected and Unaffected with Breast or Ovarian Cancer. *Am J Med Genet* 2004; 124 A: 346-355.

Van Roosmalen MS, Stalmeier PFM, Verhoef LCG, Hoekstra-Weebers JE, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N et al. Randomised trial of a decision aid and its timing for women being tested for a BRCA1/2 mutation. *Br J Cancer* 2004; 90: 333-342.

Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41: 549-554.

Verheijen RH, Boonstra H, Menko FH, de Graaff J, Vasen HF, Kenter GG. Aanbevelingen voor het beleid bij vrouwen met een erfelijk bepaalde hoge kans op gynaecologische kanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 2414-2418.

Vogel VG. Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 156-170.

Vogel VG. Reducing the risk of breast cancer with tamoxifen in women at increased risk. *J Clin Oncol* 2001; 19(18 Suppl): 87S-92S.

Volm T. Familial ovarian cancer. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2: 34-38.

Wagner TM, Moslinger R, Langbauer G, Ahner R, Fleischmann E, Auterith A et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. *BR J CANCER* 2000; 82: 1249-1253.

Wainberg S, Husted J. Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1989-1995.

Wang C, Gonzalez R, Milliron KJ, Strecher VJ, Merajver SD. Genetic counseling for BRCA1/2: a randomized controlled trial of two strategies to facilitate the education and counseling process. *Am J Med Genet A* 2005; 134: 66-73.

Warner E. Fighting the battle against breast cancer. So close and yet so far. *Can Fam Physician* 1999; 45: 1849-1854.

Warner E. Intensive radiologic surveillance: A focus on the psychological issues. *Ann Oncol* 2004; 15 Suppl 1: 143-147.

- Warren R. Screening women at high risk of breast cancer on the basis of evidence. *Eur J Radiol* 2001; 39: 50-59.
- Weber BL. Genetic testings for cancer: the surgeon's critical role. *Familial breast cancer. J Am Coll Surg* 1999; 188: 79-86.
- Whitfield GA. Oophorectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 347: 1037-1040.
- Wild C, Jonas S. Wie viel prädiktive genetische Diagnostik verträgt das öffentliche, solidarisch finanzierte Gesundheitswesen?--Erste Annäherung einer Ab- und Eingrenzung der Verantwortlichkeit am Beispiel hereditärer Karzinome. *Gesundheitswesen* 2003; 65: 351-358.
- Wood WC. Advising women at high risk of breast cancer. *Oncology* 2004; 18: 28-32.
- Yamashita Y, Sagawa T, Fujimoto T, Sugawara T, Yamada H, Hoshi N et al. BRCA1 mutation testing for Japanese patients with ovarian cancer in breast cancer screening. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58: 11-17.
- Zanker KS, Anand M, Majumdar A, Daftary GV. The Mumbai Conference on Molecular Targets in Cancer Cells: new paradigms in research and treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 636-641.
- Zhuang SH, Leonard GD, Swain SM. Oophorectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 347: 1037-1040.
- Zielinski SL. BRCA1 discovery led to patent debate, genetic screening. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 986.
- Zimmerman VL. BRCA gene mutations and cancer. *Am J Nurs* 2002; 102: 28-36.
- Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH et al. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 45-50.
- Zweemer RP, Jacobs IJ. Comment on Elit et al.: prophylactic oophorectomy in Ontario. *Fam Cancer* 2001; 1: 187-188.

ANEXO III: LISTA DE COMPROBACIÓN PARA LA VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE

DISEÑO DEL ESTUDIO					
PROSPECTIVO		RETROSPECTIVO		AMBISPECTIVO	
POBLACIÓN A ESTUDIO Y COMPARABILIDAD DE GRUPOS					
VARIABLE	CRITERIOS DE SELECCIÓN	COMPARABILIDAD DE GRUPOS	DATOS		TRATAMIENTO EN EL ANÁLISIS (Confusión)
			G.I.*	vs G.C.**	
1.- Antecedentes familiares de cáncer genético (mama, ovario, trompas)					
Sí / No					
Detalles: a.- Nº de miembros afectados b.- Tipo de tumor c.- Edad d.- Sexo					
2.- Antecedentes familiares de mutación conocida					
Sí / No					
Detalles: a.- BRCA-1 b.- BRCA-2					
3.- Antecedentes personales ginecológicos					
A.- Menarquia					
Edad (Sí / No)					

