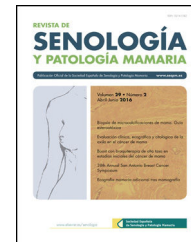




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Tumores ginecológicos en pacientes portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2



Reyes Oliver Pérez^b, Montserrat de Miguel Reyes^e, Luis Robles Díaz^d,
Almudena Vivares López^a, Gloria Baeza Hernández^a, Consuelo Sanz Ferrández^c,
M. Luisa Arroyo Vozmediano^c, Marta Gallego Álvarez^c, Marta Blanco Guerrero^c,
Beatriz García Chapinal^c, Irene Hernández Muñoz^c y Sofía Aragón Sánchez^{c,*}

^a Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Sección de Ginecología Oncológica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Sección de Patología y Oncología mamaria, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Sección de Oncología Heredofamiliar, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 12 de febrero de 2019; aceptado el 28 de enero de 2020

Disponible en Internet el 15 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

BRCA1;
BRCA2;
Cáncer de mama;
Cáncer de ovario;
Mastectomía
profiláctica;
Salpingooforectomía
profiláctica

Resumen

Objetivo: Analizar la incidencia de cáncer de mama y de ovario, y las características de dichos tumores en pacientes portadoras de mutaciones BRCA1-2.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye un total de 111 pacientes con diagnóstico molecular de mutación en genes BRCA1 (56) o BRCA2 (55).

Resultados: En el 69,4% de los casos el test genético se realizó tras el diagnóstico oncológico. La incidencia objetivada de cáncer de mama y ovario fue, respectivamente, del 62,2 y el 20,7%. El tipo histológico más frecuente de cáncer de mama fue el ductal infiltrante (89,7%). El 67,7% de los tumores mamarios BRCA1 presentaron un fenotipo triple negativo y el 80% de los BRCA2 mostraron un fenotipo luminal, siendo la diferencia estadísticamente significativa. El 87% de los cánceres de ovario fueron carcinomas serosos de alto grado. El 41,4% de las pacientes se realizó mastectomía profiláctica encontrándose de forma casual lesiones patológicas en el 19,5% de las piezas quirúrgicas. El 41,4% se realizó salpingooforectomía bilateral profiláctica, en cuyas piezas quirúrgicas objetivaron un 6,5% de lesiones patológicas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ssofiaa0@mail.com (S. Aragón Sánchez).

Conclusiones: La incidencia de cáncer de mama/ovario en las pacientes portadoras de BRCA 1-2 estudiadas es superior a la descrita en la población general, desarrollándose a edades más tempranas. No obstante, el diagnóstico genético de la mutación es, en la mayoría de los casos, secundario al del evento oncológico. Se debe incidir en el diagnóstico precoz de la mutación basado en los antecedentes familiares para instaurar precozmente medidas de cribado y de reducción de riesgo.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SESPM.

KEYWORDS

BRCA1;
BRCA2;
Breast cancer;
Ovarian cancer;
Prophylactic
mastectomy;
Prophylactic salpingo-
oophorectomy

Gynaecological tumours in patients with BRCA1 and BRCA2 mutations

Abstract

Objective: To analyse the incidence of breast and ovarian cancer, and the characteristics of these tumours, in patients with BRCA1-2 mutations.

Patients and methods: Retrospective observational study that included a total of 111 patients with a molecular diagnosis of mutation in BRCA1 (56) and / or BRCA2 (55) genes.

Results: In 69.4% of the cases, genetic testing was performed after oncological diagnosis. The incidence of breast and ovarian cancer was 62.2% and 20.7%, respectively. The most frequent histological type of breast cancer was infiltrating ductal (89.7%). A total of 67.7% of breast tumours in BRCA1 patients had a triple negative phenotype and 80% of BRCA2 patients showed a luminal phenotype. Most (87%) ovarian cancers were high grade serous carcinomas. In 41.4% of the patients, prophylactic mastectomy was performed, with a coincidental pathological finding in 19.5% of the surgical specimens. In 41.4% of the patients, prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy was performed, with 6.5% of surgical specimens showing pathological lesions.

Conclusions: The incidence of breast/ovarian cancer in patients harbouring BRCA 1-2 mutations is higher than in the general population, and the cancer develops in younger patients. However, the genetic diagnosis of the mutation is usually secondary to that of the oncological event. The early diagnosis of the mutation based on family history should be emphasised in order to initiate early screening and risk-reduction measures.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SESPM.

Introducción

El 5-10% de los cánceres de mama y de ovario son hereditarios, la mayoría de los mismos relacionados con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2¹⁻⁵. En el caso de los pacientes portadores de mutaciones en BRCA1, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer de mama es del 52% (IC del 95%, 26-69%) y para el cáncer de ovario del 22% (IC del 95%, 0-40%). Para las portadoras de mutaciones en BRCA2, estos riesgos son, respectivamente, del 47% (IC del 95%, 29-60%) y del 18% (IC del 95%, 0-35%)⁶. Este incremento de riesgo implica que esta población sea subsidiaria tanto de un cribado más estricto, como de la realización de cirugías profilácticas o de reducción de riesgo, como la mastectomía subcutánea bilateral o la salpingooforectomía bilateral (RRSO)⁶.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la incidencia de cáncer de mama y ovario, y las características de dichos tumores, en pacientes diagnosticadas de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Como objetivo secundario se plantea analizar las cirugías reductoras de riesgo (mastectomía y salpingooforectomía bilateral) realizadas, así como las características histopatológicas de las piezas quirúrgicas obtenidas.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo. El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro centro, no siendo necesario un consentimiento informado firmado específico, dada la naturaleza retrospectiva del mismo y el uso de historias clínicas anónimas.

Se incluyó a un total de 111 pacientes con diagnóstico de mutación en los genes BRCA1 o BRCA2 en el Servicio de Genética del Hospital Universitario 12 de Octubre durante el periodo comprendido entre enero del año 2002 y junio del año 2017. Se excluyó del estudio a aquellas pacientes diagnosticadas de la mutación que no mantenían seguimiento en nuestro centro.

La información fue recogida en una base de datos diseñada para el proyecto. En el estudio descriptivo de la muestra las variables categóricas se describen mediante sus frecuencias absolutas y relativas, y las variables numéricas, a través de la media y la desviación estándar, mediana y rango intercuartílico.

Se realizaron contrastes de hipótesis para evaluar la asociación estadística entre el tipo de mutación genética y las variables explicativas. Para las variables categóricas se utilizó el test de la chi al cuadrado o el estadístico exacto de Fisher si la frecuencia esperada en alguna de las casillas era

inferior a 5. En el caso de las variables numéricas, cuando se asumió normalidad, se realizó un contraste mediante una *t* de Student para muestras independientes. Cuando la normalidad no pudo ser asumida, el contraste fue el test no paramétrico *U* de Mann-Whitney. Se consideró diferencia estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el software estadístico Stata/IC 13.0 de Windows (Statacorp).

Resultados

El 50,5% (56) de los casos correspondió con una mutación BRCA1 y el 49,5% (55) con mutación BRCA2. No se objetivó ningún caso de mutación simultánea en ambos genes. La edad media al diagnóstico molecular de la mutación fue 46 años. En el 69,4% de los casos el test genético se realizó a raíz del diagnóstico de cáncer de mama u ovario en la propia paciente (caso índice), mientras que en el 30,6% este se indicó por los antecedentes familiares y en ausencia de proceso oncológico propio.

El 62,2% de las pacientes incluidas en el estudio fueron diagnosticadas de un cáncer de mama, con una incidencia de segundos tumores primarios del 18,8%. La edad media al diagnóstico fue 43,3 años. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (89,7%). Todos los casos de carcinoma medular diagnosticados se correspondieron con mutaciones BRCA1, mientras que todos los casos de carcinoma lobulillar infiltrante con mutaciones de tipo BRCA2. En el global de la muestra, el tipo molecular más frecuente fue el triple negativo (41%); no obstante, en el análisis de subgrupos esta tendencia solo se mantuvo para los casos con mutación en BRCA1, con una prevalencia de tumores triple negativo del 67,7% frente al 13,3% de los tumores en casos con mutación BRCA2 ($p \leq 0,001$) (tablas 1 y 2).

El 20,7% de las pacientes estudiadas fueron diagnosticadas de un carcinoma de ovario, con una edad media al diagnóstico de 50,5 años. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma epitelial seroso de alto grado (87%), seguido del carcinoma endometriode (8,7%). En el 74% de los casos presentaban enfermedad extendida en el momento del diagnóstico (estadio tumoral \geq II según FIGO) (tabla 3).

Se realizó cirugía de reducción de riesgo mamaria (mastectomía bilateral o unilateral si antecedente de mastectomía previa) en el 41,4% de las pacientes, con una edad media de 45,2 años en el momento de la cirugía. El 73,9% presentaban antecedente de cáncer de mama contralateral. En el 4,3% de las cirugías profilácticas realizadas se evidenció un carcinoma infiltrante en la pieza quirúrgica y en el 15,2% carcinoma in situ (tabla 4).

Así mismo, se realizó salpingooforectomía bilateral (o unilateral si antecedente de salpingooforectomía previa) profiláctica en el 41,4% de los casos, con una edad media en el momento de la realización de 48,5 años, siendo el 65,2% de las pacientes posmenopáusicas. El análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica fue negativo en el 93,5% de los casos, diagnosticándose carcinoma seroso intraepitelial de trompa (STIC) en el 4,3% de los casos y carcinoma infiltrante en el 2,2% (tabla 4).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de cáncer de mama ni en la incidencia

Tabla 1 Características epidemiológicas, histopatológicas y moleculares de las pacientes con antecedente personal de Ca. Mama (N=69)

Variable	
<i>Edad al diagnóstico</i>	43,3 (11,9) 40,4 (38,4; 48,0)
<i>Estado hormonal en el diagnóstico de Ca. Mama.</i>	
Premenopáusica	51 (73,9)
Postmenopáusica	18 (26,1)
<i>Localización del tumor</i>	
Unilateral	65 (94,2)
Bilateral	4 (5,8)
<i>Tipo histológico</i>	
Carcinoma ductal infiltrante	61 (89,7)
Carcinoma lobulillar infiltrante	3 (4,4)
Carcinoma medular	3 (4,4)
Enfermedad de Paget	1 (1,5)
<i>Estadio tumoral</i>	
I	36 (57,1)
II	20 (31,8)
III	7 (11,2)
IV	0 (0)
<i>Tipo molecular^a</i>	
Luminal A	12 (19,7)
Luminal B HER2-	9 (14,8)
Luminal B HER2+	11 (18,0)
No luminal HER2+	4 (6,6)
Basa o triple negativo	25 (41,0)

Variables expresadas en N(%) o en Media (desviación estándar) y p50 (p25; p75)

^a Clasificación de St. Gallen 2015

de carcinoma de ovario entre las pacientes portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2 (61,8% vs. 65,2%, $p=0,941$; 25% vs. 16,4%, $p=0,262$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la cirugía profiláctica de reducción de riesgo entre ambos grupos de estudio, habiendo sido realizadas un 32,7% de mastectomías profilácticas y RSSO en pacientes BRCA1 frente a un 50% en pacientes con mutación BRCA 2 (tabla 2).

Discusión

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la población femenina y el segundo más frecuente a nivel global. Su incidencia en la población general se sitúa en un 11,9%⁷, con una incidencia acumulada a lo largo de la vida del 8,9%⁸. En pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA, este riesgo se incrementa, mostrando un riesgo acumulado a lo largo de la vida del 52% (IC del 95%, 26-69%) para BRCA1 y del 47% (IC del 95%, 29-60%) para BRCA2⁶. En la serie de pacientes analizada, la incidencia de carcinoma de mama objetivada fue del 62,2%, dato sustancialmente superior al descrito en la población general, lo que concuerda con el riesgo incrementado de esta patología en este subgrupo de pacientes.

Al igual que en la población general, el tipo histológico de cáncer de mama más frecuente en pacientes portadoras

Tabla 2 Análisis comparativo según tipo de mutación BRCA

Variable	Mutación				p valor
	N.º	BRCA2	N.º	BRCA1	
<i>Edad al diagnóstico</i>	53	46,4	56	47,4	0,6
<i>Incidencia Ca. mama</i>	55		56		0,941
No		21 (38,2)		21 (37,5)	
Sí		34 (61,8)		35 (62,5)	
<i>Edad en el diagnóstico de Ca. mama</i>	34	42,7	35	43,9	0,6
<i>Tipo molecular de Ca. mama</i>	30		31		< 0,001
Luminal		24 (80)		8 (25,8)	
HER2 positivo		2 (6,7)		2 (6,5)	
Triple negativo		4 (13,3)		21 (67,7)	
<i>Estadio al diagnóstico de Ca. mama</i>	31		32		0,656
Precoz (\leq II B)		27 (87,1)		29 (90,6)	
Avanzado ($>$ II B)		4 (12,9)		3 (9,4)	
<i>Incidencia de Ca. ovario</i>	55		56		0,262
No		46 (83,6)		42 (75,0)	
Sí		9 (16,4)		14 (25,0)	
<i>Edad al diagnóstico de Ca. ovario</i>	9	49,8	14	50,5	0,6
<i>Estadio al diagnóstico de Ca. ovario</i>	9		14		0,526
Precoz ($<$ II)		3 (33,3)		3 (21,4)	
Avanzado (\geq II)		6 (66,7)		11 (78,6)	
<i>Cirugía profiláctica de Ca. mama</i>	55		56		0,065
No		37 (67,3)		28 (50,0)	
Sí		18 (32,7)		28 (50,0)	
<i>Cirugía profiláctica de Ca. ovario</i>	55		56		0,065
No		37 (67,3)		28 (50,0)	
Sí		18 (32,7)		28 (50,0)	

de mutación BRCA1 y BRCA2 es el carcinoma ductal infiltrante, con una incidencia descrita en la literatura en torno al 80%^{8,9}. Acorde con ello, este tipo histológico ha supuesto el 89,7% del total de los carcinomas de mama diagnosticados en nuestra serie de pacientes. Así mismo, histologías menos prevalentes se han asociado con mutaciones concretas de BRCA, de manera que el tipo histológico medular es 5 veces más frecuente en los casos de mutación BRCA1 y el tipo lobulillar infiltrante cuatro veces más frecuente en los casos de mutación BRCA2¹⁰. Esta tendencia también se objetiva en la serie de pacientes analizada en la que todos los carcinomas medulares diagnosticados se correspondieron con una mutación de tipo BRCA1 y todos los lobulillares con una mutación BRCA2.

Respecto a los tipos moleculares, los tumores asociados a mutaciones BRCA1 y BRCA2 presentan de forma significativa mayor prevalencia de fenotipos triple negativo. Mavaddat et al. describen un porcentaje 47,9%⁹ de tumores triples negativos frente al 15-20%¹⁰ de la población general. Acorde con ello, en nuestra serie el 40% de los casos diagnosticados correspondieron con fenotipos triples negativos. No obstante, para algunos autores esta tendencia es exclusiva de los casos de mutación en BRCA1. Tun et al. obtienen 5,6 veces más riesgo de presentar una mutación BRCA1 tras un diagnóstico de carcinoma de mama triple negativo frente al resto de la población (mutación BRCA2 o BRCA no mutado)¹¹. En nuestra serie de pacientes, también se objetiva esta tendencia, de manera que la prevalencia de tumores triples

Tabla 3 Características epidemiológicas, histopatológicas y moleculares de las pacientes con antecedente personal de Ca. Ovario (N=23)

Variable	
<i>Edad al diagnóstico</i>	50,5 (10,2) 48,4 (42,8; 55,8)
<i>Estado hormonal en el diagnóstico de Ca. Mama.</i>	
Premenopáusica	7 (30,4)
Postmenopáusica	16 (69,6)
<i>Tipo histológico</i>	
Carcinoma Seroso de alto grado	20 (80,7)
Carcinoma mucinoso	1 (4,4)
Carcinoma endometrioide	2 (8,7)
<i>Estadio tumoral</i>	
I	6 (26,1)
II	3 (13,1)
III	8 (34,8)
IV	6 (26,1)

Variables expresadas en N(%) o en Media (desviación estándar) y p50 (p25; p75)

Tabla 4 Cirugía de reducción de riesgo de mama y ovario

Variable	N.º	
<i>Cirugía profiláctica de mama</i>	111	
No		65 (58,5)
Sí, previa al diagnóstico de Ca. mama		12 (10,8)
Sí, con cáncer de mama contralateral		34 (30,6)
<i>Edad en la cirugía profiláctica mama</i>	46	45,2 (9,8)44,0 (37,7; 50,8)
<i>Estado hormonal en el momento de la cirugía profiláctica mama</i>	46	
Premenopáusica		20 (43,5)
Posmenopáusica		26 (56,5)
<i>Diagnóstico de la cirugía profiláctica</i>	46	
No cáncer		37 (80,4)
Carcinoma in situ		7 (15,2)
Carcinoma infiltrante		2 (4,3)
Otros		0 (0)
<i>Reconstrucción tras profilaxis</i>	46	
No		1 (2,2)
Sí		45 (97,8)
<i>Cirugía profiláctica de ovario</i>	111	
No		65 (58,6)
Sí		46 (41,4)
<i>Edad en la cirugía profiláctica ovario</i>	46	48,5 (9,5)47,3 (40,5; 53,7)
<i>Estado hormonal en el momento de la cirugía profiláctica ovario</i>	46	
Premenopáusica		16 (34,8)
Posmenopáusica		30 (65,2)
<i>Diagnóstico de la cirugía profiláctica</i>	46	
Negativo		43 (93,5)
STIC		2 (4,3)
Carcinoma invasivo trompa		0 (0)
Carcinoma invasivo ovario		1 (2,2)
Carcinoma borderline ovario		0 (0)
Otros		0 (0)

Variables expresadas en N.º (%), media (desviación estándar) y P50 (p25; p75).

negativos ha sido estadísticamente superior en pacientes portadoras de mutación BRCA1 (67,7% vs. 13,3%; $p < 0,001$).

Por su parte, la incidencia de carcinoma de ovario en la población general es del 3,6%⁷, con un riesgo acumulado a lo largo de la vida de 1,24%⁸. De nuevo, en pacientes con mutación BRCA este riesgo se incrementa, con una incidencia acumulada a lo largo de la vida del 22% (IC del 95%, 0-40%) para los casos de mutación BRCA1 y del 18% (IC del 95%, 0-35%) para BRCA2⁶. Acorde con ello, la incidencia de carcinoma de ovario objetivada en nuestra serie fue del 20,7%, superior a la descrita en la población general. El tipo histológico más frecuente descrito en las pacientes portadoras de mutación BRCA1-2, al igual que en la población general, es el carcinoma epitelial seroso de alto grado⁹. Conforme a esto, este tipo histológico ha supuesto el 87% del total de los carcinomas de ovario diagnosticados en nuestra serie.

Como ya ha sido comentado, el riesgo incrementado para el carcinoma de mama y ovario condiciona que este subgrupo de pacientes sea subsidiario de cirugías profilácticas o de reducción de riesgo. Estudios previos estipulan que la realización de una mastectomía subcutánea bilateral profiláctica reduce el riesgo del cáncer de mama en un 90-95%^{6,12,13}. La mastectomía subcutánea contralateral profiláctica tras el diagnóstico de un carcinoma de mama parece también reducir el riesgo de presentar cáncer de mama, aunque no existen actualmente estudios a largo plazo que evalúen

la recurrencia de la enfermedad y la supervivencia de las pacientes sometidas a esta intervención, estimándose que su beneficio es ligeramente inferior que la mastectomía bilateral profiláctica¹⁴. Por su parte, la RRSO reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 72-80% y podría reducir el riesgo de cáncer de mama en torno a un 40-60%¹⁵ si se realiza antes de la menopausia. Por ello, actualmente se recomiendan ambos tipos de cirugías profilácticas, siendo recomendable la realización de la RRSO entre 35 y 40 años de edad para las pacientes portadoras de mutación BRCA1 y hasta los 45 años en pacientes con mutación en BRCA2.

No obstante, la decisión de realizar alguna de estas cirugías de reducción de riesgo es multifactorial, habiéndose asociado tanto con la historia familiar de cáncer mama y ovario, el deseo genésico y los propios antecedentes personales oncológicos¹⁶. Además, uno de los aspectos que retrasa la edad de la realización de una RRSO es la generación de una menopausia precoz iatrogénica¹⁷. Es importante señalar que, en ausencia de antecedente personal de cáncer de mama, la terapia hormonal sustitutiva no está contraindicada en pacientes portadoras de BRCA1-2, pudiendo ser una alternativa eficaz para mejorar tanto los síntomas vasomotores como sexuales derivados de la deprivación estrogénica, especialmente cuando se inicia en el primer año tras la cirugía¹⁸⁻²⁰. En la literatura ha sido descrito entre un 8% y un 50% de cirugías profilácticas en pacientes conocedoras

de mutación BRCA1-2, dato que concuerda con el obtenido en nuestra serie, con en torno a un 40% de mastectomías y RRSO profilácticas realizadas.

Por último, se ha descrito en la literatura que en el 0,4-3% de las mastectomías y en el 0,5-4% de las RRSO profilácticas realizadas se objetivan lesiones preneoplásicas o carcinomas ocultos, subsidiarios de seguimiento o tratamiento que de otra forma habrían sido diagnosticados en estadios más avanzados^{16,21-24}.

Domchek et al. describen una incidencia de lesiones malignas ocultas del 0,4%²¹ en su serie 2.482 pacientes sometidas a mastectomía profiláctica. Gilbert et al. objetivan una incidencia de carcinoma infiltrante del 0,7% y de carcinoma in situ del 2,8% en su serie de 142 pacientes¹⁶. En nuestra serie, la incidencia tanto de carcinomas infiltrantes como de carcinoma in situ han sido superiores, respectivamente, del 4,3 y el 15,2%, probablemente debido al uso de técnicas de laboratorio y análisis más exhaustivas.

En cuanto a los hallazgos anatomopatológicos de las RRSO, recientemente Minig et al. han reportado los resultados de un estudio español multicéntrico retrospectivo, con un total de 359 pacientes, en la que se objetiva una incidencia del 0,8% para STIC y del 1,7% para los carcinomas invasivos de ovario o trompa²³. En el presente estudio, el 93,5% de las piezas quirúrgicas resultaron negativas para malignidad, objetivándose STICS en el 4,3% y carcinoma invasivo de ovario en el 2,2%. Estos datos, aunque concuerdan con la literatura, son ligeramente superiores a los reportados por otros autores, pudiéndose explicar estas diferencias por el análisis anatomopatológico exhaustivo realizado en nuestro centro, denominado «Sectioning and extensively examining of the fimbriated end protocol» (SEEFIM). Dicho análisis puede aumentar la tasa de detección de STIC hasta en un 17%^{23,24}.

Para concluir, la incidencia de cáncer de mama y ovario en las pacientes portadoras de BRCA1-2 estudiadas es superior a la descrita en la población general, desarrollándose así mismo a edades más tempranas. En consecuencia, consideramos fundamental para el control oncológico de este subgrupo de pacientes instaurar un cribado estricto, así como ofrecer cirugías de reducción de riesgo a edades tempranas, siendo, por tanto, imprescindible el diagnóstico precoz de la mutación genética. No obstante, dicho diagnóstico es, en la mayoría de los casos, secundario al diagnóstico del tumor mamario/ovario. Por ello, debemos incidir en los indicadores clínicos de sospecha de mutación genética centrado en un estudio exhaustivo de los antecedentes oncológicos familiares que nos permita detectar precozmente a estas pacientes y, en consecuencia, disminuir los eventos oncológicos en las mismas o, en su defecto, detectarlos más precozmente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Vos S, Moelans CB, van Diest P. BRCA promoter methylation in sporadic versus BRCA germline mutation-related breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2017;19:64.
- Welch P, King M. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet.* 2001;10:705-13.
- Lee M, Katabathina V, Bowerson M, Mityul M, Shetty A, Elsayes K, et al. BRCA-associated cancers: Role of Imaging in screening. Diagnosis, and management. *Radiographics.* 2017;37:1005-23.
- Digennaro M, Sambiasi D, Tommasi S, Pilato B, Diotaiuti S, Jardhashi A, et al. Hereditary and non-hereditary branches of family eligible for BRCA test: Cancers in other sites. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15:7.
- Mersch J, Jackson M, Park M, Nebgen D, Peterson S, Singletary C, et al. Cancers associated with BCRA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer.* 2015;121:269-75.
- Cusidó Gimferrer M, Linossi C, Sanz I Buxó, Balmaña Gelpi J. Consejo genético en el cáncer de mama. En Perou CM. Manual de práctica clínica en Senología. 3ªEd. Madrid: Fundación Española de Patología Mamaria, 2015, p.319-21.
- Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I, Bray F. Cancer today. En: *Cancer Today.* Lyon, Francia: International Agency for research on cancer. World Health Organization; 2016 [Consultado 16 May 2018]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>.
- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR. Cancer Incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:799-825.
- Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis I, Domchek S, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the Consortium of Investigators of modifiers of BRCA1/2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:134-47.
- Lee J, Alexander B, Schinitt S, Comander A, Gallagher B, Garber J, et al. Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Cancer.* 2011;117:3093-100.
- Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Clin Genet.* 2014;85:43-8.
- Muller T, Baratte A, Bruant-Rodier C, Bodin F, Mathelin C. Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review of the literature on 3716 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2018;63:e6-13.
- Jakub J, Peled A, Gray R, Greenup R, Kiluk J, Sacchini V, et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: A multi-institutional study. *JAMA Surg.* 2018;153:123-9.
- Yao K, Sisco M, Bedrosian I. Contralateral prophylactic mastectomy: Current perspectives. *Int J Womens Health.* 2016;22:213-23.
- Hoskins P, Gotlieb W. Missed therapeutic and prevention opportunities in women with BRCA-mutated epithelial ovarian cancer and their families due to low referral rates for genetic counseling and BRCA Testing: A review of the literature. *Ca Cancer J Clin.* 2017;67:493-506.
- Gilbert E, Zabor E, Stempel M, Mangino D, Heerdt A, Pilewskie M. Differences among a modern cohort of BRCA mutation carriers choosing bilateral prophylactic mastectomies compared to breast surveillance. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3048-54.
- Shuster L, Gostout B, Grossardr B, Rocca W. Prophylactic oophorectomy in pre-menopausal woman and long-term health—a review. *Menopause Int.* 2008;14:111-6.
- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol.* 2006;24:3576-82.
- Vermeulen RFM, Beurden MV, Kieffer JM, Bleiker EMA, Valdimarsdottir HB, Massuger LFAG, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. *Eur J Cancer.* 2017;84:159-67.

20. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol.* 2018;4:1059–65.
21. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304:967–75.
22. Sherman M, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: Primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol.* 2014;32:3275–83.
23. Minig L, Cabrera S, Oliver R, Couso A, Rubio MJ, Iacoponi S, et al. Pathology findings and clinical outcomes after risk reduction salpingo-oophorectomy in BRCA mutations carriers: A multicenter Spanish study. *Clin Trans Oncol.* 2018;20:1337–44.
24. Oliver MR, Magriña J, Tejerizo A, Salvador JJ. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surgical Oncology.* 2015;24:335–44.