B.- Paridad				
Sí / No				
Nº Hijos				
Edad a la que tuvo el primer hijo vivo				
C.- Menopausia				
Sí / No				
Edad (Sí/No)				
Tiempo de exposición a estrógenos endógenos				
D.- MBP_OBP***				
Sí / No				
E.- Uso de hormonas exógenas				
Sí / No				
Tipo (Sí / No) <i>(Anticonceptivos orales/Terapia Hormonal Sustitutiva/Ambos)</i>				
F.- Alteraciones en el tejido mamario				
Alteraciones radiológicas (Sí / No)				
Alteraciones histológicas (Sí / No)				
4.- Antecedentes personales oncológicos: NINGUNA MUJER DE LOS GRUPOS DE COMPARACIÓN TIENE CÁNCER DE MAMA AL INICIO DEL ESTUDIO				
Sí / No				
Detalles: a.- Tipo de tumor b.- Edad al diagnóstico				
5.- Año de nacimiento de las mujeres del estudio				
Sí / No				

6.- Mutación BRCA				
Sí / No				
Tipo de mutación (BRCA-1/BRCA-2) y proporción de mujeres con cada mutación				
7.-Las cohortes pertenecen a una etnia donde la mutación BRCA es muy prevalente				
Sí / No				
Detalles:				
8.- Nacionalidad de las pacientes:				
Sí / No				
Detalles: a.- Única b.- Múltiple				
9.- Estilos de vida				
Sí / No				
Detalles: a.- Dieta b.- Ejercicio físico c.- Alcohol d.- Otros (especificar)				
10.- Exposición a radiaciones				
Sí / No				
11.-Edad de las mujeres al inicio del estudio				
Sí / No				

12.- Centro/s médico/s de seguimiento:						
Sí / No						
Detalles:						
a.- Hospital general b.- Hospital oncológico c.- Hospital específico de cáncer genético						
13.- ¿Los grupos de comparación han sido seguidas en distintos Centros Médicos?			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
14.- ¿Se describe el método utilizado para detectar la mutación genética? <i>(Especificar el método si se conoce –Ligamiento, detección directa, ambos,...-)</i>			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
15.- ¿Se especifica la técnica empleada? <i>Análisis DNA: (SSCP, CSGE, FAMA, DGCE, DHPLC). Análisis RNA: (PTT, ASLO)</i>			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
16.- ¿Queda claro en el artículo el tipo de información aportada y si se facilitó por igual a todas las mujeres del estudio previa decisión sobre la estrategia de intervención a seguir?			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
17.- ¿Están todas las mujeres del estudio contabilizadas en el análisis de acuerdo a su experiencia de exposición?			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
18.- ¿Se describe alguna estrategia de análisis para disminuir los sesgos de confusión? <i>(Ajuste, estratificación)</i>			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
SEGUIMIENTO						
19.- ¿El período de seguimiento es igual o similar entre los grupos de comparación?			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
a.- < 1 año b.- De 1 a 4 años c.- De 4 a 10 años d.- >10 años			a.- <input type="checkbox"/>	b.- <input type="checkbox"/>	c.- <input type="checkbox"/>	d.- <input type="checkbox"/>
20.- ¿Se hace mención en el artículo a las pérdidas en el seguimiento?			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
21.- ¿Se da información clara sobre el número de pérdidas por grupos y los motivos de las mismas?			SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	NP <input type="checkbox"/>	

22.- ¿Se explica cómo se analizaron los datos en relación a las pérdidas?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/>
RESULTADOS	
23.- ¿Qué resultados se midieron? a.- Incidencia de cáncer de mama c.- Ambos b.- Mortalidad por cáncer de mama d.- Otros (Especificar)	a.- <input type="checkbox"/> b.- <input type="checkbox"/> c.- <input type="checkbox"/> d.- <input type="checkbox"/> Especificar:
24.- ¿Se describe el método utilizado para medir el resultado esperado? (Describir el método utilizado en todas las estrategias de intervención llevadas a cabo durante el estudio para detectar el resultado esperado)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
25.- El esfuerzo en la búsqueda del resultado esperado y el método utilizado para la medición del mismo, ¿Es similar en los grupos de comparación? ¿Se utilizan medidas subjetivas u objetivas?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
26.- ¿Cuál es al magnitud de la asociación entre el factor exposición y la variable resultado? (RR, OR, Hazard Ratio,...)	
27.- ¿Cuál es la precisión del estimador de riesgo? (Amplitud del Intervalo de Confianza)	
28.- Los resultados de este trabajo, ¿conducen con los aportados por otros estudios?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
29.- Observaciones:	

* Grupo Intervención
** Grupo Comparación

Referencia del artículo evaluado: