

**ESTUDI EPIDEMIOLÒGIC, GENÈTIC I CLÍNIC
DEL REGISTRE DE FAMÍLIES AMB
CÀNCER DE MAMA I OVARI HEREDITARIS
DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU
I SANT PAU (1995-2005).**

Tesi Doctoral presentada per

Judit Sanz i Buxó

per optar al grau de

Doctora

El co-director,

La co-directora,

L'autora,

Joan Brunet i Vidal

M. Teresa Puig i Reixach

Judit Sanz i Buxó

**Tesi adscrita al Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia
i de Medicina Preventiva**

**Programa de Doctorat de Salut Pública i Metodologia
de la Recerca Biomèdica**

**Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona**

Barcelona, 2014

*A les famílies amb càncer de mama i ovari hereditaris,
i a aquells professionals que han treballat i tingut cura d'elles.*

És l'hora de donar les gràcies a totes les persones, llocs i coses que han contribuït a fer realitat aquesta memòria.

En primer lloc, agrair-te Joan haver-me acompanyat i guiat en aquest camí tan llarg, que semblava que no havia d'acabar mai. Gràcies per l'orientació i ensenyança que m'has ofert en tot moment, amb tanta bona disposició i humor.

També infinites gràcies a tu, Teresa, pel teu enorme suport en aquest últim tram del *viatge doctoral*. Mercès per la teva saviesa i rapidesa en assessorar-me i pel teu ajut càlid i ferm en tots aquells moments de necessitat.

I de manera molt especial, gràcies Carmen, perquè me lo enseñaste todo sobre el cáncer de mama y ovario hereditario, desde lo más genético y médico a que me importaran las caras y sentimientos de las mujeres. También gracias porque esta tesis empezó y ha llegado a su fin por y, de alguna manera, para ti. També gràcies Judith, per ser tan bona professional i amiga, per haver-me ensenyat sàviament i per haver-me motivat sempre a treballar disfrutant i a superar-me. I gràcies Teresa, va ser breu! però tu continues aquesta saga d'oncòlogues de Sant Pau amb qui m'he trobat entre família. Gràcies David per facilitar-me la vida quan t'ho he demanat. Gràcies a tots el adjunts, residents, administratius i *data managers* d'Onco que en algun moment hem treballat conjuntament i m'heu aportat valors i maneres. Gràcies al Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Sant Pau pel suport institucional i paciència tot al llarg d'aquesta tesi.

Gràcies a la bona disposició en general del Servei d'Epidemiologia Clínica, i concretament i de manera molt especial a l'Ignasi Gich, perquè només tu i jo sabem les hores invertides en endreçar i analitzar l'oceà de dades existents per a la confecció d'aquesta tesi. Gràcies per la teva inestimable professionalitat, disposició, amabilitat, paciència i bon rotllo.

Gràcies Servei de Genètica. Gràcies Adriana per la teva col·laboració en els aspectes més genètics de la tesi. Gràcies Orland, Montse Baiget, Montse Do i Mercè per aquelles primeres passes, i a Joan, Carles, Manel, Mònica, etc. que vam compartir algun tram d'aquesta història. I què dir, merci Berta, que m'has ajudat i animat sempre fins a convertir-te en una bona amiga.

Mercès Montse Clotet i Enrique Lerma per la vostra bona disposició en assessorar-me sobre els aspectes radiològics i anatomopatològics, respectivament, d'aquest treball i per demostrar-me el vostre aplexi.

Gràcies a les meves companyes de Manresa i Vic, perquè és un plaer treballar amb vosaltres i m'heu recolzat durant aquests darrers 3 anys de trajecte. Mercès també a tots i sobretot totes les companyes d'arreu de Catalunya que treballeu en càncer hereditari, tant a laboratori com a la consulta clínica, perquè hem fet camí plegades, no poso noms perquè sou tants que segur que em deixo algú i quedaria malament.

Gràcies a les famílies que han format part d'aquest estudi i de la meva formació professional i humana. Vull tenir un record especial per a les persones que han mort pel càncer.

Gràcies a tots els meus amics i amigues. Gràcies Costamarenyes per seguir juntes després de tants anys, per simplement estar, sou un pilar de la meva persona! Gràcies a tota la gent d'Anantapur i molt especialment a la Sun i la Maite, per haver continuat a prop. Gràcies a la meva particular família de Cal Cases, grans i canalla, per haver-me aguantat tants alts i baixos, vosaltres sou qui més heu patit el dia a dia dels darrers anys. Gràcies per haver-me cuidat i per suportar amb somriures i llàgrimes aquests anys de malabarística convivència entre el nostre gran projecte de vida i el meu llarg final de tesi. Gràcies Jaume per ser com ets i apareixer en les nostres vides com un àngel en un tractor. Merci Rosa pels bons consells sobre la discussió, i a tu Marc pel dibuix de la portada, m'agrada molt. Gràcies caseta de palla, per haver estat l'idoni cau on escriure la tesi. Als roures i alzines, que m'heu descansat la vista en mirar-vos a través de la finestra. A les Cançons Tel·lúriques d'en Roger Mas. Merci La Plana per acollir-me quan no ens funciona l'internet de casa. Thanks Matthiew. Gràcies Essaouira per les escapades vacacionals per escriure part de la tesi. Gràcies món divers. Gràcies a tots els qui en algun moment o altre us heu creuat en la meva vida.

Gràcies Pepe per la immensa paciència que has tingut amb mi. Gràcies per la teva alegria i suavitat que tant bé m'han anat en els moments més difícils. Gràcies per escoltar quan he necessitat desfogar-me, per riure o plorar quan ha calgut, per animar-me quan ho veia tot de color negre, per fer-me riure quan no tenia ganes.

I per acabar, gràcies a la meva família, per ajudar-me en TOT el que m'ha calgut. Gràcies mama, Jaume, Marta, Aina, Lluna, Joana i Oriol, i família més llunyana. Gràcies papa i àvia, encara que ja no hi sou, estariu tant orgullosos en aquest moment! La presència de la família m'ha fet sentir sempre una seguretat difícil de definir i em dóna fermesa.

Gràcies, Thanks, Merci, Esker, Tak, Shokran, shukrani, धन्यवाद, ధన్యవాదాలు, ua tsaug, Shxie shxie (谢谢), உதவி, ...

ANTECEDENTS. L'any 1995, els Serveis d'Oncologia Mèdica i Genètica de l'Hospital de Sant Pau (HSP) inicien l'estudi genètic i clínic del càncer de mama i ovari hereditaris (CMOH) i s'estableix el Registre de famílies CMOH. **METODOLOGIA.** Estudi observacional descriptiu longitudinal del Registre CMOH, el qual conté informació genètica, socio-demogràfica i epidemiològica de famílies i els seus membres, i dades clinicopatològiques dels casos de càncer de mama (CM) i d'ovari (CO) diagnosticats en les famílies, incloses del 1995 al 2005. **RESULTATS.** S'han estudiat 357 famílies amb criteris de CMOH (869 membres registrats), 620 i 11 neoplàsies de mama femenina i masculina, respectivament, i 64 d'ovari. Majoritàriament les famílies provenien de Barcelona. Es va identificar una mutació *BRCA1/2* en 83 famílies (23%). Els criteris clínics associats a una major identificació de mutació *BRCA* són el nombre de casos (≥ 3), la co-presència de CM i CO en les famílies, i l'edat jove al diagnòstic del CM. Principalment les dones amb CM del Registre van néixer a Catalunya i un 60% havien completat estudis secundaris o superiors. Majoritàriament seguien una dieta del tipus mediterrani, fins un terç fumaven i un altre terç consumia vi quotidianament. La informació sobre l'etapa adolescent mostra que tenien una alçada i pes normals, que seguien una dieta variada, tenien un baix consum d'alcohol i que practicaven esport unes 3 hores/setmana. En general, els CM del Registre es caracteritzen per presentar una edat jove al diagnòstic, histologia ductal infiltrant i poca diferenciació. Els tumors *BRCA1* presenten les edats més joves al diagnòstic, un baix percentatge de patró càlcic mamogràfic, un major percentatge d'histologia medul·lar i de receptors hormonals negatius. D'altra banda, els casos *BRCA2* presenten trets anatomopatològics similars als casos amb resultat genètic no informatiu. En quan a les dones amb CO del Registre, han estat diagnosticades majoritàriament a una edat jove i fora de cap programa de control rutinari. Els CO mostren majoritàriament histologia serosa-papilar i són d'alt grau, especialment els associats al gen *BRCA1*. La supervivència global de les dones amb CM del Registre és de 31.9 anys de mediana. Les taxes supervivència global a 5, 10, 15 i 20 anys del diagnòstic són del 90%, 80%, 71% i 62%, respectivament. Factors associats a una millor supervivència són l'absència d'afectació ganglionar i d'invasió vàsculo-limfàtica, el baix grau histològic i l'edat jove al diagnòstic. La supervivència global mediana de la nostra sèrie de CO és de 11 anys. Les taxes de supervivència global del CO a 5 i 10 anys són del 65,8% i 52%, respectivament. En especial, les dones *BRCA2* i aquelles diagnosticades a edat jove (< 50 anys) n les que tenen majors taxes de supervivència global. **CONCLUSIONS** La taxa d'identificació de mutacions *BRCA* del Registre i els criteris clínics associats a una major identificació són similars als resultats reportats per altres programes similars d'arreu del món. Les dones amb CM del Registre comparteixen característiques epidemiològiques amb les dones catalanes, amb excepció que presenten un nivell d'estudis superior i un major percentatge d'avortaments. Les variables clíniques i anatomopatològiques dels CM i CO del Registre presenten els mateixos trets específics descrits en altres sèries de casos familiars i hereditaris. Les dones amb CM del Registre tenen una taxa de supervivència global més elevada que la reportada en CM esporàdic. No s'han observat diferències segons l'estatus genètic. En quan al CO, la supervivència global mostra una taxa superior al CO esporàdic, i en especial, les dones *BRCA2* són les que mostren valors més favorables. Aquesta tesi representa una contribució valuosa en el coneixement de les famílies amb CMOH del nostre entorn i significa un punt de partida per a futures línies d'investigació d'interès per a l'assessorament genètic i maneig clínic de les famílies amb càncer de mama i ovari hereditaris amb o sense mutació *BRCA*.

BACKGROUND. In 1995, the Genetic and Oncology Departments of the Hospital de Sant Pau (HSP) began genetic counselling for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) and established the Registry of HBOC families. **METHODS.** Observational descriptive longitudinal study of the HBOC Registry which contains genetical, socio-demographic and epidemiological information about the families and their members, and clinicopathological data of breast (BC) and ovarian (OC) cancers diagnosed in the families. This thesis develops a comprehensive study of HBOC families included in the Registry from 1995 to 2005, the first ten years of genetic counselling in HSP. **RESULTS.** 357 families with HBOC criteria with a total of 869 members were included in the Registry. Complete information on 620 female BC and 11 male BC has been analyzed, as well as 64 OC. Most of these families came from the metropolitan area of Barcelona. We identified a *BRCA1* or *BRCA2* mutation in 83 families (23%). Clinical criteria associated with greater identification of *BRCA* mutation were the number of cases (≥ 3), the co-presence of BC and OC in the family, and early onset BC. The women with BC in the Registry were mainly born in Catalonia and a 60% had a higher secondary or further educational level. Most of them had a mediterranean diet, a third were, or had been, habitual smokers, and around another third consumed wine. The information about the adolescence of these women showed they were of average height and weight, they had a balanced diet, their average alcohol consumption was low and that they did physical exercise for about three hours/week. In general, the BCs from the Registry were early onset, they presented an invasive ductal histology and poor differentiation. *BRCA1* women were diagnosed at the youngest age, and *BRCA1* tumors presented a low percentage of calcium mammographic pattern, a greater percentage of medullar histology and they mostly showed negative hormone receptors. On the other hand, *BRCA2* cases had similar pathological traits to non *BRCA* cases. Women with OC were mostly diagnosed at an early age and outside routine screening programs. The majority of OCs had papillary serous histology and were poorly differentiated, especially those associated with *BRCA1* mutations. The overall survival (OS) of women with BC was a median of 31,9 years. The OS rates at 5, 10, 15 and 20 years were 90%, 80%, 71% and 62%, respectively. Associated factors relating to a longer OS were negative axillary nodes and vascular and lymphatic invasion, lower histological degree and diagnosis at a young age. The median OS time for the women with OC was 11 years. The OS rates at 5 and 10 years for OC were 65,8% and 52%, respectively. Especially, *BRCA2* women and those cases diagnosed at a young age ($<50y.$) had the highest OS rates. **CONCLUSIONS.** Our identification rate for *BRCA1/2* mutations from the Registry is consistent with the majority of studies around the world, as well as our clinical criteria associated with the major identification rate. Epidemiological characteristics of women with BC from the Registry are similar to those reported for the Catalan population, except that our women have a higher educational level and that they have had a higher percentage of abortions. Clinical and pathological variables for our registered BC and OC have the same characteristics generally associated with these types of hereditary tumors. In the Registry, the OS rates for BC and OC are superior to those reported in the non hereditary cases. With regards to BC, genetical status is not associated with OS differences in our cases. Nevertheless, *BRCA2* women have the longest OS for OC in the Registry. This thesis represents a valuable contribution to the knowledge of HBOC families in our area, it serves as a source of epidemiological, genetical, clinical and pathological data available for future research, relevant to genetic counseling and clinical management of families with HBOC criteria, with or without *BRCA* mutation.

RESUM	7
ÍNDEX	13
ABREVIATURES, SIGLES I SÍMBOLS	19
INTRODUCCIÓ	23
1. EPIDEMIOLOGIA DEL CÀNCER DE MAMA	25
2. ANTECEDENTS HISTÒRICS DEL CÀNCER DE MAMA HEREDITARI	25
3. <i>BRCA1</i> I <i>BRCA2</i> , ELS GENS DEL CÀNCER DE MAMA	26
3.1. Els gens <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	26
3.2. Les proteïnes <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> i les seves funcions	27
3.3. Pèrdua de la funció <i>BRCA</i> i la predisposició al càncer.....	29
3.4. Risc de càncer de mama i ovari associat a <i>BRCA1/2</i>	30
3.5. Risc de càncer de mama en homes	31
3.6. Risc d'altres càncers associats a <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	31
3.7. Freqüència de les mutacions <i>BRCA</i>	31
4. ALTRES GENS QUE PREDISPOSEN A CÀNCER DE MAMA	32
4.1. Gen <i>p53</i> : síndrome de Li-Fraumeni.....	33
4.2. Gen <i>PTEN</i> : síndrome de Cowden	33
4.3. Gen <i>STK11/LKB1</i> : síndrome de Peutz-Jeghers.....	33
4.4. Gen <i>ATM</i> : atàxia telangiectàsia.....	33
4.5. Gen <i>CHEK2</i>	34
5. GENS DE BAIX RISC DE CÀNCER DE MAMA	34
6. CONSELL GENÈTIC EN LA PREDISPOSICIÓ HEREDITÀRIA AL CÀNCER DE MAMA I OVARI	35
6.1. Història familiar i documentació dels casos	36
6.2. Valoració del risc de càncer	37
6.3. Criteris clínics de selecció	37
6.4. Models estadístics d'estimació de risc	38
6.5. L'estudi genètic en càncer de mama i ovari hereditaris.....	40
6.6. Resultats de l'estudi genètic i la seva interpretació	41
6.7. Recomanacions de prevenció i reducció del risc.....	44
7. CONSELL GENÈTIC EN CÀNCER DE MAMA A L'HOSPITAL DE SANT PAU	45
7.1. Procediment del consell i estudi genètics.....	45
7.2. Antecedents dels registres previs.....	46
7.3. El Registre de Càncer de Mama i Ovari Hereditaris	47
OBJECTIUS	49
MATERIAL I METODOLOGIA	53
1. DISSENY	55
2. CONTEXT I POBLACIÓ	55
3. EL REGISTRE DE CÀNCER DE MAMA I OVARI HEREDITARIS	55
4. VARIABLES DEL REGISTRE	56
4.1. Variables referents a les famílies	56
4.2. Variables dels individus.....	59
4.2.1. Variables socio-demogràfiques, genètiques i epidemiològiques.....	59
4.2.2. Hàbits tòxics i alimentaris.....	60
4.2.3. Història radiològica	60
4.2.4. Variables de l'adolescència.....	61
4.2.5. Variables ginecològiques	61
4.2.6. Història medicamentosa	61
4.2.7. Història patològica	61

4.3. Variables sobre les neoplàsies de mama i d'ovari.....	62
4.3.1. Variables del diagnòstic i seguiment de la neoplàsia de mama	62
4.3.2. Variables clíniques de la neoplàsia de mama	63
4.3.3. Variables anatomopatològiques de la neoplàsia de mama	64
4.3.4. Variables del diagnòstic i seguiment de la neoplàsia d'ovari	64
4.3.5. Variables clíniques i anatomopatològiques de la neoplàsia d'ovari	64
5. PROCEDIMENT DE RECOLLIDA I TRACTAMENT DE LES DADES.....	65
5.1. Procediment de recollida de dades	65
5.2. Procediment d'actualització i depuració de dades.....	66
5.3. Procediment d'anàlisi estadística	66
5.4. Generació de subgrups d'anàlisi	67
5.5. Presentació de resultats.....	68
RESULTATS	71
1. DESCRIPTIVA BÀSICA DEL REGISTRE	73
1.1. Famílies.....	73
1.1.1. Dades socio-demogràfiques.	73
1.1.2. Dades clíniques i genètiques	75
1.2. Propòsitus	79
1.2.1. Dades socio-demogràfiques	79
1.3. Individus no propòsitus.....	80
1.3.1. Dades socio-demogràfiques, clíniques i genètiques.	80
1.4. Neoplàsies de mama i d'ovari	81
2. DESCRIPTIVA EPIDEMIOLÒGICA DE LES DONES AMB CÀNCER DE MAMA	82
2.1. Dades epidemiològiques	82
2.2. Factors de risc ambientals	83
2.3. Història ginecològica	86
2.4. Història patològica.....	89
3. NEOPLÀSIA DE MAMA FEMENINA. DESCRIPTIVA CLINICOPATOLÒGICA.....	91
3.1. Dades del diagnòstic, tractament i evolució	91
3.2. Dades clíniques.....	96
3.3. Dades anatomopatològiques.....	101
3.4. Dades genètiques	105
4. NEOPLÀSIA DE MAMA MASCULINA. DESCRIPTIVA CLINICOPATOLÒGICA.	106
4.1. Dades del diagnòstic, tractament i evolució	106
4.2. Dades clíniques.....	107
4.3. Dades anatomopatològiques.....	108
4.4. Dades genètiques	109
4.5. Descriptiva de la segona neoplàsia de mama masculina	110
4.5.1. Diagnòstic i evolució	110
4.5.2. Dades clíniques	110
4.5.3. Dades anatomopatològiques	110
4.5.4. Dades genètiques	110
5. NEOPLÀSIA D'OVARI. DESCRIPTIVA CLINICOPATOLÒGICA.	111
5.1. Dades del diagnòstic, tractament i evolució	111
5.2. Dades clíniques i anatomopatològiques.....	113
5.3. Dades genètiques	115
6. ESTUDI COMPARATIU SEGONS EL RESULTAT GENÈTIC	116
6.1. Estudi del criteri clínic de la família	116
6.2. Estudi de la neoplàsia de mama femenina.....	118

6.2.1. Variables significatives en funció del resultat genètic (no informatiu versus mutació patogènica)	119
6.2.2. Variables significatives en funció del gen amb mutació (<i>BRCA1</i> versus <i>BRCA2</i>)	120
6.3. Estudi de la neoplàsia de mama masculina	121
6.3.1. Diagnòstic i evolució	121
6.3.2. Dades anatomopatològiques	122
6.4. Estudi de la neoplàsia d'ovari	122
6.4.1. Variables significatives en funció del resultat genètic	123
7. ANÀLISI DE LA SUPERVIVÈNCIA GLOBAL	124
7.1. Neoplàsia de mama	124
7.1.1. Supervivència global	124
7.1.2. Anàlisi comparatiu de la supervivència global segons variables genètiques, epidemiològiques i clínico-patològiques de la neoplàsia de mama	124
7.2. Neoplàsia d'ovari	132
7.2.1. Supervivència global	132
7.2.2. Anàlisi comparatiu de la supervivència global segons variables genètiques, epidemiològiques i clínico-patològiques de la neoplàsia d'ovari	132
ANNEX DE RESULTATS	137
ANNEX I. Estudi del patró radiològic o mamogràfic de les primeres neoplàsies femenines segons el resultat de l'estudi genètic i el gen amb mutació patogènica	139
ANNEX II. Estudi de la histologia de les primeres neoplàsies de mama femenines segons el resultat de l'estudi genètic i el gen amb mutació patogènica	140
ANNEX III. Estudi de l'estadiatge de les primeres neoplàsies de mama femenines segons el resultat de l'estudi genètic i el gen amb mutació patogènica	141
ANNEX IV. Estudi dels casos amb múltiple neoplàsia del Registre i el resultat genètic	142
ANNEX V. Estudi de la histologia de les neoplàsies d'ovari segons el resultat de l'estudi genètic i el gen amb mutació patogènica	143
ANNEX VI. Variables analitzades en l'estudi comparatiu de la supervivència global de les dones amb neoplàsia de mama del Registre	144
ANNEX VII. Variables analitzades en l'estudi comparatiu de la supervivència global de les dones amb neoplàsia d'ovari del Registre	145
DISCUSSIÓ	147
1. LES FAMÍLIES DEL REGISTRE DE CÀNCER DE MAMA I OVARI HEREDITARIS	150
1.1. Aspectes demogràfics i font de derivació	150
1.2. Estudi dels gens <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> : els criteris clínics de selecció	152
2. LES DONES AMB CÀNCER DE MAMA DEL REGISTRE	154
2.1. Variables socio-demogràfiques i d'estil de vida	154
2.2. Factors hormonals i reproductius	157
2.3. Tractament farmacològic amb hormones sexuals	159
2.4. Patologia benigna de la mama, bilateralitat i altres neoplàsies	160
3. LES NEOPLÀSIES DE MAMA FEMENINES DEL REGISTRE	161
3.1. Cribratge i patrons mamogràfics	161
3.2. Histologia i grau histològic	163
3.3. Estadiatge	163
3.4. Receptors hormonals	164
3.5. Oncogen <i>HER2neu</i>	164
3.6. L'índex de proliferació Ki67 i l'expressió de p53	165
4. LES NEOPLÀSIES DE MAMA MASCULINA	165
5. LES NEOPLÀSIES D'OVARI DEL REGISTRE	166

6. SUPERVIVÈNCIA GLOBAL DELS CASOS DE NEOPLÀSIA DEL REGISTRE	168
6.1. Neoplàsia de mama femenina.....	168
6.2. Neoplàsia d'ovari.....	170
7. FORTALESES I LIMITACIONS	171
8. PERSPECTIVES FUTURES	172
CONCLUSIONS	175
BIBLIOGRAFIA.....	179
ÍNDEX DE FIGURES I TAULES.....	197
ANNEXOS	203
ANNEX A. Qüestionari epidemiològic de recollida d'informació	205
ANNEX B. Qüestionari de recollida d'informació de la neoplàsia de mama	218
ANNEX C. Qüestionari de recollida d'informació de la neoplàsia d'ovari	228
ANNEX D. Qüestionari de recollida d'informació dels protocols de cribratge	231
ANNEX E. Criteris clínics seguits a l'Hospital de Sant Pau prèviament a la implementació del nou Registre de CMOH de 2001.	237
ANNEX F. Criteris clínics de Càncer de Mama i Ovari Hereditaris de l'Oncoguia de l'Assessorament i Consell Genètic en Càncer Familiar.	238

ABREVIATURES, SIGLES I SÍMBOLS

Sigles, símbols i abreviatures utilitzats en la present tesi, llistats en ordre alfabètic.

AT: Atàxia-telangiectàsia.

ATM: Gen mutat a l'Atàxia-telangiectàsia (*Ataxia-telangiectasia mutated*).

ASHG: Associació Americana de Genètica Humana (*American Society of Human Genetics*).

ASCO: Associació Americana d'Oncologia Clínica (*American Society of Clinical Oncology*).

BIC: Base de dades internacional de mutacions a *BRCA1* i *BRCA2* (*Breast Cancer Information Core*).

BRCA: Gens *BRCA1* i *BRCA2*.

BRCA: Proteïnes *BRCA1* i *BRCA2*.

BRCA1: Gen del càncer de mama 1 (Breast CAncer gene 1).

BRCA1: Proteïna producte del gen *BRCA1*.

BRCA2: Gen del càncer de mama 2 (Breast CAncer gene 2).

BRCA2: Proteïna producte del gen *BRCA2*.

BRCA1/2: Gens *BRCA1* i/o *BRCA2*.

CA 125: Marcador tumoral CA125.

CG: Consell genètic.

CHEK2: Gen de control del cicle cel·lular (*Checkpoint Kinase 2*).

CM: Càncer de mama.

CMB: Càncer de mama bilateral.

CMH: Càncer de mama hereditari.

CMOH: Càncer de Mama i Ovaris Hereditaris.

CM/CO: Càncer de mama i/o càncer d'ovari.

CMF: Ciclofosfamida-metotrexat-fluorouracil.

CO: Càncer d'ovari.

DE: Desviació estàndard.

DNA: Àcid desoxirribonucleic, també abreviat com ADN (*Desoxirribonucleic acid*).

FAC/FEC: Fluorouracil- adriamicina/epirubicina- ciclofosfamida.

FIS: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)

GWAS: Estudis pangenòmics d'associació (*Genome-wide association studies*).

HER2: Receptor del factor de creixement epidèrmic humà tipus 2 (*Human epidermal growth factor receptor 2*). També denominat ErbB-2.

HPLC: cromatografia líquida d'alta resolució (*High Performance Liquid Chromatography*).

HSP: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Abreviatures, Sigles i Símbols

IC: Interval de confiança.

Kb: Kilobase.

kDa: Kilodalton.

LF: Síndrome de Li-Fraumeni.

Me: Mediana estadística.

MLPA: Amplificació de múltiples sondes dependents de lligand (*Multiple-Ligand dependent Probe Amplification*).

p53: gen també anomenat *TP53* (*tumor protein 53*).

PTEN: Gen homòlog de la fosfatasa i tensina (*Phosphatase and tensin homolog*).

PTT: Test de la proteïna trucada (*Protein Truncated Test*).

QAD: Quimioteràpia a altes dosis

RE: Receptor d'estrògen.

RMN: Ressonància magnètica nuclear.

RP: Receptor de progesterona.

RR: Risc relatiu.

SEOM: Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica.

SNP: Polimorfisme d'un únic nucleòtid (Single Nucleotide Polymorphism).

SSCP: Polimorfismes conformacionals de cadena simple (Single Strand Conformational Polymorphism).

STK11/LKB11: gen *STK11* (*Serine/threonine kinase 11*) també conegut amb el nom *LKB11* (*liver kinase B1*).

TMX: Tamoxifè

UCG: Unitat de Consell Genètic.

Vs: versus

\bar{X} : Mitjana aritmètica.

INTRODUCCIÓ

1. EPIDEMIOLOGIA DEL CÀNCER DE MAMA

El càncer és actualment la principal causa de mort en els països industrialitzats i la segona, en països en vies de desenvolupament.(1) Al món, el càncer de mama (CM) és la neoplàsia femenina més freqüentment diagnosticada (23%) i la principal causa de mort oncològica (14%) de les dones.(2) A Europa, el CM va ser el segon tumor més freqüentment diagnosticat el 2008 amb 420.800 casos, un 13% del total. En quan a la mortalitat per malaltia oncològica, el CM és la tercera causa amb 129.300 defuncions, precedit pel càncer de pulmó i el de còlon.(3) Malgrat hi ha diferències entre països, les taxes de mortalitat per CM en general han disminuït un 19% en les darreres dues dècades. Actualment, la supervivència global del CM als 5 anys és del 79%.(4)

A Catalunya, el CM és la neoplàsia més freqüentment diagnosticada entre les dones, representant el 28,1% de tots els nous casos de càncer. Les dades poblacionals més recents constaten que la incidència d'aquest càncer mostra un augment del 2,5% anual en les taxes (casos per 100.000 dones) durant el període 1985-2002. Les previsions per a l'any 2010 comptaven 2.841 nous diagnòstics en dones de 35 a 64 anys, i 2.319 en dones amb més de 65 anys. En canvi, la taxa de mortalitat mostra una tendència a disminuir a partir dels anys 90, amb un valor del 2,7% anual en el període 1995-2004.(5)

2. ANTECEDENTS HISTÒRICS DEL CÀNCER DE MAMA

HEREDITARI

L'associació entre CM i risc familiar està ben documentada. La primera observació publicada data de l'any 1866. El Dr. Broca va descriure una família amb deu dones mortes per CM. En el seu article comentava que el contagi no podia ser la causa dels tumors atès que hi havia dones afectades que no havien estat mai en contacte.(6) Gairebé un segle més tard, un estudi demostrava l'elevada presència de CM en certes famílies.(7) Posteriorment, es va suggerir un origen genètic com a factor causant de l'alta presència de càncer en diferents famílies amb forta agregació.(8,9) Les primeres estimacions de risc informen d'un increment de 2,45 vegades per a les dones amb familiars de primer grau amb CM, de 1,82, si el familiar era de segon grau i de 1,35, si era de tercer grau.(10)

Es calcula que el risc de CM d'una dona de la població general, sense cap antecedent familiar d'aquesta malaltia, és del 7,8% al llarg de la vida. El risc augmenta fins un 13,3% si té una mare o germana afectades, i fins un 21,1% si té dues familiars de primer grau afectades.(11) Actualment s'estima que, de tots els casos de CM diagnosticats, un 70-75% correspondrien a casos esporàdics o poblacionals, un 15-20% a agregacions familiars, i un 5-10% a casos hereditaris.(12)

Les primeres evidències de l'existència d'un gen dominant que predisposa al CM daten dels anys 80.(13,14) Amb el desenvolupament tecnològic, estudis de lligament demostren l'any 1990 l'associació del CM precoç a un fragment del cromosoma 17.(15) L'any 1994, s'aconsegueix clonar el gen *BRCA1* (OMIM, 113705; GenBank, U14680).(16) Continuen els estudis de lligament sobre famílies amb CM no associades a *BRCA1* fins que troben cosegregació de la malaltia amb marcadors del cromosoma 13q.(17) Posteriorment clonen el gen i l'anomenen *BRCA2* (OMIM, 600185; GenBank U43746).(18)

Les mutacions en els gens *BRCA1* i *BRCA2* són els principals factors hereditaris del CM i es consideren causa etiològica principal de l'anomenada síndrome del càncer de mama i ovari hereditari (CMOH). La síndrome CMOH es caracteritza per la presència de múltiples casos de CM en una família, habitualment amb una edat de presentació precoç. A més, en aquestes famílies és habitual la presència de casos de càncer d'ovari (CO), càncer de mama bilateral (CMB) i homes amb càncer de mama.(19) No obstant això, en un percentatge important de les famílies amb sospita de CMOH no es troba cap mutació a *BRCA1/2*. Per aquest motiu, es va iniciar des de finals dels 1990 la búsqueda d'un tercer gen d'alta susceptibilitat al CM (un possible "*BRCA3*"), la qual ha estat, fins al moment, força decebedora.(20)

3. *BRCA1* I *BRCA2*, ELS GENS DEL CÀNCER DE MAMA

3.1. Els gens *BRCA1* i *BRCA2*

El gen *BRCA1* es localitza al braç llarg del cromosoma 17. És un gen de grans dimensions format per 5.592 nucleòtids distribuïts en 24 exons. El 60% de la seqüència codificadora correspon a l'exó 11. *BRCA1* s'estén en una regió de 84 kb de DNA genòmic (figura IA), amb una elevada densitat de repeticions (figura IB), que el fan relativament inestable i susceptible de patir delecions i reordenaments de DNA.(16,21)

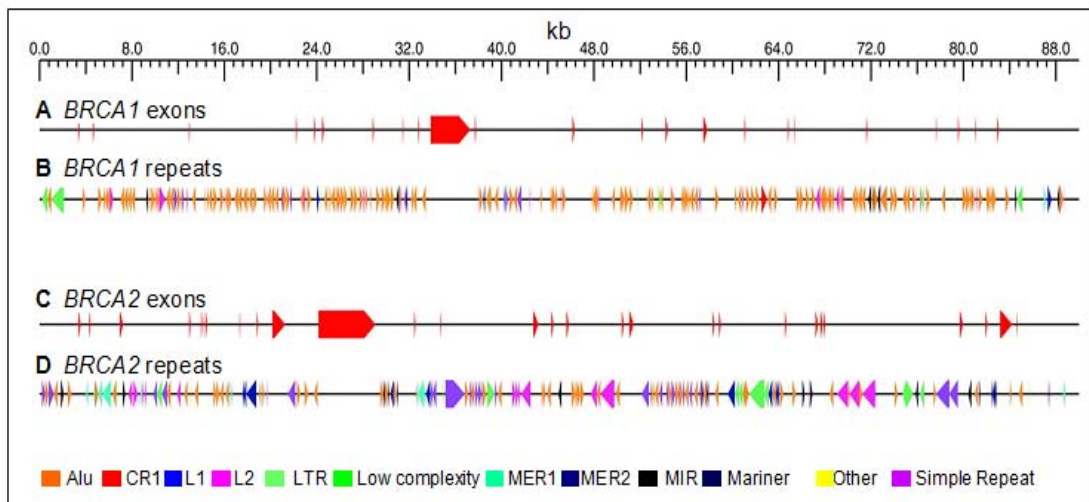


Figura I Seqüències repetides en els gens *BRCA1* i *BRCA2*. (A) Estructura genòmica del gen *BRCA1*. (B) Distribució dels elements repetits en el gen *BRCA1*. (C) Estructura genòmica del gen *BRCA2*. (D) Distribució dels elements repetits en el gen *BRCA2*. (Tret de Wesch i King, 2001)

El gen *BRCA2* es localitza en la regió 13q12 del cromosoma 13. La seva estructura genòmica s'estén en una regió de 86 kb (figura IC). Conté 11.385 nucleòtids, repartits en 27 exons. El 47% de la regió genòmica de *BRCA2* és DNA repetit (figura ID). Els exons 10 i 11 representen el 60% de la seqüència traduïble.(18)

3.2. Les proteïnes *BRCA1* i *BRCA2* i les seves funcions

El producte del gen *BRCA1* és una fosfoproteïna de 1.863 aminoàcids amb un pes molecular d'uns 220 kDa. *BRCA1* és una proteïna de grans dimensions i presenta una gran quantitat d'interaccions proteïques, que podrien contribuir en les seves funcions biològiques (Figura II).

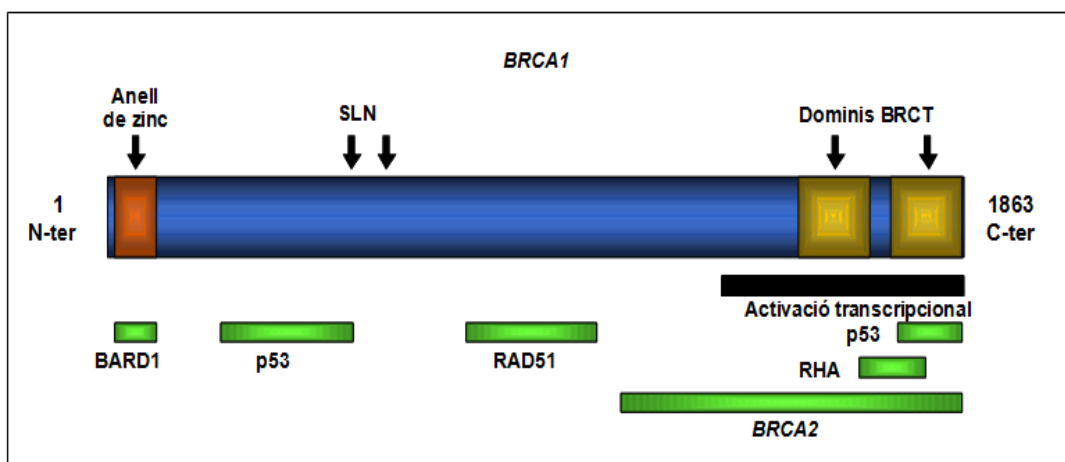


Figura II Estructura de la proteïna *BRCA1* i llocs d'unió a altres proteïnes. (Adaptat de Yoshida i Miki, 2004)

El producte del gen *BRCA2* és una proteïna de 3.418 aminoàcids i té un pes molecular estimat de 384 kDa (figura III). *BRCA2* presenta molt poca similitud amb altres proteïnes conegudes, excepte algunes semblances estructurals amb *BRCA1*.

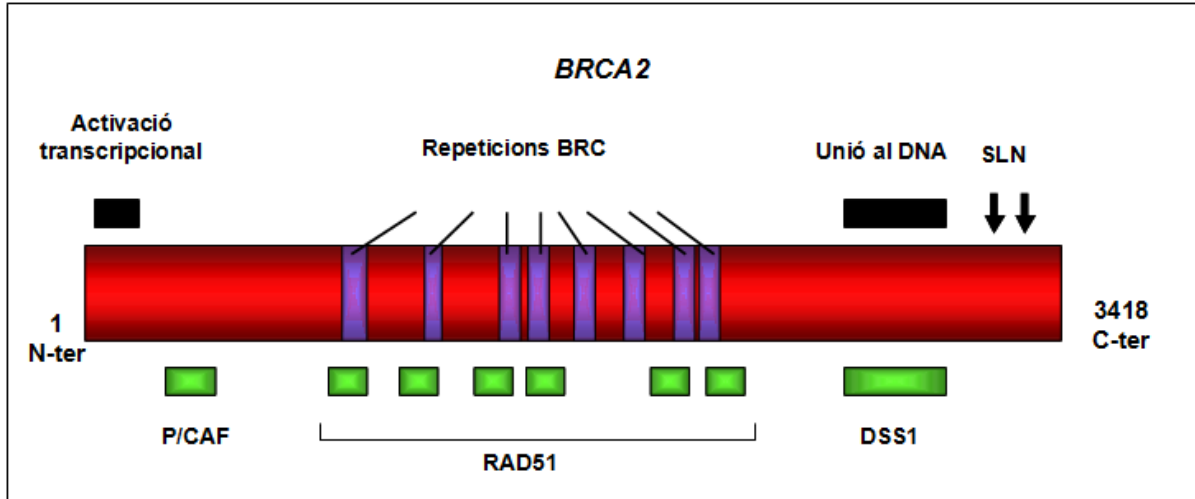


Figura III Estructura de la proteïna *BRCA2* i llocs d'unió d'altres proteïnes. (Adaptat de Yoshida i Miki, 2004)

Diversos estudis demostren la localització nuclear de *BRCA1* i de *BRCA2*.⁽²²⁾ Tant *BRCA1* com *BRCA2* estan poc conservades entre les diferents espècies de mamífers. La identitat de seqüència de les dues proteïnes humanes –*BRCA1* i *BRCA2*– amb les de ratolí, per exemple, és només del 58% i 59%, respectivament.⁽²³⁾

BRCA1 i *BRCA2* són proteïnes de grans dimensions que interaccionen amb un elevat nombre d'altres proteïnes. A més, presenten un patró d'expressió i una localització cel·lular similars. De forma genèrica, participen en mantenir l'estabilitat del genoma i en la resposta al dany al DNA, tant per motius endògens (errors de la replicació o l'acumulació d'espècies reactives d'oxigen) com per causa exògena (llum ultraviolada o la radiació ionitzant). Mentre que la funció de *BRCA2* es limita bàsicament al propi procés de reparació de les lesions, *BRCA1* respon al dany al DNA participant en vies cel·lulars responsables de la reparació, la transcripció i la regulació del cicle cel·lular (figura IV).^(24,25)

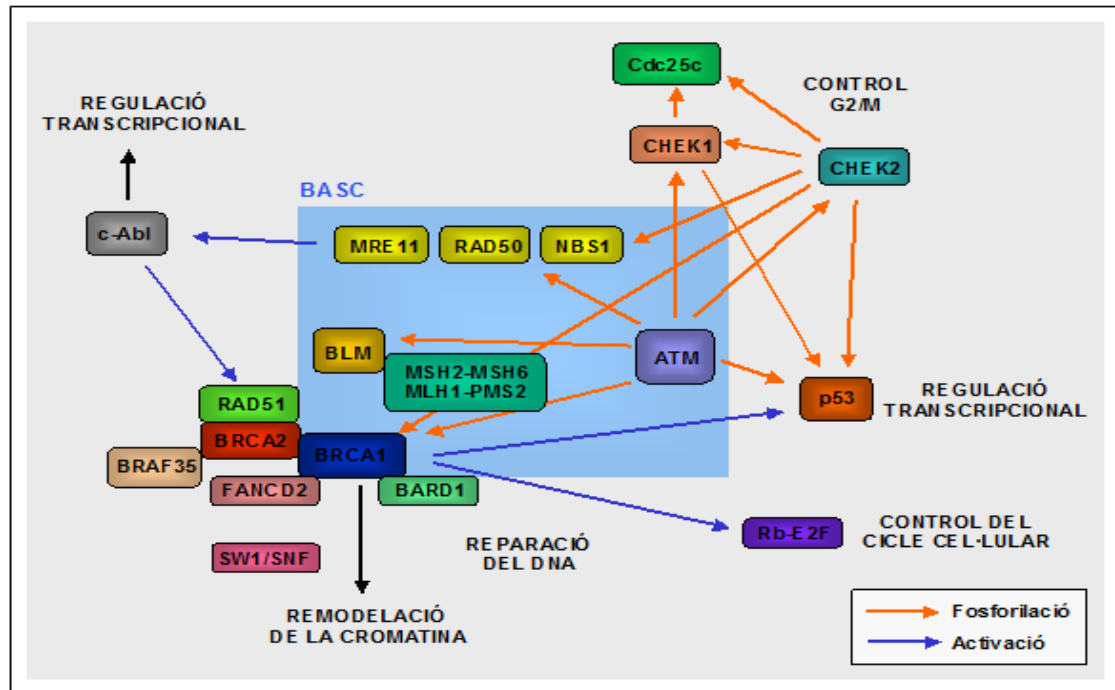


Figura IV Funcions de la proteïna BRCA1 en resposta a dany al DNA. (Adaptat de Welsch i King, 2001)

3.3. Pèrdua de la funció BRCA i la predisposició al càncer

El càncer és una malaltia ocasionada a partir d'alteracions de l'expressió genètica. Al llarg de la vida, el DNA acumula canvis genètics i epigenètics que poden activar proto-oncogenes o inactivar gens supressors de tumors. Les mutacions que causen la pèrdua o la reducció de la funció BRCA1 o BRCA2 condueixen a un deficient sistema de reparació del DNA, el que incrementa la inestabilitat genètica, context que promou l'aparició de tumors. Estudis sobre la proteïna BRCA1, extrapolables a BRCA2, suggereixen que per sí mateixes, les proteïnes BRCA no contribueixen a la transformació cel·lular, sinó que la pèrdua de BRCA1 i BRCA2 permetria a la cèl·lula superar el punt G2-M del cicle cel·lular i acumular dany al DNA. En les cèl·lules amb almenys una còpia intacta del gen, aquest dany podria ser reparat o conduir a l'apoptosi, però en cèl·lules sense BRCA1 o BRCA2 funcionals, es podrien acumular mutacions en diversos gens.(26)

La predisposició al càncer s'hereta a través de la línia germinal com un tret genètic dominant. Així, amb la transmissió d'una sola còpia de l'al·lel mutat, un individu hereta la predisposició a desenvolupar la malaltia. En canvi, l'al·lel mutat es comporta com a recessiu en les cèl·lules, és necessària la pèrdua o inactivació posterior de l'al·lel salvatge per la completa inactivació de les funcions del gen en la cèl·lula.

Diversos mecanismes poden explicar la inactivació al·lèlica de *BRCA1* i *BRCA2*. Un dels models més acceptat es basa en la *Hipòtesi dels "two hits" de Knudson*. Aquesta considera que és necessària la inactivació dels dos al·lells d'un gen supressor de tumors perquè es produeixi una pèrdua total d'activitat i la progressió tumoral.(27) En el model, el segon "hit" o esdeveniment mutagènic que condueix a la inactivació al·lèlica es produeix principalment per dos mecanismes: les mutacions intragèniques i la pèrdua de material cromosòmic. L'alta freqüència de pèrdua d'heterozigositat en els *loci* de *BRCA1* i *BRCA2* en els tumors de mama i d'ovari, tant hereditaris(28) com esporàdics(29), dóna suport a la hipòtesi de Knudson.

3.4. Risc de càncer de mama i ovari associat a *BRCA1/2*

Els primers estudis sobre els riscos de CM i CO associats a mutacions en *BRCA1* i *BRCA2* es van realitzar en famílies amb molts casos, i per tant, atès el biaix de selecció, es van obtenir sobreestimacions dels valors de risc. Per al CM, el risc absolut als 70 anys es calculava al voltant del 84% i del 87% en portadores *BRCA1* i *BRCA2*, respectivament, mentre que pel CO eren respectivament del 67% i el 27%.(30) A més, les dones afectes de CM i mutació en *BRCA1* o *BRCA2*, tenen més probabilitats de desenvolupar CO i un segon CM.(31–33)

Posteriorment, una meta-anàlisi que avalua 22 estudis, el risc de CM al llarg de la vida en dones portadores d'una mutació *BRCA1* és d'un 65% (IC 95%, 44-78%), i d'un 45% (IC 95%, 31-56%) per a portadores *BRCA2*, i el risc de CO és del 39% (IC 95%, 18-54%) i del 11% (IC 95%, 2,4-19%) per a portadores *BRCA1* i *BRCA2*, respectivament.(34) Un recent estudi prospectiu observa riscos acumulats a 70 anys per portadores de *BRCA1* del 60% (IC 95%, 44-75%) per CM, del 59% (IC 95%, 43-76%) per CO, i del 83% (IC 95%, 69-94%) per CM contralateral. Per a portadores de *BRCA2*, els riscos acumulats són del 55% (41-70) per CM, del 16,5% (7,5-34) per CO i del 62% (44-79,5) per CM contralateral.(35)

A l'Estat espanyol, un estudi multicèntric observa riscos acumulats més baixos, amb valors per CM en portadores *BRCA1* i *BRCA2*, del 52% (95% IC, 26-69%) i 47% (95% IC, 29-60%) respectivament, i per CO, riscos del 22% (95% CI, 0-40%) i 18% (95% CI, 0-35%), respectivament.(36)

3.5. Risc de càncer de mama en homes

Les mutacions al gen *BRCA2* i l'edat són els principals factors de risc en el CM masculí. S'estima que entre un 4% i un 14% dels homes amb CM tenen una mutació *BRCA2*.(37) Inicialment, es va estimar en portadors *BRCA2* un risc acumulat del 6,3% als 70 anys en estudis amb pocs casos(38); valor que ha estat corroborat posteriorment amb estudis sobre mostres majors.(39) L'associació de *BRCA1* amb el CM masculí és baixa.(40) Tanmateix, un estudi va trobar que fins un 10,5% dels homes jueus amb CM presentaven mutacions en aquest gen.(41)

3.6. Risc d'altres càncers associats a *BRCA1* i *BRCA2*

Els riscos associats a *BRCA1/2* d'altres neoplàsies (no mama/ovari) són d'una magnitud molt inferior. Inicialment, es va atorgar un risc superior de pròstata (RR 4,65), pàncrees (RR3,51), vesícula i vies biliars (RR 4,47), estómac (RR 2,59) i melanoma maligne (RR 2,58) en portadors de *BRCA2*.(33) Estudis posteriors han evidenciat que, mutacions en aquests dos gens, augmenten discretament la freqüència de neoplàsies de pròstata, el còlon, el pàncrees i el melanoma.(42,43)

3.7. Freqüència de les mutacions *BRCA*

L'anàlisi molecular dels gens *BRCA1* i *BRCA2* en diferents poblacions mostra un ampli espectre de mutacions i una prevalença mutacional molt variable depenent dels criteris de selecció de les famílies, del seu origen ètnic i de les tècniques de laboratori utilitzades. En un principi, les freqüències dels al·lels *BRCA* mutats en la població general, excloent poblacions amb mutacions fundadores, calculades indirectament són baixes i varien entre el 0,05% i el 0,26% per *BRCA1*, i el 0,08% i el 0,34% en el cas de *BRCA2*.(44,45) Una revisió sistemàtica recent estima les freqüències de les mutacions més comunament reportades i conclou que els valors estan entre el 0.02 i el 0.09.(46)

En països o grups ètnics amb mutacions fundadores altament prevalents, aquests percentatges són significativament més elevats. Per exemple, en població jueva asquenasa s'ha estimat que un 2,5% dels individus presenten una de les tres mutacions fundadores identificades en els gens *BRCA*.(47) El 20% de les dones jueves asquenasites amb CM diagnosticat abans dels 40 anys presenten una mutació en *BRCA1* o *BRCA2*.(48,49) A Islàndia, es calcula que el 0,6% dels

individus són portadors d'una mutació fundadora en *BRCA2*.(50) La taxa més alta identificada fins al moment està a les Bahames, amb un 23% de mutacions *BRCA1* entre casos de CM sense selecció per edat ni història familiar.(51) Diversos estudis realitzats en població espanyola indiquen que no hi ha mutacions recurrents amb un elevada prevalença en el conjunt de la població, malgrat s'han trobat mutacions amb una freqüència augmentada en diverses regions del país.(52–54)

4. ALTRES GENS QUE PREDISPOSEN A CÀNCER DE MAMA

Es coneixen diverses síndromes de càncer hereditari en les que s'associa un major risc de CM, entre d'altres tumors. Les més ben caracteritzades són la síndrome de Li-Fraumeni, la síndrome de Cowden i la síndrome de Peutz-Jeghers, conseqüència principalment de mutacions germinals en els gens *PTEN*, *p53* i *STK11/LKB11*, respectivament. Les mutacions en aquests gens són poblacionalment molt infreqüents i confereixen un risc alt de CM. D'altra banda, les mutacions en els gens *ATM* en l'ataxia telangiectàsica i *CHEK2* augmenten el risc de CM de manera moderada. D'altra banda, les mutacions en aquests gens tenen una freqüència poblacional gens menyspreable.

S'ha proposat que *BRCA1* i *BRCA2* contribueixen cadascun amb un 20% dels casos de CM hereditari, mentre que el 60% restant seria degut a mutacions en gens de susceptibilitat alta, moderada o baixa addicionals, conjuntament amb la interacció de diversos factors ambientals (figura V).(55)

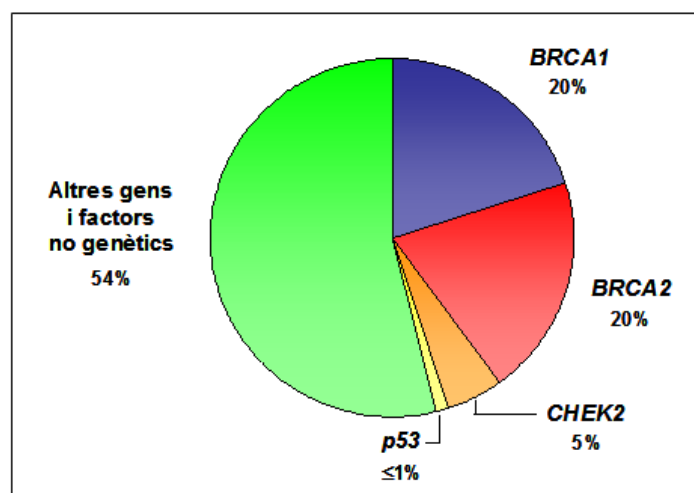


Figura V Gens de susceptibilitat al càncer de mama.

4.1. Gen *p53*: síndrome de Li-Fraumeni

La síndrome de Li-Fraumeni es caracteritza per la presència de sarcomes, tumors cerebrals i leucèmies, sovint amb casos infantils, i CM precoç (abans dels 40 anys). La síndrome està causada per mutacions germinals en el gen *p53*, que codifica per una proteïna clau en la regulació del cicle cel·lular i l'apoptosi. Tot i que s'ha calculat que aquesta síndrome és responsable de menys de l'1% de tots els casos de CM,(42) les dones que arriben a l'edat adulta tenen més d'un 90% de risc de desenvolupar un tumor de mama.(56)

4.2. Gen *PTEN*: síndrome de Cowden

La síndrome de Cowden o de l'hamartoma múltiple és una malaltia associada a un elevat risc de tumors benignes i malignes de tiroide, mama i endometri, i l'aparició de lesions dermatològiques característiques. Les mutacions en el gen supressor de tumors *PTEN* tenen un risc del 25-50% de desenvolupar CM al llarg de la vida i se li atribueix menys del 1% dels casos de CM hereditari.(57)

4.3. Gen *STK11/LKB1*: síndrome de Peutz-Jeghers

La síndrome de Peutz-Jeghers es caracteritza per presentar pòlips hamartomatosos i màcules cutànies i està causada principalment per mutacions en el gen *STK11*, també anomenat *LKB1*.(58,59) Els individus amb mutacions germinals presenten un risc augmentat de CM, pàncrees, endometri i ovari.(60) Segons aquest estudi, en dones portadores el risc de desenvolupar un tumor de mama o algun tipus de tumor ginecològic al llarg de la vida és d'unes 20 vegades superior al de les no portadores.

4.4. Gen *ATM*: atàxia telangiectàsia

L'atàxia telangiectàsia (AT) és una síndrome recessiva d'inestabilitat genètica caracteritzada per degeneració neuronal progressiva, deficiència immunològica, radiosensibilitat i predisposició a diversos càncers, sobretot leucèmies i limfomes infantils. Gairebé tots els casos d'AT s'associen a mutacions en el gen *ATM* que codifica per una proteïna amb un paper central en la reparació del DNA i el control del cicle cel·lular.(61) S'estima una freqüència poblacional de mutació en l'*ATM* del 1% i s'ha suggerit que aquestes serien responsables del 5% de tots els casos de CM.(62) Algunes variants tenen un major risc de desenvolupar CM, amb un risc relatiu de 2,23.(63) Una recent revisió suggereix que les mutacions en l'*ATM* confereixen un efecte baix-

moderat en l'augment del risc al CM, estimat en un 15%, i que les dones portadores d'una mutació *ATM* mereixen un enfoc especial tenint en compte la radio-sensibilitat.(64)

4.5. Gen *CHEK2*

El gen *CHEK2* codifica per una proteïna que participa en el control del cicle cel·lular i la reparació del DNA juntament amb *BRCA1* i *p53*. En un principi, es va suggerir que la mutació 1100delC, identificada en una petita proporció de famílies amb síndrome de Li-Fraumeni(65) i que es troba amb una freqüència inferior a l'1% a la població, podria actuar com un al·lel de baixa-moderada penetració en la susceptibilitat al CM.(66) No obstant, el primer estudi fet en població espanyola en 456 casos de CM hereditari sense mutacions identificades en *BRCA1/2* i en 400 controls, no va trobar cap individu amb la variant 1100delC.(67) Posteriorment, en un estudi realitzat al País Basc, població no inclosa en l'estudi anterior, es va identificar la mutació en l'1,1% dels 181 pacients amb CM o ovari analitzats, i en cap dels 120 individus del grup control.(68) En qualsevol cas, sembla que la freqüència de la variant en el nostre entorn seria molt inferior a la trobada en diverses poblacions del nord d'Europa i a dia d'avui, no està indicat el seu estudi.

5. GENS DE BAIX RISC DE CÀNCER DE MAMA

La decebedora recerca de més gens d'alta penetració ha portat a l'acceptació del model poligènic de susceptibilitat al CM, en que l'augment del risc de la malaltia en una família esdevé per la combinació de múltiples al·lells associats cadascun d'ells a un baix risc. S'ha estimat que aquests al·lells polimòrfics són comuns entre la població general i tenen riscos relatius associats de 1.25 vegades en heterozigosi, arribant a 1.65, en homozigosi.(69) Els primers estudis van suggerir que aquelles dones amb pocs al·lells de baixa penetració tindrien un baix risc de patir càncer, mentre que si porten molts al·lells podrien tenir un risc del 50% al llarg de la vida.(70,71) Recentment s'ha plantejat que la presència d'aquests al·lells amb d'altres factors tant genètics com ambientals, podrien ser els responsables de les diferències en la predisposició al CM entre la població general.(72)

A partir de l'estudi de les vies metabòliques en que *BRCA1* i *BRCA2* estan implicats, s'han identificat i estudiat altres gens, sota el supòsit que podrien ser rellevants pel desenvolupament tumoral. En aquest sentit, s'han proposat diversos gens com a potencials modificadors del risc en portadors de mutacions en *BRCA1* o *BRCA2*, la majoria d'ells relacionats amb el metabolisme de

les hormones sexuals i amb la reparació del DNA.(73) Actualment però, no hi ha suficient evidència del seu efecte sobre el risc de CM i no s'utilitzen en la pràctica clínica.

L'actual estratègia de cerca d'al·lels de baixa penetració són els estudis pangenòmics d'associació o GWAS (genome-wide association scans). Atès el potent avanç informàtic i tecnològic dels darrers anys, avui en dia es poden estudiar alhora, d'una sola mostra, més de cents de mils SNPs (Single Nucleotide Polimorfisms) distribuïts per tot el genoma. Algun estudi ha identificat variants que modificarien el risc de portadores de mutació *BRCA1* o *BRCA2*.(74) Les darreres estimacions els consideren la causa del 8% del CM hereditari en població europea.(75) Es preveu que en el futur es podran establir perfils de risc basats en informació sobre el model poligènic conjuntament amb factors de risc ambientals per CM, el que classificaran la població en subgrups de risc i permetran dissenyar protocols de prevenció i cribratge personalitzats en funció del risc.

6. CONSELL GENÈTIC EN LA PREDISPOSICIÓ HEREDITÀRIA AL CÀNCER DE MAMA I OVARI

L'any 1975, l'*American Society of Human Genetics (ASHG)* va definir l'assessorament o consell genètic com un procés de comunicació que tracta les qüestions associades a l'aparició o risc d'aparició d'una malaltia genètica en una persona o família.(76) La *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, organització que lidera i representa els especialistes en la recerca i assistència clíniques en oncologia, reafirma el seu compromís en integrar l'assessorament genètic, incluint els estudis moleculars de gens de predisposició, en la pràctica oncològica i de medicina preventiva.(77) A Catalunya, l'any 2006 es va publicar l'OncoGuia del consell i assessorament genètics en càncer hereditari(78) com a document per uniformar tot el procediment del consell genètic en el nostre territori.

El consell genètic (CG) en càncer és un procés d'informació i comunicació no directiva a persones en situació de risc familiar de càncer, que repassa gradualment la probabilitat de ser portador i transmetre a la descendència un risc genètic de desenvolupar tumors, les implicacions associades a aquest risc, les mesures disponibles per a la prevenció i el diagnòstic precoç i la possibilitat de realitzar un diagnòstic molecular. Aquest procés es porta a terme en diverses visites amb la persona o família i implica múltiples disciplines professionals.

El procés de valoració de risc pot incloure o no la realització d'un estudi genètic. Només en les síndromes que tenen descoberts els gens que les causen, el consell genètic inclou l'assessorament sobre l'estudi de mutacions. Els estudis genètics han de realitzar-se sempre en el context del CG, amb un assessorament abans i després de realitzar-se l'anàlisi genètica, discutint les seves limitacions i els possibles riscos i beneficis, no només de la prova en qüestió, sinó també de les opcions de detecció precoç i de reducció del risc. Tot estudi genètic ha d'anar acompanyat de la signatura d'un consentiment informat.

6.1. Història familiar i documentació dels casos

La primera etapa del procés de CG té la finalitat de construir l'arbre genealògic i reunir tota la informació i documentació necessària per dur a terme la valoració del risc de càncer de la família. Normalment, aquesta etapa pot comportar una o dues visites. La realització d'una correcta història familiar és un element clau per una estimació del risc de qualitat. Com aconsella l'OncoGuia catalana,(78) l'arbre genealògic hauria de recollir la informació corresponent a:

- Tres generacions com a mínim, és a dir, de familiars de primer grau (pare/mare, germans/es i fills/es), segon grau (avis/àvies, nets/es, oncles/ties i nebots/des) i de tercer grau (cosins/es, germans/es dels avis).
- Tots els casos de càncer (o malalties relacionades) indicant-ne el tipus i l'edat al diagnòstic.
- L'edat actual de tots els familiars i en els familiars morts, la causa i edat de defunció.

És molt important confirmar els diagnòstics de càncer de la família amb documentació clínica, si és possible, o per certificat de defunció literal en la seva absència, amb la finalitat d'aconseguir una estimació del risc individual i familiar més correcta.

En la primera visita, a més, es transmet de manera entenedora informació general sobre incidència del càncer poblacional, familiar i hereditari, i algunes nocions bàsiques de genètica del càncer i d'educació sanitària.

6.2. Valoració del risc de càncer

En funció del número de casos de CM o CO en la família, l'edat al diagnòstic d'aquests, el grau de parentiu entre els casos, la grandària de la família, la presència de dones i homes i de certes variables clíniques o anatomopatològiques dels CM o CO, es fa una primera valoració del risc de la família. En apartats posteriors d'aquesta introducció es repassen models i criteris que ajuden en aquesta fase d'estimació del risc familiar de càncer.

La valoració familiar determinarà algun dels tres nivells de risc:

- *risc baix o poblacional*: quan la família no suggereix la presència de cap factor genètic-hereditari que predisposa al CM.
- *risc moderat*: quan hi ha alguna característica en la família que suggereix la possible presència d'algun factor que donaria un risc de CM superior a la població general, sense arribar a considerar-se un risc alt.
- *risc alt*: quan el patró familiar suggereix l'existència de factors genètics d'alta predisposició al CM.

El professional clínic informa de manera entenedora del risc familiar i personal estimat i les recomanacions de seguiment adequades a aquest, es reforça i complementa la informació donada a la primera visita, i s'aclareixen els dubtes que sorgeixin.

6.3. Criteris clínics de selecció

Amb la identificació dels gens *BRCA1/2* és possible oferir un diagnòstic genètic. Malgrat tot, no totes les famílies amb agregació de CM opten a un estudi dels gens *BRCA*. Com s'ha vist anteriorment, la proporció de CM i d'ovari deguda a alteracions en els gens *BRCA1* i *BRCA2* és baixa. A més, l'anàlisi molecular dels gens *BRCA* és un procés car i complex. Per aquests motius, es van definir uns criteris de selecció per determinar la indicació de l'estudi genètic de *BRCA1/2*. Els criteris clínics d'una família s'estableixen en funció del nombre i tipus de càncers presents, les edats al diagnòstic, i la relació de parentiu entre els casos. Els criteris clínics són una eina objectiva que ajuda a classificar les famílies en subgrups de risc.

Actualment, els criteris clínics de la síndrome del càncer de mama i ovari hereditaris definits a l'OncoGuia del consell i assessorament genètics(78) en càncer hereditari són:

- Tres o més familiars de primer grau* afectes de càncer de mama i/o ovari
- Dos casos entre familiars de primer/segon grau*:
 - Dos casos de càncer d'ovari
 - Un cas de càncer de mama i un altre de càncer d'ovari
 - Un cas de càncer de mama en home i un altre de càncer de mama/ovari
 - Dos casos de càncer de mama en menors de 50 anys
 - Un cas de càncer de mama bilateral i un altre de càncer de mama (un menor de 50 anys)
- Càncer de mama diagnosticat abans dels 30 anys
- Càncer de mama i ovari en una mateixa pacient
- Càncer de mama bilateral diagnosticat abans dels 40 anys

(*) No considerar els homes en comptabilitzar el grau de parentiu.

6.4. Models estadístics d'estimació de risc

En el transcurs dels anys, s'han dissenyat diversos models que estimen el risc individual de desenvolupar un CM o de ser portador d'una mutació a *BRCA1/2*, en funció dels antecedents patològics personals o familiars. Prèviament al descobriment dels gens *BRCA*, era habitual l'ús del model de Gail. Aquest incorporava cinc variables per calcular el risc de CM d'una dona: la seva edat, edat a la primera gestació, edat a la menarquia, nombre de familiars de primer grau amb CM i nombre de biòpsies de mama realitzades.(79) El model de Gail té limitacions en el càncer hereditari per no considerar la presència de CM en familiars de segon grau ni tenir compte la presència de CO en la família. El model de Claus s'adequava millor per dones amb CM hereditari perquè tenia en compte els nombre de casos de CM en la família, el seu grau de parentiu, així com les edats al diagnòstic de cadascun.(80) No obstant, tampoc considerava els antecedents de CO. Ambdós models infraestimen el risc individual de CM en famílies portadores de mutació *BRCA1/2*.

Posteriorment al descobriment dels gens *BRCA*, s'han desenvolupat diversos models matemàtics que permeten calcular la probabilitat d'un individu de ser portador d'una mutació patogènica en *BRCA1* o *BRCA2*. Aquests mètodes es basen en els antecedents patològics individuals i en la història familiar de CM i CO.

El model de Couch(81) estima la probabilitat de trobar una mutació i es basa en l'edat mitjana del CM en la família de la propòsitus. Limitacions del model són que es basa en un nombre relativament petit de famílies amb una mitjana de 3,5 casos de CMm, només té en compte les mutacions a *BRCA1* i inclou tan sols dones caucàsiques.

El model de Frank(32) estima la probabilitat que una dona amb CM diagnosticat abans dels 50 anys sigui portadora d'una mutació en *BRCA1* o *BRCA2* basant-se exclusivament en la història personal i familiar, i té en compte tant CM com CO, la bilateralitat i edat del primer tumor. Aquest model és més aplicable a famílies amb diverses dones diagnosticades de CM abans dels 50 anys o amb CO a qualsevol edat, però exclou les dones amb CM postmenopàusic.

El model BRCAPRO(82,83) utilitza un mètode matemàtic probabilístic basat en l'herència mendeliana i aplica les bases del teorema de Bayes. Estima la probabilitat individual de ser portador d'una mutació en *BRCA1* o *BRCA2*, segons la història familiar. El càlcul final de probabilitat incorpora l'edat i el nombre de casos de càncer dels familiars de primer i segon grau, segons l'herència mendeliana autosòmica dominant. La limitació d'aquest model es deu a que la mostra seleccionada per establir-lo es compon de dones amb una important història familiar de CM i CO. Per tant, aquest model prediu més correctament quan la família estudiada té un alt risc de presentar una mutació en *BRCA1* o *BRCA2*.

Actualment destaca l'ús del model BOADICEA(84) en la pràctica clínica. Aquest model mendelià és interessant perquè s'ajusta al màxim al panorama genètic actual del CM, tenint en compte els gens *BRCA1/2* i el model poligènic. Considera fins i tot l'efecte modificador d'un model poligènic en el risc en portadores de mutació *BRCA*. El principal inconvenient dels models BOADICEA o BRCAPRO és que cap ha estat validat en població ibèrica.

En aquest sentit, el model de la Hoya,(85) desenvolupat a l'Estat espanyol, estima la probabilitat de presentar una mutació en *BRCA1* o *BRCA2* mitjançant una regressió logística. Aquest model té en compte el nombre de casos de CM i CO en una mateixa persona, la presència de CMB, el CM en homes i la mitjana de l'edat al diagnòstic de CM. Els autors estimen que el seu valor predictiu positiu és de 77,4% i el valor predictiu negatiu de 79%.

Publicacions posteriors han avaluat la validesa de certs models de predicció comparant els resultats de l'anàlisi dels gens *BRCA1* i *BRCA2* amb les probabilitats estimades de ser portador i en general, els valoren positivament com una eina complementària als criteris clínics per una selecció més acurada.(86,87) En qualsevol cas, tots els models descrits presenten limitacions respecte als gens considerats i en general, són útils per orientar en l'assessorament genètic i per validar les dades posteriorment obtingudes, però s'han d'utilitzar conjuntament amb els criteris clínics i el coneixement i experiència del professional en CG en càncer hereditari.

6.5. L'estudi genètic en càncer de mama i ovari hereditaris

En una família amb criteris clínics de CMOH, l'estudi genètic diagnòstic de *BRCA1* i *BRCA2* consisteix en analitzar els dos gens, mitjançant diferents tècniques de laboratori, amb la finalitat d'identificar una mutació patogènica o deletèria causa de la síndrome CMOH en la família.

A les anomenades sessions *pre-test*, la persona o família reb informació sobre aquest tipus de prova i es discuteixen els possibles resultats, els beneficis, les limitacions i els riscos de la mateixa. La informació a transmetre ha de ser el més objectiva i completa possible, expressada de manera clara i entenedora, adaptada al nivell de comprensió de l'individu i explicada de manera gradual i d'acord amb la demanda de la persona que, segons els casos, podria comportar diferents visites. Altres informacions que es poden transmetre en la mateixa visita són els programes de cribratge d'alt risc i les mesures de reducció del risc disponibles. El consentiment informat és preceptiu abans de la realització d'un estudi genètic.

Davant un estudi genètic, en ocasions, l'individu pot necessitar temps per considerar la conveniència o no de fer la prova, en funció de la seva capacitat de fer front a l'impacte psicològic per a si mateix o els seus familiars més directes, i les implicacions en el seu maneig clínic. La decisió de realitzar l'estudi genètic pot comportar la necessitat de múltiples visites de CG i pot ser recomanable una valoració psicològica prèvia.

Per requeriments de l'estratègia de l'estudi molecular de cerca de mutacions, el cas índex o propòsit a estudiar ha de ser, necessàriament, un dels casos de CM o CO de la família.(78,88) A partir del DNA o material genètic d'aquest/a pacient es realitzarà l'estudi genètic diagnòstic. En cas de que l'estudi identifiqui una mutació, el resultat ofereix un major benefici sobre els familiars a risc que sobre el cas índex mateix, atès que ja ha estat diagnòsticat prèviament de càncer.

Després de fer un estudi genètic, la visita *post-test* es centra bàsicament en l'explicació i interpretació del resultat de l'estudi i la discussió sobre els programes de seguiment i les estratègies disponibles sobre la reducció de risc de càncer, si s'escau.

És important avaluar la resposta de la persona després de rebre el resultat i discutir els plans de compartir els resultats amb els seus familiars. Sempre s'ha d'oferir suport psicològic si cal i garantir preservar la privacitat i la confidencialitat de la informació dels resultats.

6.6. Resultats de l'estudi genètic i la seva interpretació

La interpretació correcta del resultat de l'estudi genètic constitueix un aspecte principal de l'assessorament genètic. Els possibles resultats i les seves implicacions clíniques es resumeixen a continuació:

- *Resultat no informatiu de l'estudi BRCA1/2*

Com s'ha vist prèviament, no està descobert en l'actualitat tot el panorama genètic del CM hereditari. Per tant, en moltes ocasions, l'estudi de mutacions dels gens *BRCA1* i *BRCA2* en el propòsit d'una família no identifica cap mutació. Aquest resultat és indeterminat o no informatiu, i s'ha d'interpretar correctament: no haver trobat una mutació en els gens estudiats – *BRCA1* i *BRCA2*– no descarta l'existència d'errors genètics que predisposen al CM en la família. D'una banda, s'ha de considerar la possibilitat, actualment baixa, de l'existència d'una mutació germinal que no ha estat detectada pels mètodes utilitzats. Per una altra banda, l'individu podria ser portador d'una mutació en algun altre gen de susceptibilitat encara pendent de descobrir, o simplement, que no s'ha estudiat. Caldria valorar també, si hi ha un millor candidat dins la família a qui fer l'estudi genètic, un altre membre amb un major risc de ser portador per haver desenvolupat múltiples neoplàsies o presentar una edat més precoç de diagnòstic.

És important, en les famílies amb resultat indeterminat o no informatiu, actualitzar la informació científica i ampliar l'anàlisi quan fos possible, amb la incorporació de noves tècniques de laboratori o variacions de les existents. A més, la família seria candidata per a l'estudi de gens que es descobreixin en el futur. En quant a la seva assistència i seguiment, s'haurà de dissenyar en base als criteris clínics de la família.

- *Identificació d'una mutació patogènica*

La identificació de la mutació patogènica considerada causa del CMOH en la família permet fer una estimació del risc familiar i individual més acurada. En primer lloc, obre la possibilitat de fer un cribratge genètic predictiu entre els seus membres. Aquest consisteix en fer un test de presència o absència de la mutació específica entre els familiars susceptibles d'haver-la heretat per línia sanguínia. La transmissió de la mutació és autosòmica: cada descendent d'un progenitor (pare o mare) portador de la mutació, té un 50% de probabilitat d'heretar-la. Hi ha només dos resultats possibles. Un resultat positiu significa que la persona ha heretat la mutació que predisposa al CM i CO. Un resultat negatiu indica que l'individu no ha heretat la mutació que confereix l'alt risc de càncer, i per tant, té el mateix risc que la població general.

El principal benefici d'identificar la mutació patogènica d'una família i cribrar-la entre els seus membres rau en que permet diferenciar, d'entre els individus sans, els portadors del risc genètic (alt risc de càncer) dels no portadors (risc de càncer poblacional). Els primers, es beneficiaran de les actuals mesures disponibles de prevenció i de diagnòstic precoç. El segons, els no portadors, es beneficien d'una reducció de l'angoixa associada a patir un càncer, en conèixer el seu risc real, i contribueixen a un estalvi de la despesa sanitària per sortir dels programes d'alt risc.

Entre els portadors de mutació *BRCA*, l'estimació exacta del risc és una tasca complexa degut a la seva dimensió temporal. Malgrat que la probabilitat de desenvolupar càncer sigui molt elevada al llarg de la vida, és molt incerta en els anys immediats a la detecció de la mutació, moment en el qual s'han de prendre decisions clíniques. Les famílies a partir de les quals s'han construït els models d'estimació de risc, sovint presenten molts membres afectats, d'edats joves al diagnòstic i, probablement, comparteixen alhora altres factors de risc, de manera que l'efecte de les mutacions en *BRCA1* o *BRCA2* en els primers estudis va estar sobrevalorat, tot i que es desconeix fins a quin punt. D'altra banda, com ja s'ha explicat, la presència de gens modificadors, la història reproductiva o altres factors ambientals, poden alterar individualment l'efecte d'una mutació *BRCA1* o *BRCA2*. Per tant, una mateixa mutació pot associar-se a diversos nivells de risc i a diferents tipus de càncer entre els membres d'una mateixa família, complicant la predicció individual de risc.(50,89)

En quan als individus no portadors de la mutació familiar o *veritables negatius*, l'aparició d'un estudi en que observaven riscos de CM superiors als poblacionals entre les dones negatives de famílies *BRCA*(90) va suposar un sotrac per al CG. Són les anomenades *fenocòpies*, dones

negatives per a la mutació familiar *BRCA* però que han desenvolupat un CM. No van trigar en apareixer altres publicacions que, malgrat trobar més casos dels esperats, no consideraven el seu resultat conclouent per confirmar la hipòtesi.(91,92) Més recentment, altres publicacions han desmentit un risc superior entre les no portadores.(93–95) En l'actualitat, la controvèrsia continua i manca una major evidència científica per tal d'ajustar quines recomanacions s'haurien de donar a les dones no portadores de mutació en famílies *BRCA1* i *BRCA2*.(96)

Per altra banda, cal tenir en compte situacions particulars, com ara la possibilitat de l'existència de dues mutacions quan l'arbre familiar ho suggereixi. La doble heterozigositat per mutacions germinals en *BRCA1* i *BRCA2* és un fenomen poc freqüent, amb una incidència del 0,22-0,87% entre els portadors de mutacions *BRCA*, encara que en individus jueus asquenasites podria assolir un 1,8%.(97) No obstant la doble heterozigositat, aquests individus no presenten un fenotip més greu que els portadors d'una única mutació en un dels dos gens, però sí cal descartar les dues alteracions per considerar un membre de la família veritable negatiu.

- *Les variants d'efecte biològic desconegut*

Durant el procés de detecció de mutacions en els gens *BRCA1* i *BRCA2* sovint s'identifiquen canvis genètics d'efecte biològic desconegut i, per tant, de significat clínic incert. Representen un gran obstacle per al CG atès que no es poden classificar com una mutació associada a la malaltia ni com un polimorfisme benigne. L'estimació del risc i les recomanacions s'han de basar en la història personal i familiar i s'han proposat diverses recomanacions per a l'assessorament genètic d'aquestes famílies.(98)

Tot i que existeixen diversos mètodes per aclarir el seu caràcter benigne o patològic, normalment són aproximacions poc factibles en l'àmbit clínic. A més, cada una d'aquestes fonts d'evidència presenta avantatges i limitacions pròpies a l'hora d'avaluar l'efecte biològic de les variants no classificades.(99) Caldria una col·laboració multidisciplinària que englobés els diversos enfocis, el genètic, l'epidemiològic, l'histopatològic i les anàlisis *in vitro* i *in sillico* d'una variant identificada, per tal d'assolir la interpretació correcta del seu valor biològic.(100) Darrerament, s'ha proposat una graduació de les variants en cinc tipus, de variant probablement patogènica (99% de probabilitat de ser patogènica) a probablement no patogènica (1% de probabilitat de tenir efecte patogènic).(101)

6.7. Recomanacions de prevenció i reducció del risc

En un principi, les recomanacions estaven consensuades per experts en la matèria i no sempre hi ha hagut evidència científica de qualitat que donés suport a les pautes de control recomanades.(102) No obstant això, es va observar un homogeni patró de recomanacions de diagnòstic precoç i cirurgia preventiva en càncer hereditari entre diverses unitats de CG de l'àmbit europeu.(103)

A partir d'un estudi que va observar fins un 46% de tumors d'interval en dones d'alt risc seguides amb mamografia anual,(104) es va veure necessari cercar alternatives per al control d'aquestes dones. La ressonància magnètica (RNM) va mostrar una significant major sensibilitat sobre la mamografia en dones amb alt risc de CM per causes genètiques.(105) Diversos autors indiquen que la s'hauria d'incorporar la RNM en el protocol de seguiment d'aquesta població, suggerint que la mamografia sola o acompanyada d'ecografia mamària és insuficient en el seguiment.(106–109)

Actualment, les mesures de seguiment per a les famílies amb CMOH està protocolitzat en les guies de pràctica clínica específiques, i consisteix en:

- Autoexploració mensual a partir dels 18 anys.
- Exploració clínica cada 6-12 mesos a partir dels 18-20 anys.
- Prova d'ímage anual a partir dels 25-30 anys. Atès que la mamografia es poc sensible en dones joves (25-35 anys), es recomanable complementar amb ecografia mamària i ressonància magnètica.
- Ecografia ginecològica i marcador CA125 cada 6-12 mesos a partir dels 30-35 anys.

No obstant, la tendència actual, encara no actualitzada en les principals guies de pràctica clínica, consisteix en re-avaluar el risc de les famílies amb estudi genètic *BRCA1/2* no informatiu. S'ha observat que el risc de càncer d'una família sense mutació *BRCA* o no estudiada és específic a la localització dels tumors presents en la família, i que el risc de CM depèn de l'edat al diagnòstic dels CM dels familiars afectes.(110)

En aquelles famílies en que no s'ha identificat una mutació a *BRCA1/2* i que només presenten casos de CM, sense casos de CO, no s'ha observat un risc augmentat d'aquesta neoplàsia i no haurien de fer controls d'ovari.(111) En canvi, en les dones portadores de mutació a *BRCA1* o

BRCA2, s'ha demostrat un major risc de CO entre les portadores i s'ha d'informar de l'opció de realitzar una salpingo-ooforectomia preventiva, pel seu clara reducció de risc(112) tot i que no hi hagi cap cas de CO en la família.

7. CONSELL GENÈTIC EN CÀNCER DE MAMA A L'HOSPITAL DE SANT PAU

Arrel de la clonació dels gens *BRCA1* i *BRCA2* els anys 1994 i 1995, respectivament, es va iniciar l'octubre de 1995 l'assessorament o consell genètic en càncer de mama i ovari hereditaris, en col·laboració entre els Serveis d'Oncologia Mèdica i de Genètica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSP). En un primer moment es va comptar amb l'aportació econòmica d'una beca de la Marató 1994, entre d'altres fonts de finançament. L'activitat del consell i estudi genètic del càncer de mama hereditari a l'HSP va ser pionera a l'Estat espanyol. Sense cap altre referent proper, es van anar creant eines i procediments organitzatius, de registre i assistencials per dur a terme la pròpia i completa activitat del consell genètic. Aquestes eines i procediments s'han anat desenvolupant i modificant en el transcurs dels anys.

7.1. Procediment del consell i estudi genètics

El procediment de consell genètic, així com els criteris de selecció de les famílies, van seguir les directrius establertes pels experts internacionals. Les visites a les famílies es van dur a terme al Servei d'Oncologia Mèdica. En cas que la família fos tributària a fer un estudi genètic, en els primers anys aquest s'oferia dins un àmbit de recerca, per passar a ser posteriorment un programa assistencial. En tots dos casos, el propòstitus de la família signava un consentiment informat sobre l'enteniment i acceptació de la prova genètica, requisit per iniciar l'estudi.

L'anàlisi dels gens *BRCA1* i *BRCA2* es realitzava a partir de mostres de DNA genòmic per la seva practicabilitat, obtingut dels limfòcits a partir d'una mostra de sang perifèrica. En el transcurs dels anys, s'han utilitzat diferents tècniques per a la detecció de mutacions. En un primer període, els mètodes més utilitzats pel cribratge de mutacions en el Servei de Genètica de l'HSP va ser una combinació de les anàlisis de conformacions de cadena senzilla (SSCP) i de la proteïna truncada (PTT), amb la seqüenciació posterior dels fragments amb una mobilitat anòmala en el gel d'electroforesi per tal d'identificar la mutació. Aproximadament, la sensibilitat de l'estratègia citada varia entre el 60 i el 70%.(30) En una segona fase, es va optar per la

tècnica de la cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) i la seqüenciació posterior dels fragments amb una mobilitat anòmala, que augmentava la sensibilitat considerablement.

Per una altra banda, cap dels mètodes descrits té capacitat per detectar grans reordenaments en heterozigosi i calien metodologies addicionals per identificar aquest tipus d'alteracions.(113) L'any 2002 es va incorporar una tècnica de quantificació genòmica basada en la hibridació de múltiples sondes específiques per a cada exó del gen a estudiar, anomenada MLPA,(114) que permet determinar simultàniament el nombre relatiu de còpies de tots els exons amb una elevada sensibilitat.

7.2. Antecedents dels registres previs

La primera recollida de casos amb sospita de càncer de mama hereditari és informal i data dels anys 70. En un quadern es registrava el nom, el número de la història clínica si era pacient de l'HSP, el tipus de neoplàsia diagnosticada i l'edat al diagnòstic dels diversos individus de la família que havien patit un càncer, indicant la relació de parentiu entre ells. En alguns casos, la pacient o família va aportar documentació dels familiars amb càncer que se seguien en altres centres. En aquest recull informal també es registraven aquells casos de CM diagnosticats a una edat jove i per tant, poc habitual.

El primer registre formal es crea l'any 1992 en paper, s'elabora un qüestionari que recull dades epidemiològiques i clíniques dels casos de CM amb sospita de predisposició hereditària per antecedents personals o familiars de la malaltia. Es considerava sospita per antecedents personals l'edat jove al diagnòstic de CM (≤ 40 anys), estar diagnosticada de múltiples neoplàsies com CM bilateral o CM i CO, i el diagnòstic de CM masculina. La sospita de CM hereditari per antecedents familiars es complia a partir de dos familiars propers (1er o 2on grau) afectes de neoplàsia de mama o d'ovari.

L'any 1997 es crea el primer registre informatitzat, generat a partir del programari Access 93. En aquest moment es considera separar aquells casos únics en la família de càncer de mama sense antecedents familiars però amb criteris de sospita per ells mateixos, d'aquells casos amb dos o més familiars afectats de càncer de mama o d'ovari. S'informatitzen les dades recollides en paper prèviament i s'aprofita per incorporar noves dades epidemiològiques i clíniques.

L'any 1999 es refà de nou el qüestionari de recollida de dades incorporant-se noves dades anatomopatològiques de les neoplàsies de mama, per donar cabuda a una tesi doctoral.

7.3. El Registre de Càncer de Mama i Ovari Hereditaris

L'actual Registre, l'anàlisi del qual n'és fruit el present treball de tesi, és una base de dades dissenyada sota el programari Accés de Microsoft Office, construïda l'any 2001 a partir d'una beca FIS de l'Institut de Salut Carles III. El disseny de totes les variables i els seus possibles valors va ser elaborat conjuntament entre una especialista en la matèria, una oncòloga mèdica i una biòloga de la Unitat de Consell Genètic i una oncòloga mèdica del Servei d'Oncologia. La interfície d'entrada de dades són formularis parcials que van enllaçant-se consecutivament. Els valors de les variables estan predefinits i la seva entrada és controlada.

El disseny del Registre de CMOH va ser concebut per permetre l'anàlisi d'aspectes clínics, genètics i socio-demogràfics lligats a les famílies i els individus que s'hi inclouen. Igualment, per facilitar l'estudi detallat i conjunt dels múltiples factors genètics i epidemiològics dels individus que potencialment poden estar associats amb el risc de patir un càncer de mama o d'ovari, o de l'evolució i comportament d'aquestes neoplàsies, un cop han estat diagnosticades.

OBJECTIUS

1. Descriure el Registre de famílies amb càncer de mama i ovari hereditaris per a les següents finalitats:
 - 1.1. Caracteritzar els trets demogràfics i clínics de les famílies del Registre.
 - 1.2. Avaluar el resultat de l'estudi genètic de *BRCA1* i *BRCA2* de les famílies i dels casos de neoplàsia de mama i ovari.
 - 1.3. Conèixer les particularitats epidemiològiques i clíniques de les dones amb càncer de mama hereditari del Registre.
 - 1.4. Estudiar les característiques clíniques i histopatològiques de les neoplàsies de mama i d'ovari hereditàries de la nostra població.
2. Estudiar possibles associacions entre els gens *BRCA1* o *BRCA2* i les característiques clíniques de les famílies i anatomopatològiques de les neoplàsies de mama i d'ovari hereditàries.
3. Analitzar la supervivència global dels casos de càncer de mama i d'ovari del Registre, així com l'efecte de variables genètiques, epidemiològiques i clíniques sobre la supervivència.

MATERIAL I METODOLOGIA

1. DISSENY

Estudi observacional descriptiu longitudinal.

2. CONTEXT I POBLACIÓ

El Registre de Càncer de Mama i Ovari Hereditaris inclou persones de famílies amb sospita de càncer de mama i ovari hereditaris. L'actual Registre fou creat l'any 2001 per la Unitat de Consell Genètic del Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSP). La present tesi estudia les famílies incloses durant els primers deu anys -1995 a 2005- d'activitat de l'estudi genètic i clínic de la síndrome de CMOH a l'HSP.

Totes les famílies incloses complien criteris clínics de sospita de la síndrome CMOH i van acceptar fer un estudi de cerca de mutacions en els gens *BRCA1* i *BRCA2*, després de signar el consentiment informat. Les famílies que no complien els criteris de la síndrome, i aquelles que complint-los, no acceptaven fer l'estudi genètic, no van ser incloses en el Registre CMOH. Els criteris clínics d'inclusió establerts s'han avaluat com una variable més i la seva definició es troba a la pàgina 59, amb les altres variables.

3. EL REGISTRE DE CÀNCER DE MAMA I OVARI HEREDITARIS

Abans de definir les variables del Registre, es fa un incís en com estan organitzades per a una major claredat i comprensió de tot el conjunt.

El Registre estructura la informació en tres nivells: dades sobre la família, dades sobre l'individu i dades referents a les neoplàsies de mama o d'ovari. En l'apartat de definició de variables es presentaran seguint aquest ordre. Per recollir la informació, s'han utilitzat quatre qüestionaris (Annexos A a D):

- El *qüestionari epidemiològic* (família i individu) recull dades socio-demogràfiques, genètiques, epidemiològiques bàsiques, d'hàbits tòxics i alimentaris, ginecològiques i de factors d'àmbit hormonal, així com dades sobre altres patologies, història medicamentosa o farmacològica i sobre factors radiològics.
- El *qüestionari de la neoplàsia de mama* inclou dades clínico-patològiques del diagnòstic, tractament i seguiment dels casos de CM.

- El *qüestionari de la neoplàsia d'ovari* recull dades clínicopatològiques del diagnòstic, tractament i seguiment dels casos de CO.
- El *qüestionari de seguiment* (individu) registra dades clíniques dels protocols recomanats de seguiment del càncer de mama, d'ovari i endometri i de pròstata i el resultat de les intervencions.

4. VARIABLES DEL REGISTRE

Atès que s'utilitzaran mots específics de genètica que han estat recentment aprovats i no són àmpliament coneguts, es considera oportú definir que "*entre els professionals de la salut pública es coneix com a **cas index** el primer cas diagnosticat d'una malaltia dins d'una població. Recentment, el Consell Supervisor del TERMCAT ha aprovat aquesta denominació, juntament amb els termes relacionats de l'àmbit de la genètica **proband-a**, que fa referència a l'individu amb una malaltia hereditària que és investigat en un estudi genètic, i **propòsit**, el primer proband d'una família a partir del qual s'inicia l'estudi.*"(115)

4.1. Variables referents a les famílies

Les variables epidemiològiques inclouen la data d'inclusió en el Registre, entesa com la data de la primera visita en la qual es construeix l'arbre genealògic i s'inicia el procés d'assessorament genètic; la procedència de les famílies, segons el país de residència i si s'escau la comunitat autònoma de l'Estat espanyol del propòsit de la família en el moment d'inclusió en el Registre.

Entre les variables clíniques de les famílies es registrava la font de derivació, com la persona que ha identificat el possible risc familiar de càncer i ha vehiculitzat la derivació per fer consell genètic a l'HSP. Les possibles opcions recollides al Registre són:

- *Per iniciativa pròpia*: la demanda de ser visitat sorgeix del propi individu de la família, per motivació pròpia o indicació d'algun membre de la seva família. Es va diferenciar en iniciativa pròpia directa: quan l'individu sol·licita directament visita, atès que entre 1995-1998 era possible que una persona demanés una primera visita sense presentar cap full de derivació del seu metge de família o referència; i iniciativa pròpia mediada per facultatiu extern: quan un facultatiu tramita la derivació.
- *Per facultatiu extern*: quan la motivació i demanda d'avaluar l'individu o família ha estat un facultatiu extern a l'HSP. Es diferenciava segons el tipus de facultatiu segons fos facultatiu no oncològic o oncològic.

- *Per facultatiu de l'Hospital de Sant Pau:* quan ha estat un facultatiu del propi centre qui ha identificat la necessitat d'avaluar l'individu o família i l'ha derivada. Igualment es registrava el tipus de facultatiu segons facultatiu no oncològic o oncològic.
- *Altres:* situacions no incloses en les categories anteriors.

En el cas d'haver sol·licitat consell genètic per iniciativa pròpia, el Registre recull si va haver -per part de la persona sol·licitant- una demanda expressa de ser visitat al Servei d'Oncologia de l'HSP.

Altres variables que es registraven són el criteri clínic d'inclusió de la família. A l'HSP, els criteris clínics es van establir amb la finalitat de ser una guia per classificar les famílies visitades en subgrups de risc, per decidir l'oferiment o no de l'estudi genètic de *BRCA1* i *BRCA2* i per poder avaluar posteriorment els resultats del programa.

Atesa l'enorme variabilitat de les famílies, s'han tingut en compte certes consideracions. Les següents situacions són exemples particulars que es van tenir en compte dins el procés d'inclusió i del propi consell genètic, que és un procés individualitzat per a cada família: a) en principi, els casos de càncer considerats per establir els criteris clínics de la família han de pertànyer a la mateixa branca familiar, no es poden sumar casos de diferents línies sanguínies. No obstant això, un individu pot presentar sospita de risc per les dues branques (materna i paterna) i es pot tenir en consideració; b) la relació de parentiu entre els casos de càncer de la família ha de ser de primer o segon grau, principalment. De tota manera, s'ha de tenir en compte en cada família l'existència d'homes entre els casos de càncer, o de persones mortes a edats joves per causes no neoplàstiques; c) un dels criteris clínics és el nombre de casos de càncer en la família, cal tenir en consideració famílies molt curtes o amb poca presència de dones, així com individus orfes amb família desconeguda.

Al Registre actual, els següents criteris clínics classifiquen les famílies:

1. Càncer de mama i ovari hereditaris: Famílies amb tres o més casos de càncer de mama o càncer d'ovari. Ha d'haver com a mínim un cas de càncer d'ovari i un càncer de mama diagnosticat per sota els 50 anys.
2. Càncer de mama hereditari: Tres o més casos de càncer de mama, i com a mínim un cas diagnosticat per sota els 50 anys. No pot haver cap cas de càncer d'ovari.
3. Càncer de mama post menopàusic hereditari: Tres o més casos de càncer de mama, tots diagnosticats per sobre els 50 anys. No pot haver cap cas de càncer d'ovari.

4. Càncer de mama masculí amb càncer d'ovari: Famílies amb dos o més casos, com a mínim un cas de càncer de mama en un home, i un cas de càncer d'ovari.
5. Càncer de mama masculí sense càncer d'ovari: Famílies amb dos o més casos de càncer de mama, com a mínim un cas de càncer de mama en un home. No pot haver cap cas de càncer d'ovari.
6. Agregació de càncer de mama: Famílies amb dos casos de càncer de mama, almenys un cas diagnosticat per sota els 50 anys.
7. Agregació de càncer de mama i ovari: Famílies amb dos casos, un de càncer de mama diagnosticat per sota els 50 anys i un de càncer d'ovari.
8. Agregació de càncer d'ovari: Famílies amb dos o més casos de càncer d'ovari. Cap cas de càncer de mama.
9. Altres situacions no incloses en les anteriors.

Els criteris clínics de les famílies incloses abans del 2001 (Annex E) es van readaptar als nous criteris. Posteriorment, el juny de 2006 es va publicar a Catalunya l'OncoGuia de l'Assessorament i Consell Genètics en Càncer Familiar(78) amb un consens de criteris clínics per a l'estudi de la síndrome del CMOH. Aquests criteris no influeixen el present treball per ser posteriors. No obstant això, es troben a l'Annex F atès que han estat utilitzats en les anàlisis comparatives.

Entre les variables genètiques de les famílies s'inclou el resultat de l'estudi genètic de *BRCA1* i *BRCA2* inicial de la família, a partir d'una mostra de sang del propòsit. En el transcurs dels anys es van anar incorporant noves tècniques d'anàlisi de mutacions. Des de l'any 1995 cap endavant, es va passar pels estudis de lligament, la detecció en gels d'electroforesi de polimorfismes conformacionals de cadena simple (SSCP), el test de la proteïna trucada (PTT), la cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) i la incorporació de l'anàlisi de grans reordenaments per MLPA. Sempre que es va identificar qualsevol alteració, la confirmació del possible error genètic es va fer per seqüenciació directa del fragment de DNA. Els possibles resultats genètics són:

- Resultat no informatiu: no s'ha identificat cap alteració patogènica en els gens *BRCA1/2*. No s'ha trobat la causa genètica dels casos de càncer en la família i els criteris clínics de sospita de càncer hereditari. No es pot descartar l'existència d'una alteració en un altre gen pendent de descobrir.

- Mutació identificada: s'ha trobat una alteració en algun dels gens *BRCA1* o *BRCA2*. Seguidament, cal interpretar correctament el seu efecte biològic sobre la funcionalitat de la proteïna final.
 - Mutació patogènica identificada en el gen *BRCA1*: l'alteració trobada és la causa del risc de càncer hereditari de la família i el gen mutat és el *BRCA1*.
 - Mutació patogènica identificada en el gen *BRCA2*: l'alteració trobada és la causa del risc de càncer hereditari de la família i el gen mutat és el *BRCA2*.
 - Alteració identificada de significat biològic incert: no es coneix en l'actualitat si aquesta alteració és la causa del risc de càncer hereditari de la família. En aquests casos, s'han de dur a terme estudis complementaris que permetin la seva posterior classificació en mutació patogènica o en canvi genètic sense efecte patogènic (resultat no informatiu).
- Estudi no finalitzat: quan l'estudi dels gens *BRCA1/2* no té un resultat final o definitiu per diversos motius.

El Registre recull totes les mutacions identificades, tant patogèniques com de significat biològic incert, segons la nomenclatura BIC (*Breast cancer Information Core*), tipus de nomenclatura usada pel Servei de Genètica de l'HSP durant el període d'estudi. Finalment, es recollia la notificació del resultat de l'estudi genètic al propòsit o a un familiar autoritzat, en funció del que hagués especificat el cas índex en signar el consentiment informat.

4.2. Variables dels individus

4.2.1. Variables socio-demogràfiques, genètiques i epidemiològiques

Les variables socio-demogràfiques i genètiques recollides inclouen el lloc de naixement (país i comunitat autònoma de l'Estat espanyol, si s'escau); la data de naixement; el nivell d'estudis, categoritzat en cinc graus: analfabestisme, llegir i escriure, bàsics o primaris, secundaris i superiors; i si l'individu havia fet un estudi dels gens *BRCA1/2*, el seu resultat i si s'escau, la seva notificació. En aquells individus diagnosticats de neoplàsia de mama o d'ovari que no havien fet directament un estudi genètic, es va atorgar el mateix resultat genètic del propòsit de la família segons fos resultat *no informatiu* o *significat incert*, i en els casos amb mutació patogènica identificada en el propòsit, es va diferenciar entre *portador obligat* (tenir un/a descendent amb mutació provada) o *portador suposat*.

El Registre també inclou variables epidemiològiques sobre factors de risc de càncer de mama i ovari com el gènere; l'alçada (en centímetres) i pes (en kilos) en el moment del registre per aquells casos sense neoplàsia, i abans del diagnòstic en les persones afectes de càncer de mama o d'ovari. S'ha considerat l'agrupació de la OMS 2004 per la categorització de l'índex de massa corporal en pes sota el normal (<18,5), pes normal (18.5 a 24.99), sobrepès (25 a 29.9) i obesitat (>30).

4.2.2. Hàbits tòxics i alimentaris

Les variables sobre l'hàbit tabàquic inclouen si la persona fumava o havia fumat en alguna ocasió de manera habitual i si s'escau, l'edat d'inici i finalització, i el nombre i tipus de cigarretes per dia. En les persones ex-fumadores, es registrava el nombre d'anys des de que van deixar de fumar fins al moment del registre, i també la condició de ser fumador passiu. S'ha categoritzat la variables segons fumador habitual, ex-fumador i no fumador.

En quan a l'hàbit alcohòlic, es registrava el consum habitual per cada un dels següents tipus d'alcohol: cervesa, vi, licors destilats (whisky, vodka, ginebra, cognac, etc.) i aperitius (martini, pastís, vermut, etc.) i la dosi diària/setmanal/mensual/anual per cada tipus. Es categoritza la variable en dicotòmica per a cada tipus de beguda.

Sobre l'hàbit alimentari, es va recollir el consum de manera habitual de diferents productes d'alimentació i la seva dosi per dia/setmana/mes/any, segons corresponia. S'ha categoritzat dicotòmicament el consum habitual (sí/no) de cada un dels productes llistats a continuació:

- Làctics: llet sencera, iogurt, formatges i mantega
- Verdures: crua i cuita
- Llegums
- Carns vermella (boví, oví, porc, etc.) i blanca (avícola)
- Peix: blanc i blau
- Marisc i moluscs
- Fast-food (hamburgueses, frankfurts, etc.)
- Embotits (porc)
- Olís vegetals: oli d'oliva cru, oli d'oliva cuinat, altres olis no oliva crus, altres olis no oliva cuinats i margarina
- Begudes estimulants: cafè, te i cola

4.2.3. Història radiològica

Les variables registrades són la realització de mamografies prèviament al diagnòstic de CM i el motiu pel qual es va dur a terme la prova radiològica. I en quan a la història radiològica no

mamogràfica, les radiografies de tòrax, columna o abdomen i l'exposició habitual a d'altres tipus de radiacions (solar sense protecció, UVA i/o iode radioactiu).

4.2.4. Variables de l'adolescència

Només per a dones, el Registre recull informació sobre alguns factors de risc durant l'etapa adolescent, com l'alçada i el pes en el moment de la menarquia; el nombre d'hores setmanals d'activitat esportiva; el tipus de dieta segons fos variada, hiposòdica, diabètica, majoritàriament vegetariana, majoritàriament proteica o majoritàriament greixosa; i finalment el consum habitual de tabac i d'alcohol (cervesa, vi, licors destilats i aperitius). Es registren les dosis i la duració del consum habitual de tabac i de les diverses begudes alcohòliques, i el consum i dosi de menjar tipus 'fast-food' (considerat com hamburgueses i frankfurts de locals comercials).

4.2.5. Variables ginecològiques

Dades sobre la història ginecològica com el compliment d'atendre a les revisions ginecològiques rutinàries; informació referent a fer-se l'autoexploració de les mames i a quina edat es va iniciar aquesta pràctica, si s'escau; l'edat de la menarquia o primera menstruació; la duració dels cicles mensuals; l'existència d'episodis d'amenorrea (considerat com període superior a 6 mesos sense menstruació) i número i edat en que van aparèixer, en cas d'haver-ne; si la dona havia tingut una menopausa natural i l'edat; o una menopausa iatrogènica, i si s'escau, el tipus i l'edat; l'antecedent quirúrgic d'histerectomia i edat a la intervenció; l'existència d'avortaments, el nombre i data d'aquests; el nombre de gestacions a terme i data de naixement; la pràctica de la lactància natural per cada un dels descendents (des del primer fill a un vuitè), i el nombre de mesos d'alletament matern per cada fill.

4.2.6. Història medicamentosa

El registre inclou dues variables referents a la història medicamentosa hormonal: la presa d'anticonceptius orals (ACO) i duració del tractament (en anys, en cas de diversos períodes se suma el temps), i el tractament amb altres hormones sexuals, la seva duració i el motiu del tractament.

4.2.7. Història patològica

I finalment, en quan a les variables dels individus, l'existència de patologia mamària benigna o premaligna (en afectes, prèvia al diagnòstic de càncer de mama) i, si s'escau, tipus de lesió i tractament rebut; si la dona havia estat diagnosticada d'alguna patologia tiroïdal benigna; i el diagnòstic de les neoplàsies relacionades amb la síndrome CMOH o d'altres neoplàsies.

4.3. Variables sobre les neoplàsies de mama i d'ovari

El Registre recull només els casos confirmats amb documentació (informes mèdics, anatomopatològics o per certificat de defunció literal). Per aquells individus amb múltiples neoplàsies, hi ha un registre per cada càncer documentat. El codi d'individu és l'únic camp que permet relacionar els diversos tumors diagnosticats en un mateix individu.

4.3.1. Variables del diagnòstic i seguiment de la neoplàsia de mama

Les variables sobre el diagnòstic inclouen el grau de fiabilitat de la informació (per a la present tesi, s'han inclòs en l'anàlisi els tumors confirmats per informes mèdics o anatomopatològics i s'han exclòs els confirmats per certificat de defunció literal); l'hospital del primer diagnòstic, segons l'HSP, altres hospitals o altres hospitals però amb bloc revisat a l'HSP (per a l'anàlisi s'han agrupat el segon i tercer grup); la data del diagnòstic, considerada com la primera data amb confirmació histològica.

Sobre el tractament, es recull la data del primer tractament i l'hospital de la cirurgia de la neoplàsia, segons si s'havia realitzat a l'HSP o a un altre centre; el tractament complementari amb quimioteràpia, en cas positiu s'especifica el tipus segons CMF (ciclofosfamida, methotrexate i 5-fluoruracil), CAF/FEC (ciclofosfamida, antraciclina i 5-fluoruracil), QAD (quimioteràpia altes dosis) o Adriamicina/Taxol i taxans; el tractament complementari amb radioteràpia i amb hormonoteràpia, especificant el tipus segons Tamoxifè (TMX), supressió ovàrica quirúrgica, supressió ovàrica radioteràpica, TMX més supressió ovàrica quirúrgica, TMX més supressió ovàrica radioteràpica, o anàlegs LHRH o altres.

Es recull l'evolució i temps de seguiment del cas amb la valoració de la resposta després del tractament, lliure de malaltia o malaltia residual; l'ocurrència i localització de la primera recidiva i primera metàstasi; l'estat de la pacient a l'últim control, segons 'viva sense malaltia', 'viva amb malaltia', 'morta sense malaltia' i 'morta amb malaltia', les categories 'perduda sense malaltia' i 'perduda amb malaltia' s'han inclòs per a l'anàlisi com a 'viva sense malaltia' i 'viva amb malaltia', respectivament. Per definició es va considerar un cas perdut aquell que, després de reiterats intents de contacte, aquest no s'aconsegueix. Atès no es va dedicar el temps d'un recurs humà a fer les actualitzacions del registre que permetessin acomplir els reiterats intents de contacte per la definició de 'perdut', no hi ha cap cas amb aquest valor.

4.3.2. Variables clíniques de la neoplàsia de mama

Les variables clíniques recollides són l'edat al diagnòstic; l'estat menstrual en el moment del diagnòstic segons les tres categories: premenopàusa, perimenopausa (mínim de 6 mesos amb alternància de menstruacions i faltes de la mateixa d'un, dos o tres mesos, en dones de 45-55 anys) i postmenopausa (més de 12 mesos continuats sense menstruació); el mètode del primer diagnòstic segons si la persona estava seguint un programa de control rutinari de càncer de mama o no. Es van considerar categories fora de cap programa de control l'autodetecció (aquell tumor que la pròpia persona es troba de manera deliberada en una autoexploració o per casualitat), i la mamografia puntual (aquell tumor que és diagnosticat mitjançant una mamografia puntual derivada o no d'una exploració clínica prèvia en que no hi ha sospita de la seva existència per autopalpació de la persona). En el cas de seguir un programa de control rutinari, les categories registrades són la mamografia de control (tumor diagnosticat en una mamografia rutinària del programa), el càncer d'interval (tumor diagnosticat entre una mamografia de control normal i la següent mamografia programada, poden ser tumors palpats per la pròpia persona o per una exploració clínica) i la cirurgia profilàctica (tumor diagnosticat en la revisió anatomopatològica de la peça quirúrgica extirpada per motius preventius, sense coneixement previ de l'existència del tumor per cap prova radiològica o exploratòria). El patró mamogràfic del tumor segons els següents grups: sense alteracions; patró càlcic (microcalcificacions); patró nodular; patró distorsionant (sense nòduls i fibrodistorcionant) i patró mixte (amb o sense microcalcificacions). S'han agrupat diversos patrons mamogràfics segons la presència d'un patró càlcic (patró càlcic i patró mixte amb microcalcificacions) o la seva absència (sense alteracions mamogràfiques, patró nodular, patró distorsionant sense nòduls i fibrodistorcionant i patró mixte sense microcalcificacions).

Altres variables clíniques incloses són la lateralitat de la neoplàsia de mama (dreta o esquerra), la bilateralitat segons si era sincrònica, contralateral metacrònica o ipsilateral metacrònica. En aquells casos de bilateralitat sincrònica, es va determinar com a primer tumor el que presentava característiques anatomopatològiques de pitjor pronòstic (afectació ganglionar positiva, major mida tumoral, afectació de pell, etc.). En aquells casos en que les característiques eren similars, es va escollir un dels tumors a l'atzar com a primera neoplàsia. La localització del tumor en la mama, registrada segons les categories estàndar (quadrant supero-extern, quadrant supero-intern, unió de quadrants superiors, quadrant infero-extern, quadrant infer-intern, unió de quadrants inferiors, unió de quadrants exteriors, unió de quadrants interiors i retroareolar). I

finalment, el TNM clínic, segons la codificació oficial del *TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition, 2002*.(116)

4.3.3. Variables anatomopatològiques de la neoplàsia de mama

El Registre recull la mida del tumor (en cm); la histologia, segons les següents possibilitats: carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal infiltrant (CDI), CDI amb extens component intraductal, carcinoma lobel·lar infiltrant, carcinoma medul·lar, carcinoma mucinòs, carcinoma mal diferenciat, carcinoma inflamatori i altres; per als tumors intraductals, es va recollir el subtipus histològic (comedo, cribiforme, sòlid, micropapil·lar, escirròs i clinging); el grau de diferenciació o grau histològic, segons la classificació de Bloom and Richardson (grau I o ben diferenciat, grau II o moderadament diferenciat i grau III o pobrament diferenciat); la presència de multifocalitat, d'invasió del mugró i de la pell, i la presència d'invasió vascular, limfàtica o perineural.

Altres variables són el TNM patològic (pTNM) i l'estadiatge, igualment segons la codificació *TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition, 2002*(116); els receptors d'estrògens i de progesterona, i l' *Her2neu* valorats per immunohistoquímica (aplicació d'anticossos de proteïnes en les cèl·lules tumorals i valoració de l'expressió d'aquestes en el tumor i en teixit normal) i l'estudi de la TP53 i del factor Ki67.

4.3.4. Variables del diagnòstic i seguiment de la neoplàsia d'ovari

En quan a les variables sobre la neoplàsia d'ovari recollides al Registre es troben les referents al diagnòstic i tractament: la data del diagnòstic, considerada com la primera data amb confirmació histològica; el mètode de diagnòstic, segons s'hagi trobat per simptomatologia o dins un programa de control rutinari de càncer d'ovari (per alteració del marcador i/o de l'ecografia transvaginal positiva, o per troballa casual en cirurgia preventiva sense lesió aparent prèvia); el primer tractament de la neoplàsia d'ovari, el tipus de tractament complementari i la valoració de l'estat rere el tractament. Referent a l'evolució del CO, es van recollir les variables sobre l'aparició de recaiguda, data, localització i tractament de la recaiguda si s'escau, i estat i data a l'últim control.

4.3.5. Variables clíniques i anatomopatològiques de la neoplàsia d'ovari

El Registre recull l'edat al diagnòstic; la histologia; el grau histològic i, de manera específica, nou opcions d'estadiatge (Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc i IV), categoritzant la variable en dos grups, estadi I/II i estadi III/IV, segons s'ha considerat els estadiatges curables dels no curables.

No hi ha pràcticament informació recollida en el Registre sobre els protocols de seguiment o diagnòstic precoç del càncer de mama, d'ovari i de pròstata i resultat de les intervencions, i per tant, no ha estat explotada per al present treball.

5. PROCEDIMENT DE RECOLLIDA I TRACTAMENT DE LES DADES

5.1. Procediment de recollida de dades

A partir de la implementació del Registre el juny de 2001, la informació del qüestionari epidemiològic es va obtenir d'una entrevista personal sempre que va ser possible. En aquells casos en que no ho era, el qüestionari va ser auto-complimentat per part de l'individu i revisat posteriorment. En situacions en que cap de les anteriors situacions fos possible, la informació es va extreure a partir d'històries clíniques o informes mèdics. En famílies incloses prèviament al Registre actual, es va intentar complimentar el nou qüestionari epidemiològic en les visites rutinàries de seguiment, per adaptar o recollir les noves dades socio-demogràfiques i epidemiològiques. En aquells casos en que no va ser possible, les dades es van adaptar a la nova codificació en la mesura possible.

La informació dels qüestionaris de la neoplàsia de mama i d'ovari es van complimentar a partir de la història clínica si es tenia a l'abast (pacients del propi HSP), o a partir d'informes clínics o anatomopatològics aportats per la família en pacients seguits en altres centres. Per obtenir les dades referents a la neoplàsia de mama o d'ovari que no es recollien prèviament, es va fer una cerca directa a partir de la història clínica del/la pacient o del registre de dones amb càncer de mama o ovari *Oncodata* del Servei d'Oncologia Mèdica.

El qüestionari sobre els protocols de seguiment es complimentava només per aquelles persones seguides a la pròpia UCG de l'Hospital de Sant Pau. Per manca de recursos humans aquest qüestionari només es va complimentar en pocs individus.

Totes les dades que recull el Registre s'han introduït manualment. Per cada cas del Registre hi ha els corresponents qüestionaris en format paper arxivats amb l'historial familiar.

5.2. Procediment d'actualització i depuració de dades

De gener de 2006 a setembre de 2008 es va procedir a l'actualització del Registre. La informació familiar i les dades epidemiològiques es van actualitzar a partir de l'activitat assistencial quotidiana. En els casos en que no va acudir la família de manera rutinària, es va trucar per telèfon a la persona contacte de la família per actualitzar informació rellevant sobre la família i sobre els casos de neoplàsia inclosos en el Registre. La informació clínica sobre l'evolució dels casos de càncer de mama i d'ovari seguits al propi HSP es van actualitzar consultant la història clínica i el registre de càncer de mama Oncodata.

De 2008 a 2011 es dissenya la sintaxi bàsica de l'anàlisi estadística conjuntament amb el Servei d'Epidemiologia Clínica de l'HSP. Rere un procés de validació de les dades, redefinició de valors i recodificació de variables s'aconsegueix la primera explotació descriptiva del Registre.

Es considera valor desconegut d'una variables a qualsevol situació que no aporta informació. Per exemple, en els receptors de progesterona, es va considerar valor desconegut tant si no es coneixia el resultat, tot i que aquests estaven probablement estudiats, com si per l'antigüetat del cas, no s'avaluava el receptor en la peça tumoral.

5.3. Procediment d'anàlisi estadística

L'anàlisi descriptiva de les variables qualitatives és l'estudi de la freqüència. Les variables quantitatives s'han descrit mitjançant els principals estadístics: mitjana (\bar{X}), desviació estàndard (DE), mediana (Me) i rang. S'ha avaluat l'associació entre variables utilitzant el test de la chi-quadrat de Pearson o el test exacte de Fisher, en funció del nombre de cel·les implicades.

Per a l'estudi de supervivència, s'ha utilitzat el mètode actuarial Kaplan-Meyer i per a la comparació de supervivències globals entre grups de pacients, el Test de logrank. La variable estudiada ha estat la supervivència global, calculada a partir de la data al diagnòstic i la data de la mort per qualsevol causa de l'individu o data a l'últim control viu, segons s'escau. El principal motiu per escollir la supervivència global és la gran variabilitat que presenta la mostra a estudiar, atès que abarca casos de càncer diagnosticats des de principis dels anys 1960 fins el 2008, amb diferències importants principalment en els tractaments adjuvants. Com és habitual per aquesta variable, no han estat considerats els tractaments preventius d'una segona neoplàsia de mama o una d'ovari, com poden ser les mastectomies o salpingo-ooforectomies profilàctiques, o si

aquestes dones estaven diagnosticades prèviament o posterior d'una altra neoplàsia, factors que poden afectar en la supervivència global de la sèrie.

Els valors de $p < 0.05$ s'han considerat estadísticament significatius. Tots els valors p són bidireccionals. El programari estadístic utilitzat ha estat el SPSS 15.0 (*SPSS Inc*).

5.4. Generació de subgrups d'anàlisi

Per a l'estudi descriptiu del Registre de CMOH s'ha estudiat, en principi, tota la població inclosa en el propi Registre. En canvi, per analitzar la informació epidemiològica dels individus del Registre, s'ha escollit el subgrup de dones diagnosticades de primera neoplàsia de mama femenina, per obtenir una població mostra més homogènia i oferir un bon nombre d'individus.

Per a la descripció de les neoplàsies de mama i amb la finalitat d'homogeneitzar les mostres, s'estudien per separat les neoplàsies de mama femenines de les masculines, així com també les primeres neoplàsies de les segones contralaterals. Tanmateix, les neoplàsies d'ovari s'han considerat conjuntament tan fossin tumors unilaterals com bilaterals, atès que per la fisiopatologia d'aquesta neoplàsia no es fa una diferenciació clínica en cas de bilateralitat.

Per als estudis d'associació entre el resultat de l'estudi genètic de *BRCA1/2* i variables referents a les famílies, els individus i les neoplàsies de mama o d'ovari, s'ha categoritzat la variable de resultat genètic en *no informatiu* versus *mutació patogènica identificada*. I entre els casos en que el resultat genètic és de mutació patogènica, s'ha estudiat també la significació estadística segons el gen mutat, *BRCA1* versus *BRCA2*. No ha estat considerat el resultat genètic de variant de significat biològic desconegut o incert.

Per portar a terme les anàlisis estadístiques d'associació en funció del resultat genètic i les variables de la neoplàsia de mama, s'ha escollit el subgrup de dones amb una primera neoplàsia de mama per presentar una bona mida ($N=532$). S'ha reagrupat els valors d'algunes variables: de l'estat menstrual de la dona al diagnòstic, les pre- i peri-menopàusiques; de tots els tipus histològics s'han comparat només quatre histologies: carcinoma intraductal, carcinoma ductal infiltrant amb o sense extens component intraductal, carcinoma lobel·lar infiltrant i carcinoma medul·lar; del grau histològic, s'han agrupat els graus I i II, i de l'estadiatge, els estadis precoços (0, I i II) i els més avançats (III i IV).

En quan a les anàlisis del resultat genètic amb les variables de la neoplàsia d'ovari, s'ha comparat l'edat al diagnòstic com a variable categòrica (inferior o igual a 50 anys i per sobre els 50 anys) i com a variable contínua; en la histologia, per la baixa freqüència d'alguns valors, s'han agrupat tots els tipus per comparar-los enfront l'adenocarcinoma serós-papil·lar; i pel mateix motiu, s'han unificat els graus histològics I i II per comparar-los amb el grau III, i els estadiatges considerats a priori curables (I i II) dels estadiatges III i IV, considerats no curables.

Per a les anàlisis de la supervivència global s'han utilitzat les mostres de casos de primera neoplàsia de mama femenina, i de casos de neoplàsia d'ovari.

5.5. Presentació de resultats

En un primer bloc es presenten els resultats de la descriptiva bàsica i general del Registre dels diferents grups estudiats: les famílies, els individus (propòstius i altres membres de la família) i les neoplàsies de mama i d'ovari.

La descripció epidemiològica de les dones del Registre diagnosticades de càncer de mama hereditari ocupa el segon grup de resultats.

Un tercer, quart i cinquè blocs resumeixen la informació sobre les neoplàsies de mama femenines, masculines i d'ovari, respectivament, estructurant les dades en quatre apartats: sobre el diagnòstic, tractament i evolució dels tumors, les dades clíniques, les anatomopatològiques i les genètiques.

El sisè apartat presenta l'estudi d'associació entre el resultat de l'estudi genètic de *BRCA1/2* i variables referents a les famílies, els individus i les neoplàsies de mama o d'ovari.

En el darrer bloc, es troba l'anàlisi de la supervivència global dels casos de càncer de mama famení i dels casos de càncer d'ovari del Registre, i l'efecte de variables genètiques, clíniques i anatomopatològiques en la supervivència global d'aquestes dones.

El format de presentació dels resultats s'ha adequat segons el tipus de variable. Així, entre els resultats hi ha textos, taules, gràfics de barres, histogrames i núvols de punts. Amb la finalitat de mostrar la validesa del resultat per representar el Registre, s'ha indicat el número de casos

sense informació per a la majoria de variables, a més a més de la freqüència de cada valor-resultat i llur percentatge.

RESULTATS

1. DESCRIPTIVA BÀSICA DEL REGISTRE

1.1. Famílies

En els primers 10 anys d'activitat (1995-2005) de l'estudi genètic i clínic del càncer de mama i ovari hereditari a l'Hospital de Sant Pau (HSP) es van incloure en el Registre CMOH un total de 357 famílies.

1.1.1. Dades socio-demogràfiques.

Taxa d'inclusió

S'ha registrat una mitjana de 35,7 famílies per any.

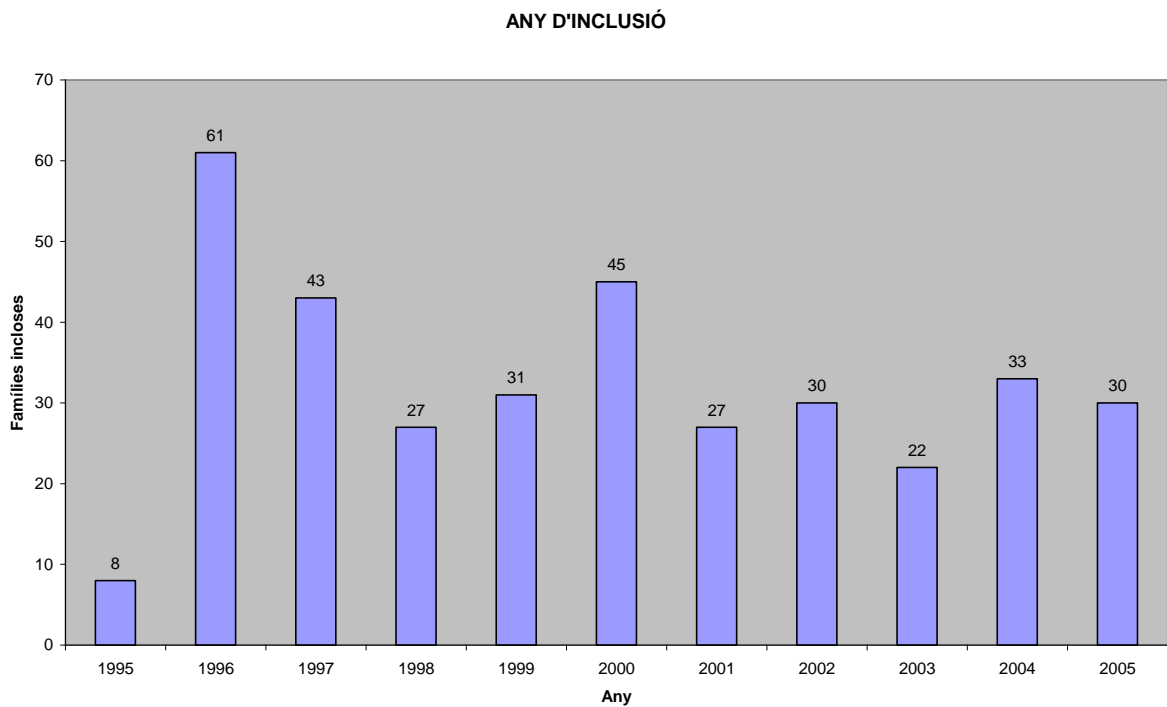


Figura 1 Nombre de famílies incloses per any

Procedència

Respecte el lloc de residència del propòsit, el 99,4% de les famílies del Registre procedien de l'Estat espanyol; el 93,6% concretament de Catalunya i dins d'aquesta, el 83,2% residien a la província de Barcelona.

A continuació es mostra la procedència de les famílies durant el període d'anàlisi, en global en els 10 anys i fraccionat segons dos períodes, abans i després de 1999, per observar si hi ha diferències entre els dos períodes atès que fins l'any 1999, l'HSP era l'únic lloc en tot l'Estat espanyol que oferia l'assessorament genètic en càncer de mama i ovari hereditaris.

Taula 1 Província de residència de les famílies del Registre

Província de residència	1995-1999 N (%)	2000-05 N (%)	TOTAL (95-05) N (%)
Barcelona	143 (85,6)	154 (81,1)	297(83,2)
Girona	6 (3,6)	10 (5,3)	16 (4,5)
Lleida	5 (3,0)	7 (3,7)	12 (3,4)
Tarragona	5 (3,0)	4 (2,0)	9 (2,5)
Total Catalunya	159 (95,2)	175 (92,1)	334 (93,6)
A Corunya	1	-	1
Albacete	-	1	1
Alacant	1	1	2
Cantàbria	-	1	1
Castelló	1	-	1
Còrdova	1	-	1
Guipúscoa	-	4	4
Illes Balears	1	1	2
Lleó	-	2	2
Madrid	-	1	1
Navarra	-	1	1
Osca	2	1	3
València	-	1	1
Desconeguda	1	1	2
Total	167 (100,0)	190 (100,0)	357 (100,0)

Font de derivació

El 78,4% de les famílies registrades van ser derivades des del Servei d'Oncologia Mèdica del propi HSP. La taula 2 mostra el número de famílies incloses en cada categoria de derivació:

Taula 2 Font de derivació de les famílies del Registre

Categories de derivació	N (%)
Iniciativa pròpia	
Directa	11 (3,1)
Mediada per facultatiu extern	9 (2,5)
Per indicació de facultatiu extern	
No oncòleg	8 (2,2)
Oncòleg	18 (5,0)
Per indicació de facultatiu intern	
No oncòleg	14 (3,9)
Oncòleg	280 (78,4)
Altres	17 (4,8)
TOTAL	357 (100)

Quinze persones (75%) de les 20 que havien sol·licitat consell genètic per iniciativa pròpia, havien demanat expressament ser visitades a l'Hospital de Sant Pau.

1.1.2. Dades clíniques i genètiques

Criteri clínic

D'acord amb els criteris descrits prèviament als Materials i Metodologia, el 43,7% de les famílies complien el criteri 2, tenien tres o més casos de càncer de mama entre dones familiars de primer grau (o segon, en cas de transmissió paterna), amb un dels casos, com a mínim, diagnosticat abans dels 50 anys. El segon subgrup familiar més nombros (19,6%) complia el criteri 1 amb tres o més casos de CM i CO, amb mínim un cas diagnosticat jove (<50 anys).

Taula 3 Criteri clínic de les famílies del Registre

Criteri clínic	N (%)
1. Càncer de mama i càncer d'ovari hereditaris	70 (19,6)
2. Càncer de mama hereditari	156 (43,7)
3. Càncer de mama post-menopàusic hereditari	13 (3,6)
4. Càncer de mama masculí amb càncer d'ovari	1 (0,3)
5. Càncer de mama masculí	16 (4,5)
6. Agregació de càncer de mama	58 (16,2)
7. Agregació de càncer de mama i d'ovari	20 (5,6)
8. Agregació de càncer d'ovari	4 (1,1)
9. Altres	19 (5,3)
TOTAL	357 (100)

Les 19 famílies amb criteri 9 'altres', presenten les següents característiques clíniques:

- Un cas de càncer de mama diagnosticat per sota els 30 anys: 3 famílies
- Un cas de càncer de mama bilateral diagnosticats ambdós tumors abans dels 35 anys: 1 família
- Un cas de càncer de mama diagnosticat abans dels 35 anys i un cas de càncer de pàncrees entre familiars de primer grau: 1 família.
- Un cas de càncer d'ovari diagnosticat als 23 anys: 1 família
- Un cas de càncer de mama postmenopàusic i un cas de càncer d'ovari: 1 família
- Un cas de càncer de mama diagnosticat abans dels 35 anys i diversos tumors en familiars propers: 4 famílies
- Un cas de càncer de mama bilateral i diversos tumors en familiars propers: 1 família
- Un cas de càncer de mama i d'ovari en la mateixa dona i dos tumors de pell en familiars propers: 1 família
- Dos casos de càncer de mama diagnosticats abans dels 35 anys entre familiars de quart grau de parentiu: 1 família
- Dos casos de càncer de mama postmenopàusic (un d'aquests, bilateral) i un melanoma entre familiars propers: 1 família
- Criteris de Li Fraumeni i estudi genètic de TP53 no informatiu (no identificada cap alteració genètica): 2 famílies
- Progenitors d'un cas d'anèmia de Fanconi amb estudi d'immunohistoquímica negatiu per l'expressió de la proteïna *BRCA2*: 2 famílies

Estudi genètic de *BRCA1* i *BRCA2*

En un 70% de les famílies no es va identificar cap canvi genètic en *BRCA1* o *BRCA2*.

Taula 4 Resultat de l'estudi dels gens *BRCA1/2* de les famílies.

	N (%)
No informatiu	245 (70)
Mutació identificada	105 (30)
Total estudis finalitzats	350 (100)
Estudi no finalitzat/realitzat	7
TOTAL	357

En 7 famílies no es va fer o finalitzar l'estudi genètic pels següents motius:

- Falta de mostra per iniciar l'estudi: 2 famílies
- Resultat incomplet per exhaurir-se el material genètic: 3 famílies
- Propòsitus sense diagnòstic de neoplàsia: 2 famílies

El 79% dels canvis genètics identificats van ser mutacions deletèries o patogèniques en algun dels gens *BRCA1* o *BRCA2*, considerades la causa del càncer hereditari en la família.

El 100% dels resultats han estat notificats al corresponents propòsitus o familiars autoritzats.

Taula 5 Gen amb mutació

	N (%)
Patogènica a <i>BRCA1</i>	38 (35,2)
Patogènica a <i>BRCA2</i>	45 (43,8)
Variante de significat incert	22 (21)
TOTAL	105 (100)

Taula 6 Relació de mutacions patogèniques a *BRCA1*

Fam	Mutació (nomenclatura BIC)	Fam	Mutació (nomenclatura BIC)
1	<i>BRCA1</i> 3478delTT	147	<i>BRCA1</i> 3958del5ins4
5	<i>BRCA1</i> 243delA	161	<i>BRCA1</i> IVS5+1G>A
12	<i>BRCA1</i> 5537delA	163	<i>BRCA1</i> 330A>G
14	<i>BRCA1</i> 189dupTGTC	183	<i>BRCA1</i> 189insTGTC
19	<i>BRCA1</i> 5263G>A (S1715N)	187	<i>BRCA1</i> 1498delT
44	<i>BRCA1</i> 1241delAC	198	<i>BRCA1</i> del1>24
47	<i>BRCA1</i> 185delAG	207	<i>BRCA1</i> 5273 G>A
59	<i>BRCA1</i> IVS22-2A>G	217	<i>BRCA1</i> 185delAG
67	<i>BRCA1</i> 185delAG	218	<i>BRCA1</i> IVS5+1G>A
69	<i>BRCA1</i> 243delA	221	<i>BRCA1</i> 5508dupT
79	<i>BRCA1</i> 3598del11	223	<i>BRCA1</i> 243delA
81	<i>BRCA1</i> 330A>G	244	<i>BRCA1</i> IVS18+5G>A
92	<i>BRCA1</i> IVS18+5G>A	262	<i>BRCA1</i> 1731C>T
95	<i>BRCA1</i> 2031delG	280	<i>BRCA1</i> 1082 G>A
104	<i>BRCA1</i> 243delA	295	<i>BRCA1</i> 52736G>A
107	<i>BRCA1</i> 5625G>T	310	<i>BRCA1</i> 5242C>A
108	<i>BRCA1</i> 954delC	315	<i>BRCA1</i> del1>24
111	<i>BRCA1</i> 5236G>C (G1706A)	362	<i>BRCA1</i> IVS18+3A>C(skip. ex18)
144	<i>BRCA1</i> 3958del5ins4	368	<i>BRCA1</i> 5242C>A

Taula 7 Relació de mutacions patogèniques a BRCA2

Fam	Mutació (nomenclatura BIC)	Fam	Mutació (nomenclatura BIC)
4	<i>BRCA2</i> 9254delATCAT	171	<i>BRCA2</i> 7253G>A
18	<i>BRCA2</i> 3492insT	178	<i>BRCA2</i> 9254delATCAT
23	<i>BRCA2</i> 6857delAA	188	<i>BRCA2</i> 886delGT
32	<i>BRCA2</i> del ex15-16	206	<i>BRCA2</i> 3492insT
33	<i>BRCA2</i> 9514G>T	216	<i>BRCA2</i> 3683T>G
37	<i>BRCA2</i> 9254delATCAT	220	<i>BRCA2</i> 6503delTT
68	<i>BRCA2</i> 373G>T	222	<i>BRCA2</i> del ex15-16
71	<i>BRCA2</i> 3374delA	237	<i>BRCA2</i> del ex15-16
73	<i>BRCA2</i> 6503delTT	247	<i>BRCA2</i> del ex10-12
76	<i>BRCA2</i> 8297insTT	251	<i>BRCA2</i> 7636delTT
89	<i>BRCA2</i> del ex2	253	<i>BRCA2</i> 4643del4
94	<i>BRCA2</i> 1825delA	257	<i>BRCA2</i> 2057insGdelAA
105	<i>BRCA2</i> 9538delAA	271	<i>BRCA2</i> 8292delCT
113	<i>BRCA2</i> 1823delA	278	<i>BRCA2</i> 1529del4pb
119	<i>BRCA2</i> 9254delATCAT	279	<i>BRCA2</i> del ex15-16
120	<i>BRCA2</i> 4088delA	281	<i>BRCA2</i> 9254delATCAT
121	<i>BRCA2</i> 3034del4	291	<i>BRCA2</i> 3683T>G)
122	<i>BRCA2</i> 3034del4	328	<i>BRCA2</i> del ex15-16
123	<i>BRCA2</i> 9254delATCAT	329	<i>BRCA2</i> 1825delA
127	<i>BRCA2</i> 6076del4	347	<i>BRCA2</i> 4040C>G
135	<i>BRCA2</i> 5340del4	355	<i>BRCA2</i> 5193C>A
148	<i>BRCA2</i> 6857delAA	358	<i>BRCA2</i> 8152 [^] 54delT
162	<i>BRCA2</i> 9254delATCAT		

Taula 8 Relació de variants o canvis de significat biològic incert

Fam	Canvi o variant (nomenclatura BIC)
8	<i>BRCA2</i> 10338G>A (R3370R)
9	<i>BRCA2</i> 7772C>T (T2515I)
29	<i>BRCA2</i> 10204A>T (K3326X)
46	<i>BRCA1</i> 855T>G (L246V)
56	<i>BRCA2</i> 8255T>C (M2676)
117	<i>BRCA2</i> 3031G>A (D935N)
151	<i>BRCA2</i> 9266C>T (T3013I)
155	<i>BRCA1</i> 2640C>T (R841W), <i>BRCA2</i> 10462A>G (I3412V)
170	<i>BRCA2</i> 1342A>C (N372H)
179	<i>BRCA2</i> IVS26-28T>G
181	<i>BRCA1</i> 2640C>T (R841W)
184	<i>BRCA2</i> 451G>C (A75P), <i>BRCA2</i> 8156C>G (A2643G)
191	<i>BRCA2</i> IVS5 704-9insT
193	<i>BRCA2</i> 1342A>C (N372H)
194	<i>BRCA2</i> 3199A>G (N991D)
203	<i>BRCA2</i> IVS21 -11A>G
211	<i>BRCA2</i> 3199A>G (N991D)
214	<i>BRCA1</i> 2640C>T (R841W)
228	<i>BRCA1</i> 5075G>A (M1652I)
246	<i>BRCA2</i> 9520T>C
277	<i>BRCA2</i> IVS25+25C>T
285	<i>BRCA2</i> 3527A>T (N1100I)

1.2. Propòsitus

El nombre de propòsitus registrats és de 357 individus, donat que n'hi ha un per família.

1.2.1. Dades socio-demogràfiques

Gènere

El 98,6% dels propòsitus (352/357) eren dones.

Lloc de naixement

El 97,5% dels propòsitus havien nascut a l'Estat espanyol. D'aquest, 71% a Catalunya i d'entre totes les províncies catalanes, el 58% a la província de Barcelona.

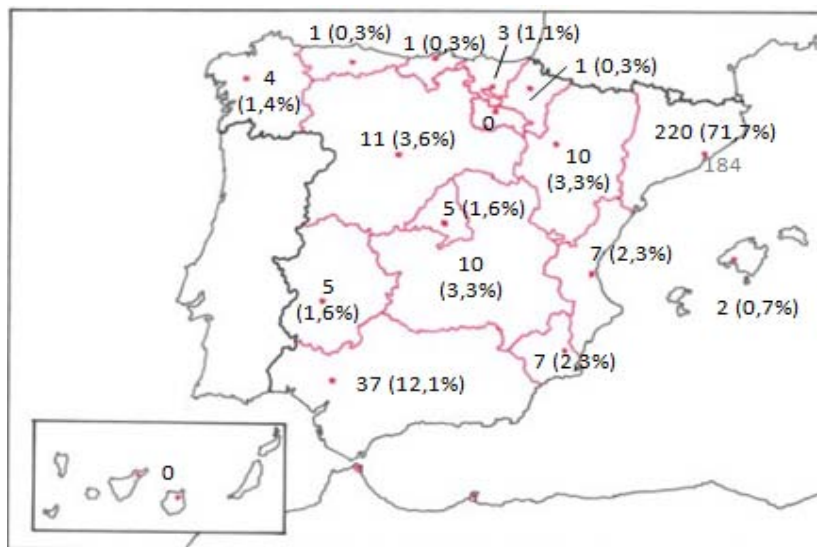


Figura 2 Lloc de naixement del propòsitus de la família

Any de naixement

El 60% dels/les propòsitus havien nascut entre l'any 1961 i el 1980.

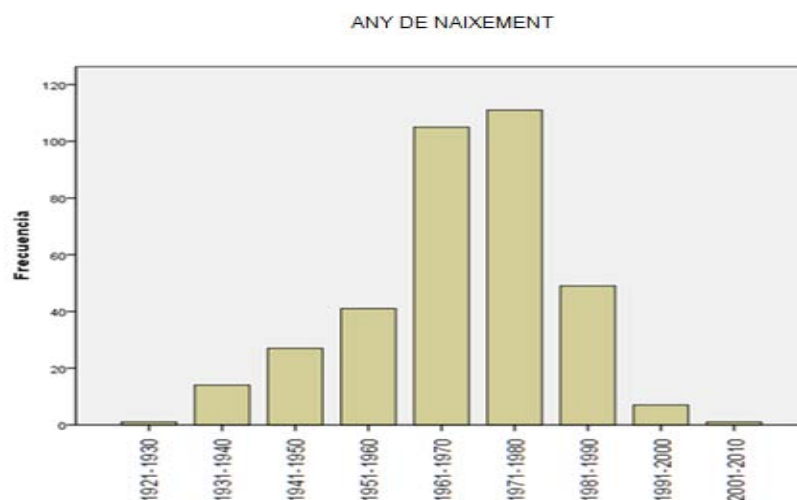


Figura 3 Any de naixement del propòsitus de la família

Nivell d'estudis

El 30% dels/les propòsitus tenien estudis superiors o universitaris, i un 32,4% havien completat el nivell d'educació secundària.

Taula 9 Nivell d'estudis del propòsitus de la família

	N (%)
Analfabetisme	3 (1,0)
Llegir i escriure	13 (4,4)
Bàsics	95 (32,4)
Secundaris	95 (32,4)
Superiors	87 (29,7)
Total	293 (100)
Desconeguts	64
TOTAL	357

1.3. Individus no propòsitus

El Registre conté la informació de 512 individus, familiars del propòsitus, el que correspon a 1.43 familiars registrats per família, o 2.43 individus en total per família, si s'afegeix el propòsitus.

1.3.1. Dades socio-demogràfiques, clíniques i genètiques.

Gènere

El 86,1% (440/512) dels familiars registrats són dones.

Afectació de neoplàsia de mama o ovari

El 52,9% (271/512) havien estat diagnosticats de càncer de mama o càncer d'ovari en el moment d'incloure'ls al Registre.

Estudi genètic

Tres cents-tres individus, el 59.2% dels familiars registrats, van fer un estudi genètic directe d'una mutació genètica identificada en el propòsitus.

Sobre aquests, 112 persones (45.5%) no van heretar la mutació familiar patogènica, van ser veritables negatius i per tant, van sortir dels programes de seguiment d'alt risc de càncer de mama i ovari.

Per contra, en 165 familiars (54.5%) es va identificar la mutació patogènica de la família, el que va evidenciar 75 portadors/es de mutació al gen *BRCA1* i 90 portadors/es de mutació al gen *BRCA2*. El 100% dels resultats han estat notificats al corresponents individus o familiars autoritzats.

Es van portar a terme 26 estudis de variants de significat incert entre familiars del propòstius.

1.4. Neoplàsies de mama i d'ovari

El Registre inclou 620 neoplàsies de mama femenina, 12 neoplàsies de mama masculina, i 64 neoplàsies d'ovari.

2. DESCRIPTIVA EPIDEMIOLÒGICA DE LES DONES AMB CÀNCER DE MAMA

La població de dones amb una primera neoplàsia de mama incloses en el Registre és de cinc cents trenta-dos individus.

2.1. Dades epidemiològiques

Lloc de naixement

El 97,7% de les dones havien nascut a l'Estat espanyol, i d'aquestes, el 71% a Catalunya.

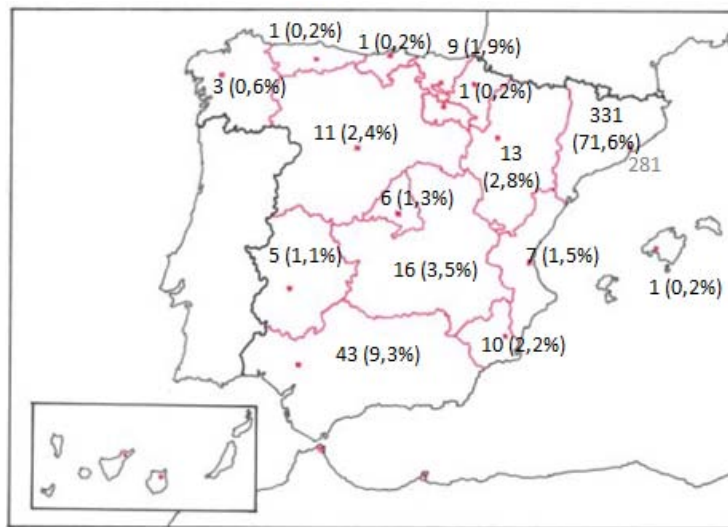


Figura 4 Lloc de naixement de les dones amb càncer de mama del Registre

Any de naixement

El 56,4% de les dones van neixer entre l'any 1961 i 1980.

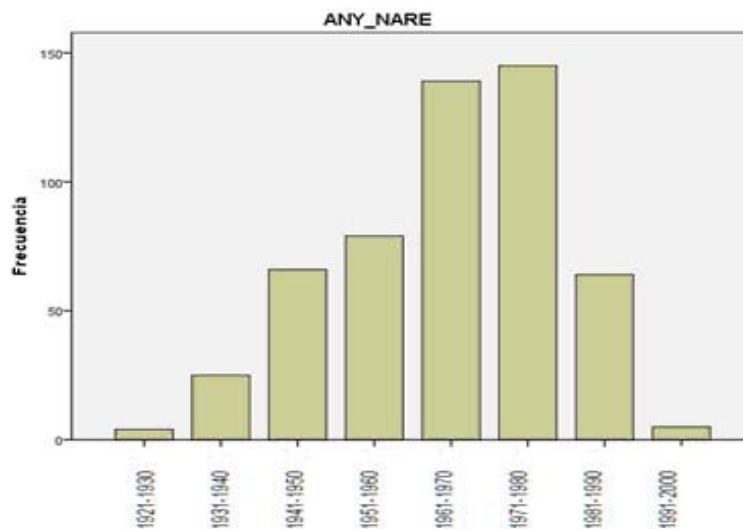


Figura 5 Any de naixement de les dones amb càncer de mama del Registre

Nivell d'estudis

El 30,2% de les dones havien finalitzat l'educació secundària i un 29,1% tenien estudis superiors.

Taula 10 Nivell d'estudis de les dones amb càncer de mama del Registre

NIVELL D'ESTUDIS	N (%)
Analfabetisme	5 (1,4)
Llegir i escriure	20 (5,7)
Primaris	118 (33,6)
Secundaris	106 (30,2)
Superiors	102 (29,1)
Total	351 (100)
Desconegut	181
TOTAL	532

2.2. Factors de risc ambientals

Alçada, pes i índex de massa corporal

La mitjana de l'índex de massa corporal (IMC) va ser de 24.4 (pes normal).

Taula 11 Alçada, pes i índex de massa corporal de les dones amb càncer de mama del Registre

	Alçada (cm)	Pes (kg)	IMC
N	338	337	336
Mitjana	160.2	62.6	24.4
Desv. estand.	6.3	10.0	4.0
Mediana	160.0	61.0	23.6
Mínim	144	35	14.7
Màxim	175	97	41.0

Hàbit tabàquic

El 34,5% de les dones (132/383) havien estat fumadores habituals. De 53 dones exfumadores de les que es coneix la informació, la mitjana d'anys des de que havien deixat l'hàbit tabàquic va ser de 12,3 anys (DE 7,9). En referència al consum passiu de tabac, sobre 292 dones amb informació (54,9%), 64 (21,9%) van indicar haver estat fumadores passives.

Hàbit alcohòlic

La informació sobre el consum d'alcohol es va segregar segons quatre tipus de beguda: cervesa, vi, licors destilats i aperitius. Es va recollir aquesta informació en un 68% de les dones, d'entre aquestes, consumien de manera habitual cervesa el 17,9%; vi, el 36,2%; licors destilats, el 9,2%; i aperitius, el 8,6%.

Hàbit alimentari

La següent taula mostra el consum habitual dels diversos grups d'aliments:

Taula 12 Hàbits alimentaris de les dones amb càncer de mama del Registre

GRUP D'ALIMENTS	N (%)	Total
Làctics		
llet sencera	132 (82)	161
iogurt	133 (82,6)	161
formatges	150 (93,8)	160
mantega	53 (40,8)	130
Verdures		
crua	158 (96,3)	164
cuita	162 (97,6)	166
Llegums	160 (97)	165
Carns		
vermella (boví, oví, porc, etc.)	137 (96,5)	142
blanca (avícola)	138 (97,2)	142
Peix		
blanc	157 (98,7)	159
blau	142(91)	156
Marisc i moluscs	118 (86,8)	136
Fast-food (hamburgueses, frankfurts, etc.)	50 (36,5)	137
Embotits (porc)	130 (94,2)	138
Olís vegetals		
Oli d'oliva cru	138 (99,3)	139
Oli d'oliva cuinat	120 (87,6)	137
Altres olis no oliva crus	10 (7,3)	137
Altres olis no oliva cuinats	34(25,4)	134
Margarina	54 (40,6)	133
Begudes estimulants		
Cafè	138 (81,7)	169
Te	56 (37,3)	150
Cola	59 (44,4)	133

Alçada i pes en l'adolescència

Les mitjanes de l'alçada i pes en el moment de la menarquia van ser de 157,9 cm (DE 6,63) i 49,7 kg (DE 7,26).

Activitat esportiva en l'adolescència

Només es coneix aquesta informació per 89 dones, les quals van practicar una mitjana de 5,31 hores d'esport a la setmana (DE 6,31) i una mediana de 3 h./setmana (1-35).

Hàbit alimentari en l'adolescència

El 80,1% (109/136) van portar una alimentació variada en l'adolescència, només un 11% van indicar seguir una alimentació majoritàriament grassa.

Hàbit alcohòlic en l'adolescència

Es va recollir aquesta informació en un 25% de les dones. Sobre aquestes, consumien de manera habitual cervesa el 16%; vi, el 17%; licors destilats, el 16,4%; i aperitius, el 9,8%.

Història mamogràfica

Cent seixanta-sis dones (31%) van informar sobre la realització d'almenys una mamografia prèvia al diagnòstic de CM. D'entre aquestes, el principal motiu per fer la prova radiològica va ser la indicació facultativa expressa per antecedents familiars de càncer de mama o ovari. La següent taula mostra el detall dels motius expressats:

Taula 13 Història mamogràfica prèvia al diagnòstic de les dones amb càncer de mama del Registre

	N (%)
Mamografies puntuals per sol·licitud de la dona	18 (10,8)
Control per patologia mamària	45 (27,1)
Controls rutinaris sense patologia mamària	29 (17,5)
Controls rutinaris per risc familiar de càncer de mama (consell genètic)	74 (44,6)
Total	166 (100)

Història radiològica (no mamogràfica)

Un 12,3% de dones (38/309) s'havien sotmès a la realització de radiografies de tòrax, columna o abdomen de manera periòdica al llarg de la vida.

2.3. Història ginecològica

Control ginecològic

El 73.3% de les dones complien les revisions ginecològiques periòdiques rutinàries.

Autoexploració de les mames

El 34,6% de les dones (110/318) s'autoexplorava les mames de manera habitual i un 30,5%, de manera ocasional. Sobre la informació de 124 dones que feien l'autoexploració de les mames periòdicament o ocasional, l'edat mitjana de l'inici de la pràctica es va registrar en 33,2 anys (DE 11,9, mediana 30 anys [12-70]).

Menàrquia

L'edat mediana de la primera menstruació va ser de 13 anys (9-18).

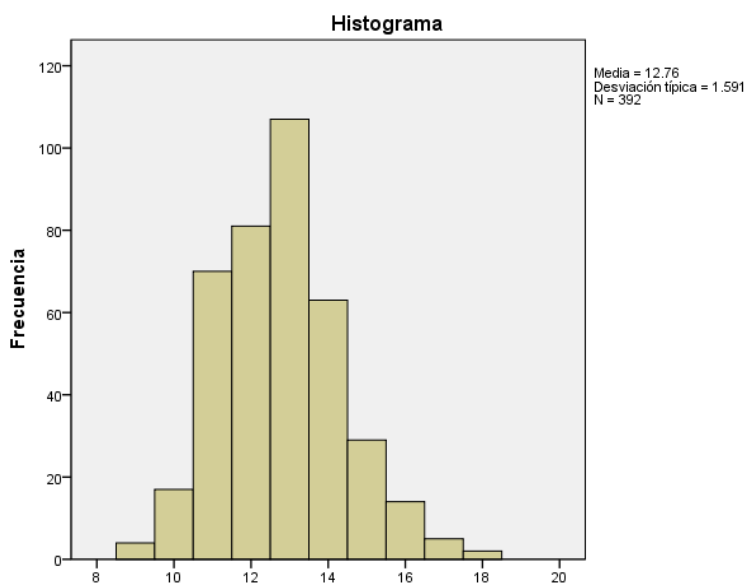


Figura 6 Edat de la menàrquia de les dones amb càncer de mama del Registre

Cicle menstrual

El 89,3% de les dones tenien un cicle menstrual regular.

Taula 14 Cicle menstrual de les dones amb càncer de mama del Registre

CICLE MENSTRUAL	N (%)
Inferior a 26 dies	28 (7.7)
Entre 26-30 dies	265 (72.4)
Superior a 30 dies	34 (9.3)
Irregulars	39 (10.7)
Total	366 (100)
Desconegut	166
TOTAL	532

Amenorrea

Un 8,5% (12/142) de dones havien tingut entre un i dos períodes d'amenorrea a la vida (mitjana 1,3 (DE 0,5)). L'edat mitjana dels períodes d'amenorrea va ser als 25 anys (DE 8,7) i l'edat mediana als 22 anys (15-40).

Menopausa natural

Un 39,6% (158/339) dones havien tingut una menopausa natural en el moment del registre, amb una edat mitjana de 49,8 anys (DE 3,6).

Menopausa iatrogènica

Un 35,2% (143/406) dones van informar d'una menopausa iatrogènica realitzada a una edat mitjana de 42,5 anys (DE 6,17; mediana 43 anys (17-60)). La següent taula mostra la freqüència dels diferents tipus de menopausa iatrogènica portats a terme:

Taula 15 Menopausa iatrogènica de les dones amb càncer de mama del Registre

	N (%)
Histerectomia + annexectomia bilateral	42 (29.4)
Annexectomia bilateral	4 (2.8)
Castració radioteràpica	22 (15.4)
Medicamentosa	75 (52.4)
Total	143 (100)

Histerectomia

Trenta-quatre dones s'havien intervingut d'histerectomia sense annexectomia bilateral, a una edat mitjana de 46 anys (DE 10,5; mediana 43 anys (28-73)).

Nombre d'avortaments

Un 60,4% de les dones que van estar embarassades en alguna ocasió (204/337), no van tenir mai cap avortament. Sobre 133 dones (39,6%) que van tenir almenys un avortament a la vida, la mitjana d'avortaments va ser de 1,38 (DE 0,8).

Nombre de gestacions a terme

El 91,3% de les dones amb informació (367/402) van finalitzar com a mínim una gestació. La mitjana de gestacions a terme per dona va ser de 2,31 (DE 1,2). La següent taula resumeix el nombre de gestacions:

Taula 16 Gestacions a terme de les dones amb càncer de mama del Registre

Nr. de gestacions a terme	N de dones (%)
1	78 (8.7)
2	174 (19.4)
3	74 (43.3)
4	28 (18.4)
5	2 (7.0)
6	4 (0.5)
7	4 (1.0)
8	2 (1.0)
11	1 (0.5)
Total gestacions	367 (100)

Lactància materna o natural

Sobre les dones que van finalitzar almenys una gestació (N=367), a continuació i agrupada segons el número de fill, hi ha la informació sobre el número de dones que van fer lactància materna i el temps (en mesos) de lactància.

Taula 17 Lactància materna per fill de les dones amb càncer de mama del Registre

Nr. de fill	Nr dones amb informació	Nr dones que van fer lactància materna (%)	Nr. de mesos (mitjana/mediana)
1er. fill	288	220 (76,4)	5,24/4,0
2on.	228	175 (76,8)	4,93/4,0
3er.	82	64 (78)	5,98/4,0
4rt.	26	20 (76,8)	6,85/5,50
5è.	9	8 (88,9)	4,75/4,50
6è.	7	5 (71,4)	5,60/5
7è.	5	4 (80)	6,25/5,50
8è.	1	1 (100)	6/6

La mitjana dels mesos de lactància sobre el total de descendents va ser de 4,90 mesos (DE 3,7; mediana 4 m. (1-24)).

Història medicamentosa hormonal

Un 59,3% de les dones (213/359) havien prèss anticonceptius orals (ACO) prèviament al diagnòstic de càncer de mama. Sobre la informació de 181 dones, la mitjana de temps de tractament amb ACO va ser de 5,59 anys (DE; mediana 5 a. (1-25)).

Cinquanta vuit dones van especificar haver prèss altres tractaments amb hormones sexuals, amb una mitjana de temps de 4 anys (DE 5,15; mediana 3 a. (1-25)). El motiu del tractament referenciat per 49 d'aquestes dones està indicat en la següent taula:

Taula 18 Motius de tractament amb hormones sexuals de les dones amb càncer de mama del Registre

	N (%)
Tractament substitutiu	14 (28.6)
Tractament per osteoporosi	3 (6.1)
Estimulació ovàrica pre-gestació	7 (14.3)
Tractament d'ovari poliquístic	2 (4.1)
Tractament per nòduls a mames	5 (10.2)
Tractament per hipermenorrees	4 (8.2)
Altres	14 (28.6)
Total	49 (100)

2.4. Història patològica

Patologia mamària benigna o premaligna.

Un 61,9% (195/315) de les dones no presentaven cap patologia de mama prèvia al diagnòstic de càncer de mama. De les dones que van informar de patologia mamària prèvia, la següent taula resumeix el tipus de lesió indicat:

Taula 19 Patologia de la mama de les dones amb càncer de mama

	N (%)
Lesions no proliferatives	4 (3,3)
Lesions proliferatives sense atípia	2 (1,7)
Lesions proliferatives amb atípia	1 (0,8)
Fibroadenomes	27 (22,5)
MFO* (sense estudi histològic)	70 (58,3)
Microcalcificacions (sense estudi histològic)	15 (12,5)
Carcinoma lobulillar in situ	1 (0,8)
Total	120 (100)

* MFO: mastopatia fibroquística

El 64,2% d'aquestes dones no van rebre cap tractament per la patologia de mama.

Taula 20 Tractament de la patologia benigna/premaligna de mama

	N (%)
Cap tractament	77 (64.2)
Cirurgia de la lesió	32 (26.7)
Tractament hormonal farmacològic	5 (4.2)
Cirurgia i tractament hormonal farmacològic	6 (5.0)
Total	120 (100)

Patologia tiroïdal benigna

Un 7.4% de les dones (26/349) van indicar presència de patologia tiroïdal. El goll, el nòdul fred, l'hipo/hipertiroidisme van ser les patologies més indicades.

Diagnòstic de càncer d'ovari

Un total de 25 dones (4.7%) van ser diagnosticades també de càncer d'ovari. D'aquestes, 6 dones van tenir, a més a més, un càncer de mama bilateral.

Diagnòstic d'altres neoplàsies

En trenta-cinc dones es va diagnosticar un altre tipus de neoplàsia a més a més del tumor de mama. La següent taula mostra la localització d'altres neoplàsies primàries diagnosticades:

Taula 21 Altres patologies malignes (no mama/ovari) de les dones amb càncer de mama del Registre

	N
Bufeta	1
Cèrvix	1
Còlon	4
Duodè	1
Endometri	6
Endometri + duodé	1
Endometri + còlon	1
Glioblastoma	1
Limfoma hodgkin	1
Limfoma no hodgkin	1
Liposarcoma baix grau	1
Melanoma maligne	5
Pàncrees	2
Pell (basocel·lular)	2
Pulmó	2
Sarcoma	1
SNC + cistoadenoma mucinós borderline	1
Tiroides	2
Tumor glòmic	1
Total	35

3. NEOPLÀSIA DE MAMA FEMENINA. DESCRIPTIVA CLINICOPATOLÒGICA.

El Registre reuneix un total de 620 neoplàsies de mama femenina, de les quals 532 registres són primeres neoplàsies i 88, són segons tumors.

Fiabilitat de la informació

El 88,3% dels casos de primera neoplàsia i el 95,5% de la segona estaven confirmats, com a mínim, per un informe d'anatomia patològica.

Taula 22 Tipus de documentació de confirmació de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Informe Mèdic	62 (11,7)	4 (4,5)
Informe A.P.	470 (88,3)	84 (95,5)

3.1. Dades del diagnòstic, tractament i evolució

Hospital del primer diagnòstic

Només un 27,6% dels les primeres neoplàsies es van diagnosticar a l'Hospital de Sant Pau. En canvi, el 64,7 % de les segones es van trobar en aquest centre.

Taula 23 Hospital del primer diagnòstic de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Hospital de Sant Pau	145 (27,6)	55 (64,7)
Altres hospitals	380 (72,4)	30 (35,3)
Total	525 (100)	85 (100)
Desconegut	7	3
TOTAL	532	88

Any del diagnòstic

El 50,8% de les primeres neoplàsies (n=268/528) i el 50% de les segones (44/88) van ser diagnosticades entre l'any 1991 i el 2000.

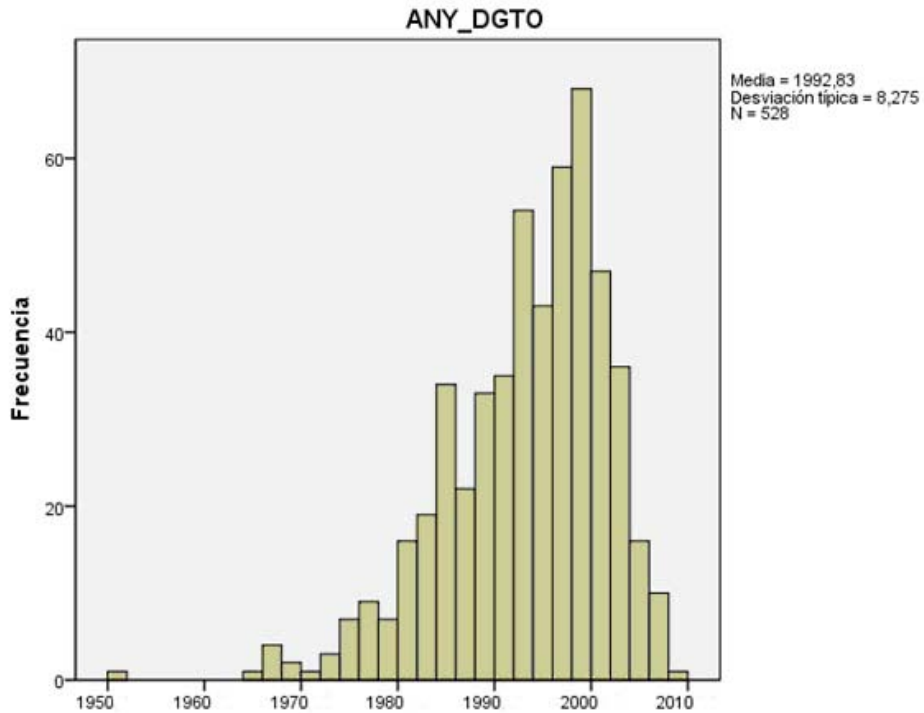


Figura 7 Any de diagnòstic de les 1es. neoplàsies de mama

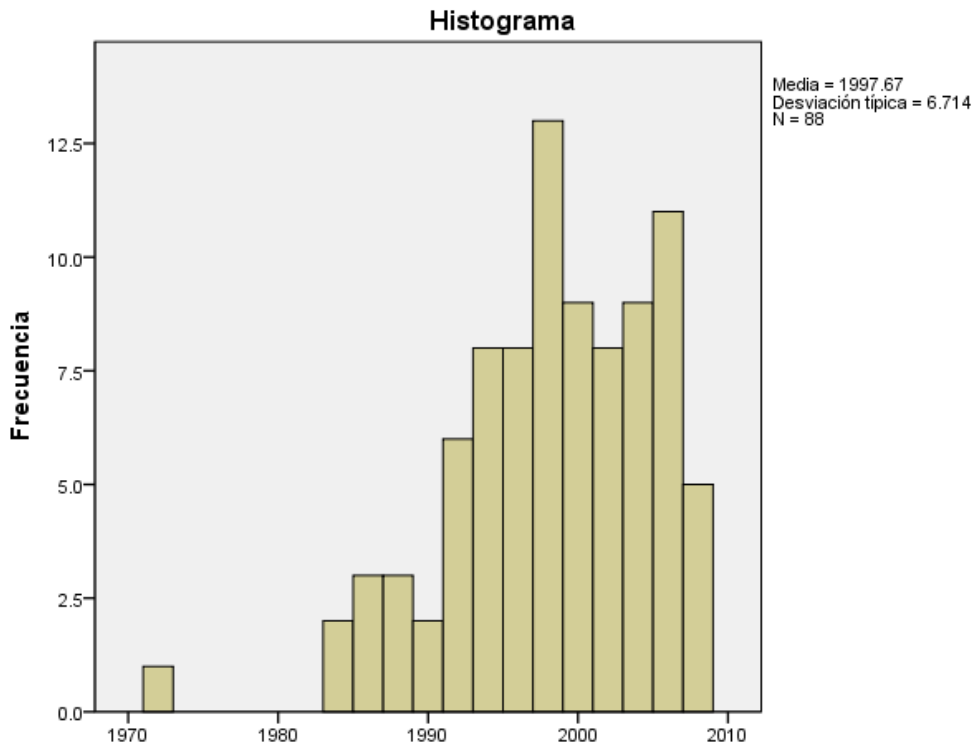


Figura 8 Any de diagnòstic de les 2es. neoplàsies de mama

Primer tractament

El 56,6% i el 67,8% de les primeres i segones neoplàsies, respectivament, van fer una cirurgia radical de la mama com a primer tractament.

Taula 24 Primer tractament de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Mastectomia	299 (56,6)	59 (67,8)
Cirurgia conservadora	184 (34,8)	25 (28,7)
QT* + mastectomia	19 (3,6)	1 (1,1)
QT + cirurgia conservadora	4 (0,8)	0
Només QT	11 (2,1)	2 (2,3)
Només hormonoteràpia	2 (0,4)	0
RT** palliativa	2 (0,4)	0
Altres	7 (1,3)	0
Total	528 (100)	87 (100)
Desconegut	4	1
TOTAL	532	88

*QT:quimioteràpia; **RT:radioteràpia

Hospital del tractament quirúrgic

El 28,8% (153 casos) de les primeres neoplàsies i el 58,8% (50 casos) de les segones es van intervenir quirúrgicament a l'Hospital de Sant Pau.

Tractament complementari amb quimioteràpia

El 56% i el 48,8% de les primeres i segones neoplàsies, respectivament, van rebre tractament quimioteràpic complementari a la cirurgia.

Taula 25 Tractament complementari amb quimioteràpia de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
No	214 (44,0)	42 (51,2)
Sí	272 (56,0)	40 (48,8)
CMF	169	23
CAF/FEC	64	9
QAD	18	2
Adriamicina/Taxol	19	6
Taxans	2	2
Total	486 (100)	82 (100)
Desconegut	46	6
TOTAL	532	88

Tractament complementari amb radioteràpia

El 59,3% dels casos de primera neoplàsia (292/492) i el 46,3% de segona (38/82) van rebre tractament complementari amb radioteràpia post-cirurgia. Sobre els casos tractats quirúrgicament amb tumorectomia, 155/176 (88,1%) van rebre radioteràpia complementària. Es desconeix la informació de 8 casos de cirurgia conservadora.

Tractament complementari amb hormonoteràpia

El 46,3% de les primeres neoplàsies i el 49,4% de les segones van rebre tractament complementari amb hormones.

Taula 26 Tractament complementari amb hormones de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
No	259 (53,7)	42 (50,6)
Sí	223 (46,3)	41 (49,4)
Tamoxifè	181	29
Supressió ovàrica quirúrgica	7	1
Supressió ovàrica radioteràpica	16	1
TMX* + supressió ovàrica quirúrgica	4	0
TMX + supressió ovàrica RT**	4	1
Altres	11	9
Total	482 (100)	83 (100)
Desconegut	50	5
TOTAL	532	88

*TMX: tamoxifè; **RT: radioteràpia.

Evolució i temps de seguiment

El 97,5% de les primeres neoplàsies (513/526) i el 96,6% de les segones (84/87) van quedar lliures de malaltia rere el primer tractament. Sobre les 513 primeres neoplàsies que van quedar lliures de malaltia, el 16% (77) van presentar una recidiva local o regional. En les segones neoplàsies, el 12% (10/84) dels casos lliures de malaltia van recaure loco-regionalment. La següent taula mostra la localització de la recidiva:

Taula 27 Localització de la recidiva de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Local	48 (71,6)	9 (90)
Regional	12 (17,9)	1 (10)
Locoregional	7 (10,4)	0
Total	67 (100)	10 (100)
Desconegut	10	0
TOTAL	77	10

En quan a l'aparició de metàstasi, 111 casos dels 513 (22,5%) de primera neoplàsia van tenir una recaiguda a distància de la malaltia, i 12 casos de 84 (14,6%) segones neoplàsies.

El 67,6% dels casos de primera neoplàsia estaven vives i sense malaltia a l'últim control; així com el 71,1% dels casos de segona neoplàsia.

Taula 28 Estat de la dona a l'últim control de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Viva Sense Malaltia	356 (67,6)	61 (71,1)
Viva Amb Malaltia	23 (4,4)	6 (6,9)
Morta Sense Malaltia	31 (5,9)	2 (2,3)
Morta Amb Malaltia	117 (22,2)	18 (20,7)
Total	527 (100)	87 (100)
Desconegut	5	1
TOTAL	532	88

La mediana del temps de seguiment en les primeres neoplàsies va ser de 11.9 anys (0-46.3), i en les segones, de 7.49 anys (0.3-24.7).

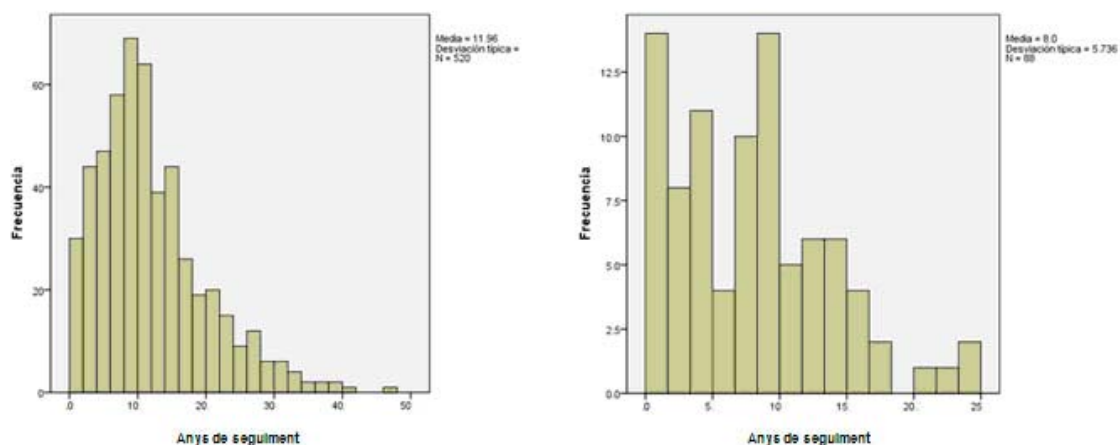


Figura 9 Temps de seguiment de les primeres (esquerra) i segones (dreta) neoplàsies de mama

3.2. Dades clíniques

Edat al diagnòstic

Entre les primeres neoplàsies, un 34% van ser diagnosticades abans dels 41 anys i un 32,5% entre els 41 i els 50 anys. L'edat mediana de diagnòstic és de 45 anys (16-86).

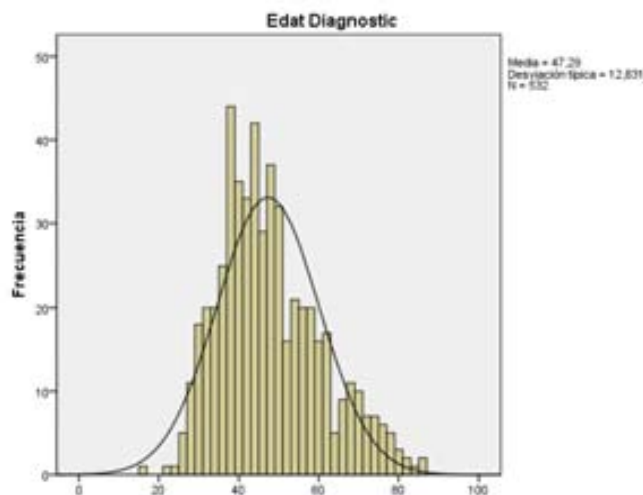


Figura 10 Edat al diagnòstic de les 1es. neoplàsies de mama

En quan a la segona neoplàsia, en el 20,5% de les dones va ser diagnosticada abans dels 41 anys, i en el 33% de dones, entre els 41 i els 50 anys. L'edat mediana de diagnòstic és als 49,5 anys (30-80).

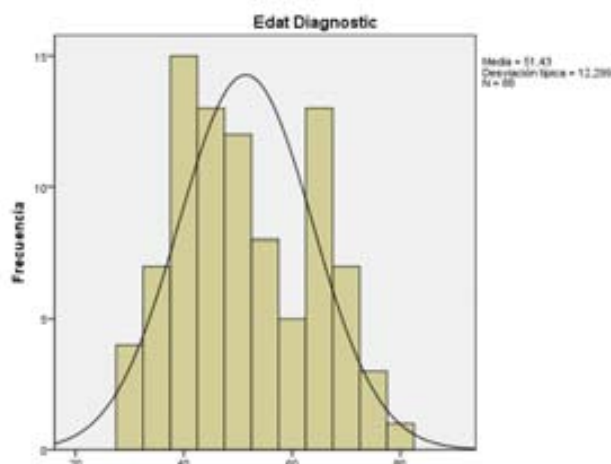


Figura 11 Edat al diagnòstic de les 2es. neoplàsies de mama

L'edat mediana al diagnòstic de les segones neoplàsies sincròniques (17 casos) va ser als 42 anys (35-74), i de les segones neoplàsies metacròniques (71 casos), als 52 anys (30-80).

L'estudi de l'edat de les neoplàsies bilaterals metacròniques mostra una diferència d'anys entre el primer tumor i el contralateral de 7.03 anys de mediana (0.46-32.88).

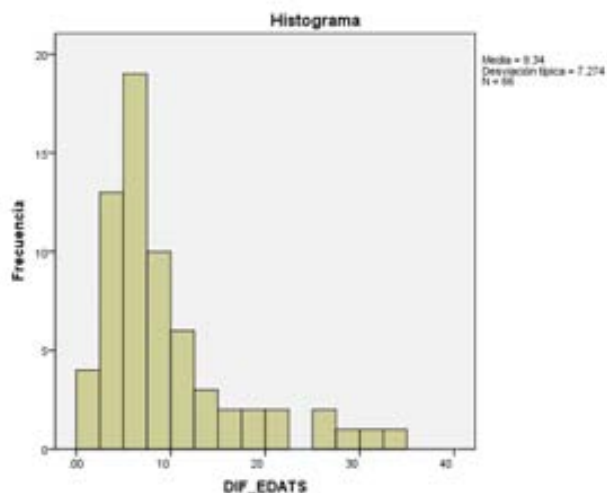


Figura 12 Diferència d'edat al diagnòstic de les neoplàsies contralaterals de mama

Estat menstrual al diagnòstic

El 63% de les dones eren premenopàusiques en el moment del primer diagnòstic de CM, mentre que al segon diagnòstic, un 43% de les dones ho eren.

Taula 29 Estat menstrual de la dona al diagnòstic de càncer de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Premenopausa	327 (63,0)	37 (43,5)
Perimenopausa	18 (3,5)	2 (2,4)
Menopausa	174 (33,5)	46 (54,1)
Total	519 (100)	85 (100)
Desconegut	13	3
TOTAL	532	88

Mètode del primer diagnòstic

El 70,8% de les primeres neoplàsies van ser diagnosticades fora de cap programa de control rutinari, així com el 25,3% dels segons tumors. D'entre els primers casos, el 95% (307/323) va ser la dona qui va fer l'autodetecció del tumor com a primer diagnòstic. Dels 133 casos diagnosticats gràcies a un programa de control de CM, 23 casos (17,3%) van ser tumors

d'interval. La següent taula mostra el resultat detallat del mètode de diagnòstic de les primeres i segones neoplàsies de mama:

Taula 30 Mètode de diagnòstic de les neoplàsies de mama

		1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Sense controls rutinaris	Autodetecció	307	17
	Mamografia puntual	16	2
	Total sense controls	323 (70,8)	19 (25,3)
En controls rutinaris de càncer de mama	Mamografia de control	109	42
	Càncer d'interval	23	11
	Cirurgia profilàctica	1	3
	Total amb controls	133 (29,2)	56 (74,7)
	Total amb informació Desconegut	456 (100) 76	75 (100) 13
TOTAL		532	88

Evolució dels diagnòstics per controls rutinaris

Entre les primeres neoplàsies, es veu un augment progressiu i significatiu ($p < 0.001$) de casos diagnòsticats gràcies a programes de control rutinari de CM, amb cap cas diagnosticat dins un programa de control en els anys 1960-1980 a un 60,8% a partir de l'any 2000.

Taula 31 Evolució del mètode de diagnòstic de les neoplàsies de mama

	Sense controls N (%)	Per controls N (%)
<= 1980	30 (100)	0
1981-1990	103 (91,2)	10 (8,8)
1991-2000	160 (68,1)	75 (31,9)
2000-2008	29 (39,2)	45 (60,8)
Total	322	130

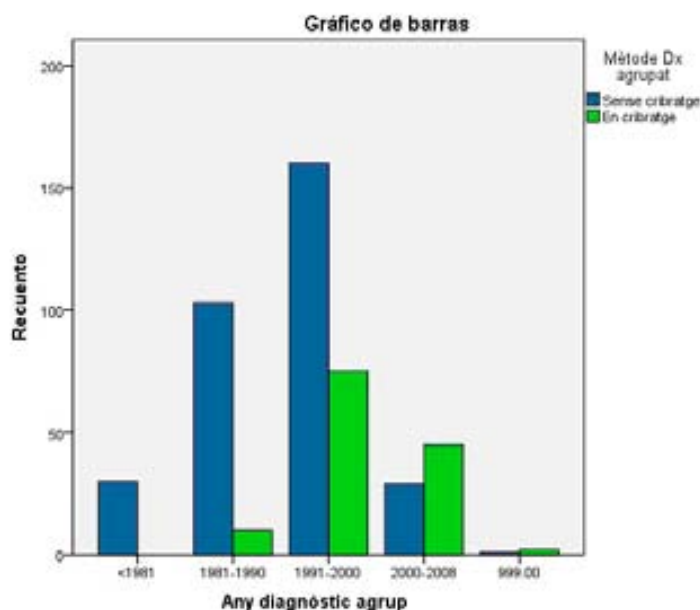


Figura 13 Evolució del mètode de diagnòstic de les neoplàsies de mama

Patró mamogràfic del tumor

El 44,7% de les primeres neoplàsies presentaven un patró radiològic nodular, seguit per un 27,4% de tumors amb microcalcificacions. Entre les segones neoplàsies, un 39% mostrava un patró nodular i un 35,3%, un patró càlcic.

Taula 32 Patró mamogràfic de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Sense alteracions	16 (5)	5 (9,8)
Patró càlcic (microcalcificacions)	87 (27,4)	18 (35,3)
Patró nodular	142 (44,7)	20 (39,2)
Patró distorcionant		
sense nòduls	21 (6,6)	3 (5,9)
fibrodistorcionant	20 (6,3)	3 (5,9)
Patró Mixte		
amb microcalcificacions	31 (9,7)	1 (2)
sense microcalcificacions	1 (0,3)	1 (2)
Total amb informació	318 (100)	51 (100)
Desconegut	214	37
TOTAL	532	88

Lateralitat

La relació de lateralitat mostra un patró equitatiu amb el 49,5% de mama dreta entre els casos de primera neoplàsia i es desequilibra lleugerament en els casos de segona neoplàsia amb un 41,4% (36/87) de lateralitat dreta.

Bilateralitat

El Registre recull la informació completa de 88 dones diagnosticades de doble neoplàsia de mama. Disset dels 88 casos (19,3%) corresponen a neoplàsies diagnosticades de manera sincrònica i 71 casos (80,7%), metacrònica, dels quals, hi ha 68 casos de neoplàsia en la mama contralateral i 3 casos en mama ipsilateral. L'edat mediana al diagnòstic dels 17 casos de neoplàsia de mama sincrònica és de 42 anys (35-74), i en les segones neoplàsies metacròniques és de 52 anys (30-80).

Localització

La localització més freqüent de les primeres i segones neoplàsies va ser al quadrant supero-extern.

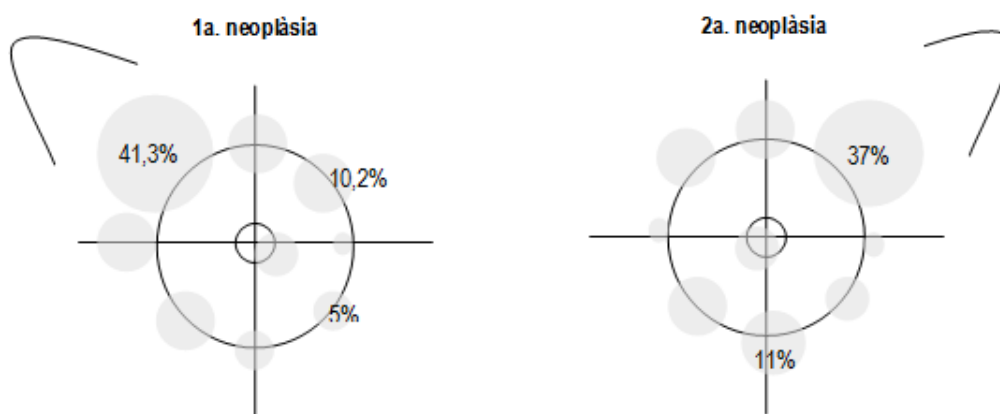


Figura 14 Localització de la primeres (esquerra) i segones (dreta) neoplàsies de mama

TNM clínic

Es coneix la informació del TNM clínic del 32% dels casos registrats com primera neoplàsia. Sobre aquests, en el 36,3% es palpaven tumors de mida inferior a 2 cm (cT1) i el 35,1% eren tumors de 2 a 5 cm (cT2); en el 62,7% dels casos no es palpava afectació nodular (cN0), i en el 94% no s'evidenciava malaltia disseminada clínica (cM0) al diagnòstic.

En quan a les segones neoplàsies, es coneix el TNM clínic d'un 40% dels casos. Sobre aquests, el 58,9% eren tumors inferiors a 2 cm, en el 82,9% no es palpaven adenopaties, i un 94,3% eren tumors no disseminats.

3.3. Dades anatomopatològiques

Mida

La mediana de la mida tumoral per a les primeres i segones neoplàsies va ser de 20 cm (1-96) i 17 cm (1-98), respectivament.

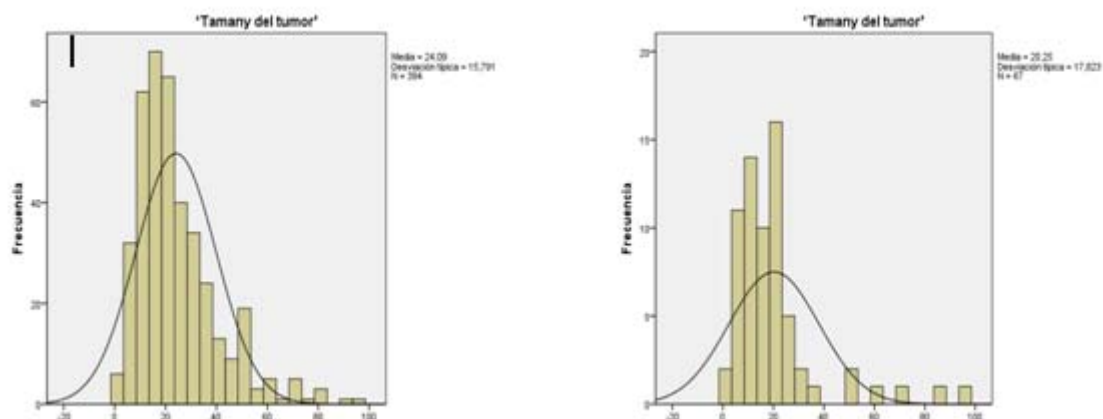


Figura 15 Mida de la primeres (esquerra) i segones (dreta) neoplàsies de mama

Histologia

El carcinoma ductal infiltrant va ser la histologia més freqüent tant en les primeres neoplàsies (61,6%) com en les segones (55,8%).

Taula 33 Histologia de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Carcinoma ductal in situ	62 (12,1)	18 (20,9)
Carcinoma ductal infiltrant	315 (61,6)	48 (55,8)
Carcinoma ductal infiltrant amb ECID*	64 (12,5)	11 (12,8)
Carcinoma lobel·lar infiltrant	35 (6,8)	4 (4,7)
Carcinoma medul·lar	17 (3,3)	1 (1,2)
Carcinoma mucinòs	2 (0,4)	0
Carcinoma mal diferenciat	6 (1,2)	0
Carcinoma inflamatori	1 (0,2)	0
Altres	9 (1,8)	4 (4,7)
Total	511 (100)	86 (100)
Desconegut	21	2
TOTAL	532	88

*ECID:extens component intraductal (>25%).

Sobre el subtipus histològic dels carcinomes intraductals, en les primeres neoplàsies el 49% van ser comedocarcinomes, i en les segones neoplàsies, el 80%.

Taula 34 Subtipus histològic dels carcinomes in situ de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Comedo	25 (49)	12 (80)
Micropapilar	5 (9,8)	1 (6,7)
Cribiforme	12 (23,5)	1 (6,7)
Clinging	1 (2)	0
Sòlid	8 (15,7)	1 (6,7)
Total	51 (100)	15 (100)
Desconegut	11	3
TOTAL	62	18

Grau histològic

El 38,5% de les primeres neoplàsies i el 34,4% de les segones presentaven un grau III histològic.

Taula 35 Grau histològic de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Grau I	38 (12,3)	9 (14,8)
Grau II	152 (49,2)	31 (50,8)
Grau III	119 (38,5)	21 (34,4)
Total	309 (100)	61 (100)
Desconegut	223	27
TOTAL	532	88

Multifocalitat

El 22,1% (78/353) de les primeres neoplàsies i el 18,2% (12/66) de les segones eren multifocals.

Invasió del mugró

No presentaven invasió tumoral en el mugró el 99,1% (460/464) de les primeres neoplàsies, i cap de les 76 segones neoplàsies amb informació.

Invasió de la pell

No es va observar afectació de la pell en el 96,4% (455/472) de les primeres neoplàsies, i en el 95% (76/80) de les segones neoplàsies.

Invasió vascular i limfàtica

Es va observar presència d'invasió vascular en el 21,5% (31/144) i d'invasió limfàtica en el 29,3% (53/156) dels casos de primera neoplàsia. Entre les segones neoplàsies, el 15% (6/40) van presentar invasió vascular i el 14,6% (6/41), invasió limfàtica.

Invasió perineural

El 12,2% (14/115) de les primeres neoplàsies va mostrar presència d'invasió perineural, mentre cap dels 30 casos de segona neoplàsia en va presentar.

TNM patològic (pTNM)

En les primeres neoplàsies, el 40,8% (191/468) va ser classificat com a pT1 i el 36,5% (171/468) com a pT2; el 57,1% (281/492) no presentava afectació ganglionar (pN0); i el 98,4% (486/494) no mostrava extensió metastàsica patològica al diagnòstic.

Entre les segones neoplàsies, el 65,5% (42/62) va ser classificat com a pT1 i el 25% (16/62) com a pT2; el 79,8% (67/84) no presentava afectació ganglionar (pN0); i el 97,6% (82/84) no mostrava extensió metastàsica patològica al diagnòstic.

Estadiatge

El 86,7% de les primeres neoplàsies i el 92,7% de les segones van diagnosticar-se en un estadiatge II o inferior.

Taula 36 Estadiatge de les neoplàsies de mama.

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
Estadi 0	61 (12,7)	18 (22)
Estadi I	121 (25,2)	35 (42,7)
Estadi II	235 (48,9)	23 (28)
Estadi III	47 (9,8)	4 (4,9)
Estadi IV	17 (3,5)	2 (2,4)
Total	481 (100)	82 (100)
Desconegut	51	6
TOTAL	532	88

Receptors d'estrògens

Es va observar negativitat en els receptors d'estrògens en el 36,8% (238/356) de les primeres neoplàsies i en el 40% (26/65) de les segones.

Receptors de progesterona

Van mostrar negativitat en els receptors de progesterona el 41,7% (135/324) de les primeres neoplàsies i el 49,2% (30/61) de les segones.

Estudi de l'oncogen HER2neu

Presentaven sobreexpressió de l'oncogen *HER2neu* el 58,5% (76/130) de les primeres neoplàsies, i el 30% (9/30) de les segones.

Estudi de TP53

Van resultar negatius per la proteïna p53 el 64,6% (31/48) de casos de primera neoplàsia i el 66,7% (4/6) dels casos de segona neoplàsia.

Estudi de Ki67

Un 97,1% dels casos (68/70) de primera neoplàsia van ser positius per Ki67, amb una mediana del 20% de cèl·lules positives (5-98%).

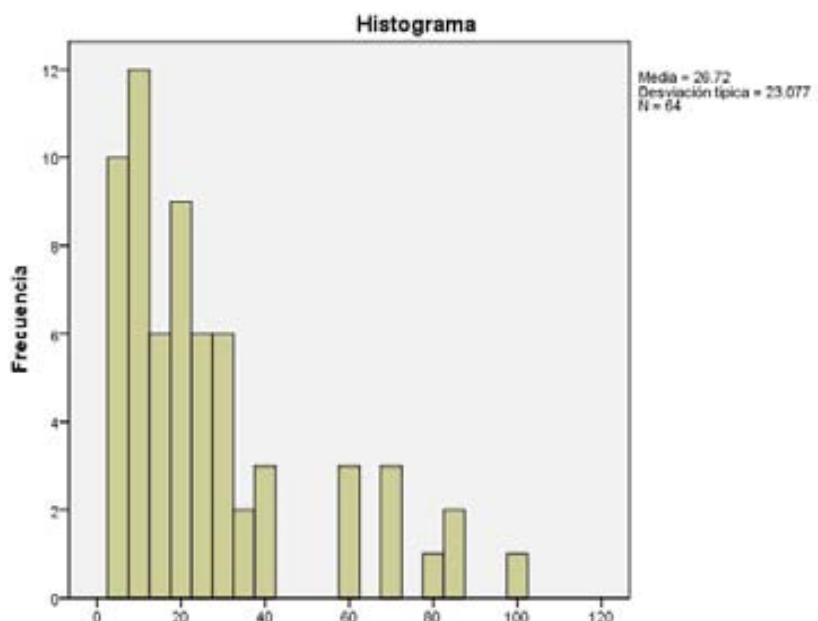


Figura 16 Percentatge de cèl·lules positives per Ki-67 de les 1es. neoplàsies de mama

Sobre els segons tumors, el 94,4% dels casos (17/18) van ser positius per Ki67, amb una mediana del 17,5% de cèl·lules positives (5-90%).

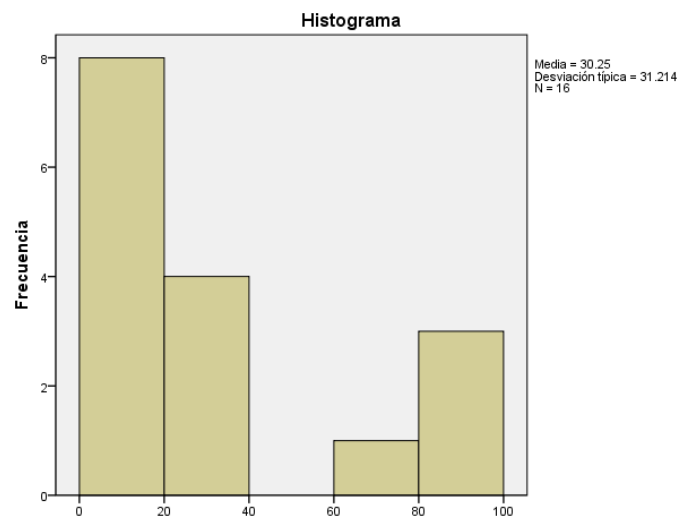


Figura 17 Percentatge de cèl·lules positives per Ki-67 de les 2es. neoplàsies de mama

3.4. Dades genètiques

Resultat de l'estudi genètic *BRCA1/2*

El 23,8% de les primeres neoplàsies del registre eren positives per una mutació patogènica als gens *BRCA1/2*, i entre les segones neoplàsies, el 43,8% dels casos.

Taula 37 Resultat de l'estudi genètic *BRCA1/2* de les neoplàsies de mama

	1a. neoplàsia N (%)	2a. neoplàsia N (%)
No informatiu	356 (68,4)	41 (51,2)
Mutació patogènica	121 (23,3)	35 (43,8)
Fenocòpia	3 (0,6)	0
Mutació significat incert	40 (7,7)	4 (5)
Total	520 (100)	80 (100)
Estudi no finalitzat	12	8
TOTAL	532	88

Dels 121 primers tumors amb mutació patogènica, el 46% van ser *BRCA1*, i el 54% a *BRCA2*.

Mentre que entre les segones neoplàsies, el 51,4% estaven al gen *BRCA1* i el 48,6%, al *BRCA2*.

4. NEOPLÀSIA DE MAMA MASCULINA. DESCRIPTIVA CLINICOPATOLÒGICA.

El Registre recull 12 neoplàsies de mama masculina, corresponents a 11 homes. A continuació estan descrits els 11 primers tumors de mama.

Fiabilitat de la informació

El 81,8% dels casos estaven confirmats amb un informe d'anatomia patològica, com a mínim, i la resta a partir d'un informe clínic.

4.1. Dades del diagnòstic, tractament i evolució

Hospital del primer diagnòstic

El 63,6% dels casos van estar diagnosticats fora de l'Hospital de Sant Pau.

Any del diagnòstic

La meitat dels casos (56,6%) del Registre van ser diagnosticats a partir de l'any 1991.

Taula 38 Any de diagnòstic de les neoplàsies de mama masculina

	N (%)
1961- 1970	2 (18.2)
1971- 1980	1 (9.1)
1981- 1990	2 (18.2)
1991- 2000	3 (27.3)
2001- 2010	3 (27.3)
Total	11 (100)

Primer tractament i hospital de la cirurgia

El 90% dels casos van fer una mastectomia radical com a primer tractament. Aquesta cirurgia, en el 72,7% dels casos, es va fer fora de l'Hospital de Sant Pau.

Tractament complementari

Un 30% dels casos van fer quimioteràpia complementària del tipus CMF o FEC. El 50% van fer radioteràpia i un 33,3%, hormonoteràpia amb Tamoxifè.

Evolució

El 100% dels casos van quedar lliures de malaltia rere el tractament. Quatre (40%) de les 10 neoplàsies amb informació van recidivar. La recidiva va ser local en 2 de 3 casos amb informació, i regional en l'altre cas. Dos dels 10 casos (20%) van tenir metàstasi a distància.

Estat del pacient a l'últim control

El 45% dels casos estaven vius i sense malaltia a l'últim control, i un 27.3% havien mort per malaltia neoplàstica.

4.2. Dades clíniques

Edat de diagnòstic

L'edat mediana de diagnòstic va ser als 59 anys (43-77).

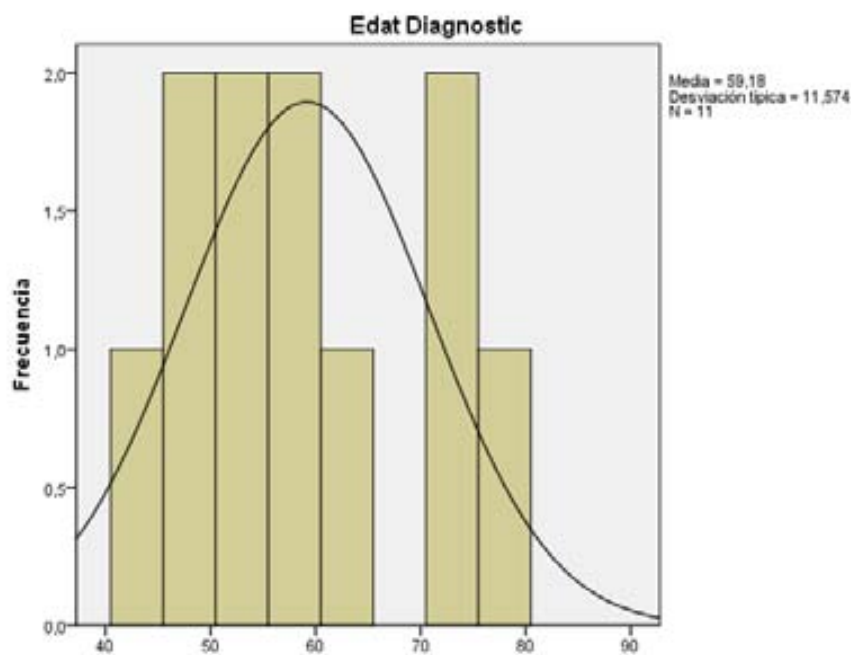


Figura 18 Edat al diagnòstic de les neoplàsies de mama masculina

Mètode del primer diagnòstic

El 90% dels casos van ser diagnòsticats per autodetecció del pacient.

Característiques mamogràfiques del tumor

Només es coneix la informació de 5 casos, 3 dels quals eren nodulars.

Taula 39 Patró mamogràfic de les neoplàsies de mama masculina

	N (%)
Sense alteracions	1 (20)
Microcalcificacions	1 (20)
Nodular	3 (60)
Total	5 (100)
Desconegut	6
TOTAL	11

Lateralitat i localització

La relació de lateralitat no mostra un patró equitatiu, amb un 70% de mames dretes amb neoplàsia (7/10). Un 44% dels tumors es localitzaven a retroareola.

Bilateralitat

Només hi ha un cas de neoplàsia bilateral, la qual va ser metacrònica.

TNM clínic

Només es coneix el cTNM de dos casos. Un va ser cT1 i l'altre, cT2, en un dels casos es palpava afectació ganglionar, tanmateix cap cas presentava disseminació a distància.

4.3. Dades anatomopatològiques

Mida del tumor

Els tumors van tenir una mida mediana de 25 cm (12-48).

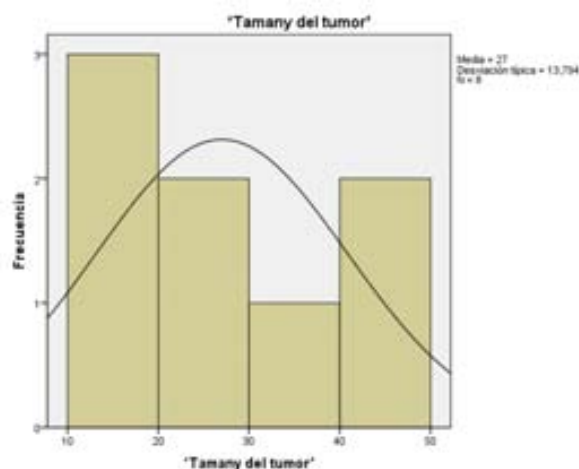


Figura 19 Mida de les neoplàsies de mama masculina

Histologia i grau de diferenciació

El 70% (7/10) van ser carcinomes ductals infiltrants. Només es coneix el grau de dos tumors, un era grau II i l'altre, grau III.

Invasió del mugró i pell

Un cas presentava invasió del mugró al diagnòstic. Cap cas presentava afectació neoplàsica de la pell.

TNM patològic i estadiatge

El 55,6% dels casos (5/9) van ser pT2, el 70%, ganglis negatius i cap va mostrar disseminació metastàsica. El 50% dels casos van presentar un estadi II al diagnòstic.

Taula 40 Estadiatge de les neoplàsies de mama masculina

	N (%)
Estadi 0	1 (12,5)
Estadi I	3 (37,5)
Estadi II	4 (50)
Total	8 (100)
Desconegut	3
TOTAL	11

Receptors d'estrògens i progesterona

De 5 casos amb informació, 4 eren positius per receptors d'estrògens i 3, per receptors de progesterona.

Estudi de l'oncogen HER2neu

En tres casos amb informació es va objectivar positivitats de l'oncogen *HER2neu*.

4.4. Dades genètiques

Resultat de l'estudi dels gens *BRCA1* i *BRCA2*

El 45,5% dels casos (5/11) va ser positiu per una mutació patològica que, en tots els casos, es va localitzar al gen *BRCA2*.

4.5. Descriptiva de la segona neoplàsia de mama masculina

4.5.1. Diagnòstic i evolució

Hi ha un únic cas de segona neoplàsia masculina en el Registre. Aquest cas ha estat documentat amb informe clínic i d'anatomia patològica. La neoplàsia es va diagnosticar a l'Hospital de Sant Pau el gener de 2002, on es va realitzar una mastectomia radical modificada. El cas es considera lliure de malaltia rere el primer tractament, i l'home va fer tractament adjuvant amb hormonoteràpia. A l'últim contacte (agost de 2008), l'home estava viu i sense malaltia.

4.5.2. Dades clíniques

El primer símptoma va ser l'autodetecció d'un nòdul del pacient a l'edat de 71 anys. Aquesta segona neoplàsia metacrònica es va diagnosticar 23 anys més tard del primer tumor, desenvolupat als 48 anys. El patró mamogràfic era nodular. Segons els estudis d'imatge el tumor tenia una mida menor de 2 cm i es desconeix l'estat ganglionar clínic.

4.5.3. Dades anatomopatològiques

La histologia va mostrar un carcinoma ductal infiltrant, sense component in situ. La mida final va ser de 23 mm. No es coneix el grau de diferenciació, no presentava invasió del mugró ni de la pell. Es va classificar com un pT2N0M0, estadi II. Els receptors d'estrògens eren moderadament positius i els de progesterona, intensament positius. L'estudi de l'oncogen *Her2neu* va ser negatiu.

4.5.4. Dades genètiques

No es va identificar cap mutació en l'estudi genètic de *BRCA1* i *BRCA2*.

5. NEOPLÀSIA D'OVARI. DESCRIPTIVA CLINICOPATOLÒGICA.

El Registre reuneix un total de 64 casos de neoplàsia d'ovari.

Fiabilitat de la informació

Tots els 64 casos han estat documentats, un 85.9% (55 casos) amb informes clínics i la resta amb informes d'anatomia patològica.

5.1. Dades del diagnòstic, tractament i evolució

Any de diagnòstic

El 47% dels casos es van diagnosticar en la dècada 1991-2000, i el 25,4% del 1981-1990.

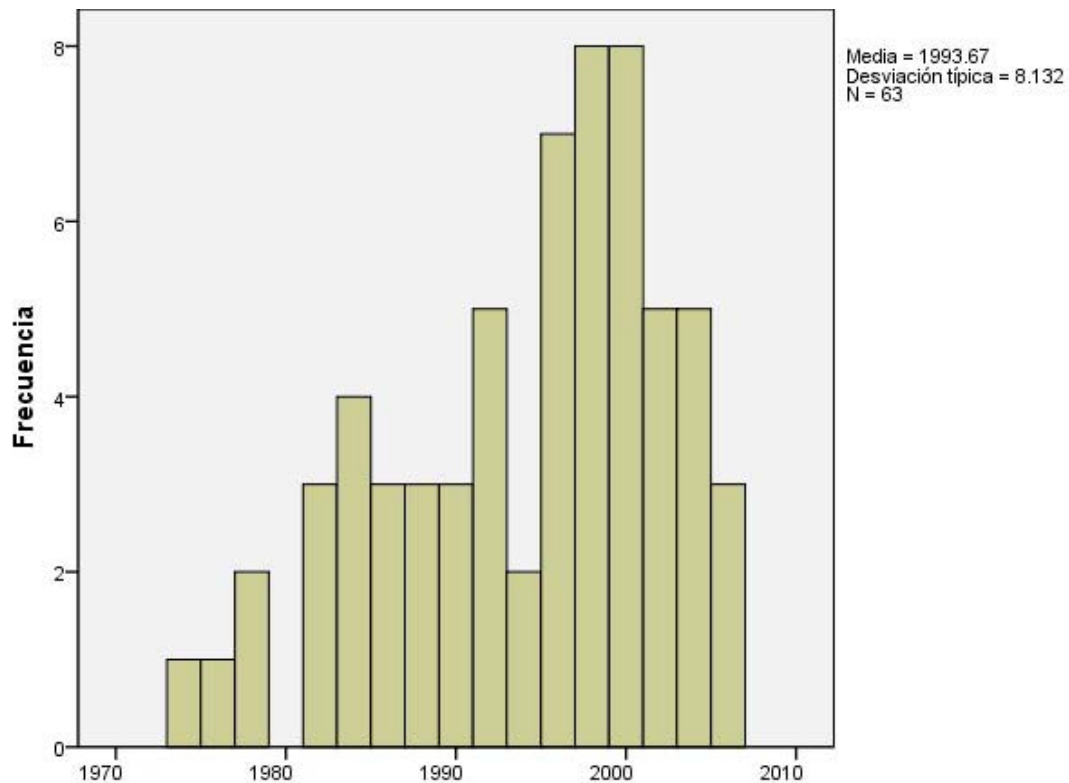


Figura 20 Any al diagnòstic de les neoplàsies d'ovari

Mètode de diagnòstic

El 87,9% dels casos (51/58) es van diagnosticar per simptomatologia, fora de cap programa de control rutinari. D'entre els 7 casos identificats dins un protocol de seguiment de CO, un cas va ser diagnosticat en l'anàlisi anatomopatològica d'una salpingo-ooforectomia preventiva i els altres per alteració del marcador i/o anomalies en l'ecografia ginecològica.

Primer tractament

El 79% dels càncers d'ovari van fer com a primer tractament una cirurgia radical i el 14,5% cirurgia radical post tractament neoadjuvant amb quimioteràpia.

Taula 41 Primer tractament de les neoplàsies d'ovari

	N (%)
No tractament	1 (1,6)
Cirurgia radical	49 (79)
Cirurgia parcial (debulking)	2 (3,2)
QT neoadjuvant + cirurgia	9 (14,5)
Només QMT	1 (1,6)
Total	62 (100)
Desconegut	2
TOTAL	64

Tractament complementari

El 67% dels casos van rebre quimioteràpia complementària posteriorment al primer tractament, i el 17,3% van fer quimioteràpia més una cirurgia "second look" amb quimioteràpia a altes dosis. Un 11,5% de dones no van fer cap tractament complementari.

Valoració de l'estat de la pacient rere tractament.

Un 77% dels casos (44/57) van quedar lliures de malaltia al finalitzar el tractament.

Evolució

En el 51,8% dels casos (29/56) no va haver recaiguda de la malaltia. Entre els casos que van recaure, la localització abdominal va ser la més freqüentment observada amb un 66,7% (12/18). El 56,5% de les recaigudes (13/23) van ser tractades només amb quimioteràpia.

Estat a l'últim control

El 50,8% dels casos estaven vives i sense malaltia a l'últim control i el 39,7%, mortes amb malaltia. La mitjana de temps de seguiment de càncer d'ovari del Registre és de 7,99 anys (mediana 4,86 a. (0,5-33,6)).

5.2. Dades clíniques i anatomopatològiques

Edat de diagnòstic

L'edat mediana al diagnòstic dels tumors d'ovari és de 53 anys (23-76).

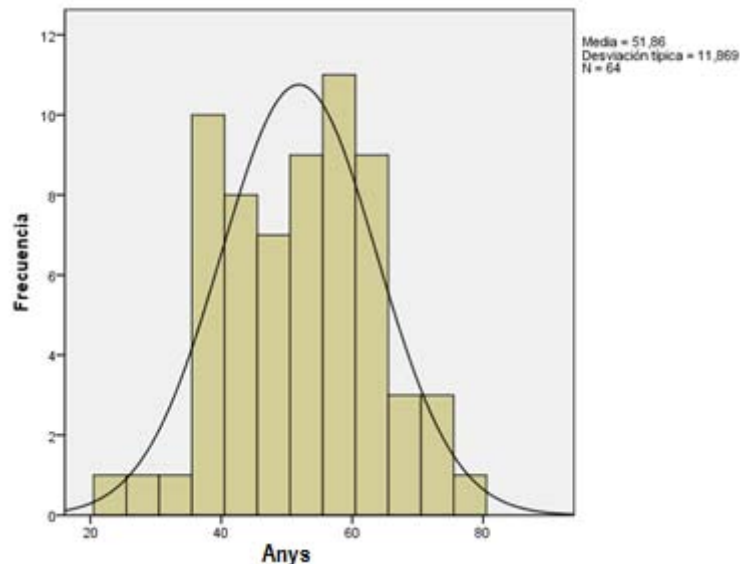


Figura 21 Edat al diagnòstic de les neoplàsies d'ovari

Histologia

L'adenocarcinoma serós-papil·lar va ser la histologia més freqüent amb un 56,5% dels casos.

Taula 42 Histologia de les neoplàsies d'ovari

	N (%)
Adenocarcinoma serós-papil·lar	35 (56,5)
Adenocarcinoma mucinos	2 (3,2)
Endometrioide	6 (9,7)
Adenocarcinoma de cèl·lules clares	3 (4,8)
Carcinoma escamós	1 (1,6)
Adenocarcinoma mal diferenciat	10 (16,1)
Tumor de les cèl·lules de la granulosa	1 (1,6)
Altres	4 (6,5)
Total	62 (100)
Desconegut	2
TOTAL	64

La histologia de tres casos codificats com a 'altres' va ser:

- Adenocarcinoma serós-papil·lar amb adenocarcinoma de cèl·lules clares: 1 cas
- Adenocarcinoma mal diferenciat amb adenocarcinoma de cèl·lules clares: 1 cas
- Cistoadenoma serós border-line: 1 cas

Grau histològic

El 79,5% dels càncer d'ovari eren pobrament diferenciat o d'alt grau.

Taula 43 Grau histològic de les neoplàsies d'ovari

	N (%)
Grau I	1 (2,6)
Grau II	7 (17,9)
Grau III	31 (79,5)
Total	39 (100)
Desconegut	25
TOTAL	64

Estadiatge

El 53,7% dels casos presentaven un estadi III o IV al diagnòstic.

Taula 44 Estadiatge de les neoplàsies d'ovari

	N (%)
Estadi I/II	18 (46,3)
Estadi III/IV	33 (53,7)
Total	51 (100)
Desconegut	13
TOTAL	64

L'anàlisi de l'evolució de l'estadiatge a través dels anys no mostra una millora, ans al contrari. Van ser estadi III/IV el 53,3% (8/15) dels casos diagnosticats abans de l'any 1990, el 60% (15/25) dels diagnosticats entre 1991-2000, i el 90,9% (10/11) dels diagnosticats entre el 2001-2008.

5.3. Dades genètiques

En el 54,2% de les dones amb càncer d'ovari es va identificar una mutació patogènica en els gens *BRCA1* o *BRCA2*, sobre aquests, el 59,4% dels casos van ser *BRCA1*.

Taula 45 Resultat estudi genètic *BRCA1/2* de les neoplàsies d'ovari

	N (%)
No informatiu	24 (40,7)
Mutació patogènica	32 (54,2)
<i>BRCA1</i>	19
<i>BRCA2</i>	13
Mutació significat incert	3 (5,1)
Total	59 (100)
Estudi no finalitzat	5
TOTAL	64

6. ESTUDI COMPARATIU SEGONS EL RESULTAT GENÈTIC

6.1. Estudi del criteri clínic de la família

L'estudi d'associació del criteri clínic en funció de la identificació o no d'una mutació patogènica és estadísticament significatiu ($p < 0.001$). La taxa d'identificació de mutació patogènica més alta és del 44.3% (31/70) i correspon al subgrup de famílies que tenien com a mínim 3 casos de càncer de mama o d'ovari, amb el requisit de la presència de tots dos tipus de tumor i d'un dels casos diagnosticat abans dels 50 anys. En dos subgrups de famílies no es va identificar cap alteració, en l'agregació de càncer d'ovari sense càncer de mama i en les famílies amb tres o més casos de càncer de mama post-menopàusic (cap diagnòstic per sota els 50 anys).

L'estudi de la taxa de mutació segons el tipus de família o criteri clínic de 350 famílies amb estudi finalitzat és el següent:

Taula 46 Resultat estudi genètic *BRCA1/2* segons el criteri clínic de la família

	No informatiu N (%)	Mutació patogènica N (%)	Mut. significat incert N (%)	Total N(%)
1. Càncer de mama i ovari hereditaris	32 (45,7)	31 (44,3)	7 (10,0)	70 (100)
2. Càncer de mama hereditari	112 (72,3)	32 (20,6)	11 (7,1)	155 (100)
3. Càncer de mama post-menopàusic hereditari	12 (100)	0	0	12 (100)
4. Càncer de mama masculí amb càncer d'ovari	0	1 (100)	0	1 (100)
5. Càncer de mama masculí	12 (75,0)	4 (25,0)	0	16 (100)
6. Agregació de càncer de mama	46 (83,6)	7 (12,7)	2 (3,6)	55 (100)
7. Agregació de càncer de mama i ovari	16 (80,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	20 (100)
8. Agregació de càncer d'ovari	4 (100)	0	0	4 (100)
9. Altres	11 (64,7)	5 (29,4)	1 (5,9)	17 (100)
Total	245 (70,0)	83 (23,7)	22 (6,3)	350 (100)

Els resultats del gen específic sobre aquelles famílies amb mutació patogènica són els següents:

Taula 47 Gen amb mutació segons el criteri clínic de la família

	BRCA1 N (%)	BRCA2 N (%)	Total N
1. Càncer de mama i ovari hereditaris	20 (64.5)	11 (35.5)	31
2. Càncer de mama hereditari	12 (37.5)	20 (62.5)	32
4. Càncer de mama masculí amb càncer d'ovari	0	1 (100)	1
5. Càncer de mama masculí	0	4 (100)	4
6. Agregació de càncer de mama	3 (42.9)	4 (57.1)	7
7. Agregació de càncer de mama i ovari	1 (33.3)	2 (66.7)	3
Altres	2 (40)	3 (60)	5
Total	38 (45.8)	45 (54.2)	83 (100)

Malgrat es veu una diferent distribució segons el gen mutat, no hi ha significació estadística ($p=0.116$) en quan al tipus de criteri clínic i la localització de la mutació a *BRCA1* o a *BRCA2*.

Agrupació de criteris clínics del registre segons els criteris de l'oncoguia del consell i assessorament genètics en càncer familiar (79) (Annex F).

Els diferents tipus de criteri familiar establerts en el Registre van reagrupar-se segons els criteris d'alt risc de l'OncoGuia. El resultat del reagrupament resulta en dues categories:

Taula 48 Equivalència entre els criteris clínics del Registre i de l'Oncoguia.

Criteri clínic del Registre	Criteri clínic de l'Oncoguia
1. CMOH 2. CMH 3. CMpostmH 4. CMmascCO 5. CMmasc	3 casos- Alt Risc
6. Agreg CM 7. Agreg CM/CO 8. Agreg CO	2 casos- Alt Risc
9. Altres	No considerats

Les famílies d'alt risc amb tres o més casos de càncer de mama/ovari presenten una taxa d'identificació de mutació patogènica del 28.8%, taxa significativament més alta ($p=0.006$) que aquelles famílies amb igualment criteri d'alt risc de l'OncoGuia, però amb només dos casos de càncer de mama i/o ovari, les quals tenen una taxa del 13.2%. L'anàlisi del gen específic amb mutació patogènica no mostra diferències significatives entre els dos grups ($p=0.748$).

Agrupació dels criteris clínics del Registre segons la presència de càncer d'ovari.

Les famílies amb presència de càncer d'ovari mostren una major taxa d'identificació de mutació *BRCA* patogènica (40.2%) que les famílies sense càncer d'ovari (19.1%, $p<0.001$). En quan a

quin gen està mutat, aquelles famílies amb càncer d'ovari tenen més freqüentment la mutació al gen *BRCA1* (60%) mentre que les famílies sense CO i mutació patogènica, aquesta es troba al gen *BRCA2* (66.7%), significativament ($p=0,023$).

6.2. Estudi de la neoplàsia de mama femenina

La següent taula resumeix l'associació estadística de les variables de la neoplàsia de mama femenina i el resultat de l'estudi genètic:

Taula 49 Resultat estudi genètic *BRCA1/2* segons variables clinicopatològiques dels càncers de mama.

Nom de la variable Valors comparats	Resultat Genètic		valor p	Gen mutat		valor p
	No informatiu	Mutació patogènica		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Estat menstrual diagnòstic						
Pre-/Perimenopausa	215 (62)	96 (80)	<0.001	46 (85.2)	50 (75.8)	0.146
Menopausa	132 (38)	24 (20)		8 (14.8)	16 (24.2)	
Mètode diagnòstic						
Sense cribratge	210 (69.1)	80 (76.9)	0.080	40 (81.6)	40 (72.7)	0.200
En cribratge	94 (30.9)	24 (23.1)		9 (18.4)	15 (27.3)	
Patró mamogràfic						
Càlcic (microcalcific.)	81 (37.7)	24 (33.8)	0.330	4 (13.3)	20 (48.8)	0.002
No càlcic (sense micros)	134 (62.3)	47 (66.2)		26 (86.7)	21 (51.2)	
Histologia						
CID	42 (8.2)	9 (4.3)	<0.001	2 (3.9)	7 (11.1)	0.003
CDI+/-ECID	256 (77.3)	88 (77.2)		37 (72.5)	51 (81)	
CLI	28 (8.5)	5 (4.4)		1 (2)	4 (6.3)	
Ca. medul·lar	5 (1.5)	12 (10.5)		11 (21.6)	1 (1.6)	
Grau histològic						
Grau I/II	144 (68.2)	30 (45.5)	0.001	8 (28.6)	22 (57.9)	0.025
Grau III	67 (31.8)	36 (54.5)		20 (71.4)	16 (42.1)	
Multifocalitat						
No	188 (77.7)	52 (77.6)	1.000	19 (76)	33 (78.6)	1.000
Sí	54 (22.3)	15 (22.4)		6 (24)	9 (21.4)	
Afectació ganglionar						
pN0	194 (59.3)	57 (51.4)	0.150	26 (52.0)	31 (50.8)	1.000
pN1/2/3	133 (40.7)	54 (48.6)		24 (48.0)	30 (49.2)	
Estadiatge						
0/II	288 (88.6)	85 (81.0)	0.048	39 (79.6)	46 (82.1)	0.806
III/IV	37 (11.4)	20 (19.0)		10 (20.4)	10 (17.9)	
Receptor estrògen						
Negatiu	76 (31.5)	42 (53.2)	0.001	26 (78.8)	16 (34.8)	<0.001
Positiu	165 (68.5)	37 (46.8)		7 (21.2)	30 (65.2)	
Receptor progesterona						
Negatiu	84 (38.4)	35 (50)	0.095	19 (73.1)	16 (36.4)	0.006
Positiu	135 (61.6)	35 (50)		7 (26.9)	28 (63.6)	
HER2^{neu}						
Negatiu	32 (36)	15 (50)	0.199	5 (45.5)	10 (52.6)	1.000
Positiu	57 (64)	15 (50)		6 (54.5)	9 (47.4)	

Taula 50 Resultat estudi genètic *BRCA1/2* segons l'edat al diagnòstic de la neoplàsia de mama.

Edat al diagnòstic	N	\bar{X} (anys)	IC 95% mitjana	Valor p
Resultat genètic				
No informatiu	356	48.91	47.56-50.25	<0.001
Mutació patogènica	124	42.48	40.59-44.38	
Gen amb mutació				0.148
<i>BRCA1</i>	57	40.98	38.30-43.67	
<i>BRCA2</i>	67	43.76	41.08-46.44	

Taula 51 Resultat estudi genètic *BRCA1/2* segons la mida tumoral de la neoplàsia de mama.

Mida del tumor	N	\bar{X} (cm)	IC 95% mitjana	Valor p
Resultat genètic				
No informatiu	267	23.15	21.23-25.07	0.066
Mutació patogènica	86	26.8	23.36-30.24	
Gen amb mutació				0.212
<i>BRCA1</i>	37	29.30	23.68-34.91	
<i>BRCA2</i>	49	24.92	20.52-29.32	

6.2.1. Variables significatives en funció del resultat genètic (no informatiu versus mutació patogènica)

Estat menstrual de la dona al diagnòstic

Hi ha més casos diagnosticats en l'etapa pre- i perimenopausa entre els casos amb mutació patogènica *BRCA* que en el grup amb resultat genètic no informatiu (80% vs. 62%, $p < 0.001$).

Edat de la dona al diagnòstic

Les dones *BRCA1/2* van ser diagnosticades a una edat més jove que les dones amb resultat genètic no informatiu (42.48 anys vs. 48.91 anys, $p < 0.001$).

Histologia

La distribució histològica segons aquestes quatre categories, carcinoma intraductal (CID), carcinoma ductal infiltrant (CDI) amb o sense extens component intraductal (ECID), carcinoma lobel·lar infiltrant (CLI) i carcinoma medul·lar, està associada clarament al resultat genètic ($p < 0.001$).

Grau histològic

Els tumors *BRCA* són més pobrement diferenciats que els tumors amb resultat genètic no informatiu (54.5% vs 31.8%, $p = 0.001$).

Estadiatge

Els tumors *BRCA1* o *BRCA2* van presentar un estadiatge més avançat (EIII/IV) al diagnòstic que els tumors no informatius (19% vs 11.4%, $p=0.048$)

Receptors d'estrògens

Els tumors amb mutació *BRCA1/2* eren més freqüentment receptors d'estrògens negatius que els no informatius (53.2% vs. 31.5%, $p=0.001$).

Les següents variables, malgrat no ser significatives, mostren una tendència a la significació:

Receptors de progesterona

Els resultats suggereixen un major percentatge de receptors de progesterona negatius en els tumors *BRCA1/2* (50% vs 38.4%, $p=0.095$).

Mida del tumor

Els tumors *BRCA1/2* tenien una mida més gran que els tumors no informatius (26,8 cm vs. 23.1 cm, $p=0.066$), tendint a una diferència significativa.

Mètode diagnòstic

S'observa un percentatge més alt de casos *BRCA1/2* diagnosticats fora d'un programa de control rutinari de càncer de mama que de casos no informatius (76.9% vs 69.1, $p=0.080$), sense ser significatiu.

6.2.2. Variables significatives en funció del gen amb mutació (BRCA1 versus BRCA2)

Patró radiològic o mamogràfic

Els tumors *BRCA1* mostren amb poca freqüència un patró càlcic davant els tumors *BRCA2* (13.3% vs 48.8%, $p=0.002$).

Histologia

Comparades les següents quatre histologies: carcinoma intraductal, carcinoma ductal infiltrant amb o sense extens component intraductal, carcinoma lobel·lar infiltrant i carcinoma medul·lar, es veu com la distribució histològica està associada al gen mutat ($p=0.003$). Les diferències més evidents són que els tumors *BRCA1* tenen una superior freqüència de carcinoma medul·lar i una baixa presència de carcinomes intraductals.

Grau histològic

Els tumors *BRCA1* són més pobrament diferenciats que els tumors *BRCA2* (71.4% vs 42.1%, $p=0.020$).

Receptors d'estrògens

Els tumors amb mutació *BRCA1* eren més freqüentment receptors d'estrògens negatius que els tumors *BRCA2* (78.8% vs. 34.8%, $p<0.001$).

Receptors de progesterona

Els tumors amb mutació *BRCA1* també mostren més freqüentment receptors de progesterona negatius que els tumors *BRCA2* (73.1% vs. 36.4%, $p=0.006$).

En l'apartat d'Annex de resultats, es poden veure, de manera detallada, els resultats de l'estudi del patró radiològic, la histologia i l'estadiatge en quan al resultat genètic i el gen amb mutació en els annexos I, II i III, respectivament. L'annex IV mostra l'estudi dels casos amb múltiple neoplàsia del Registre i el resultat genètic.

6.3. Estudi de la neoplàsia de mama masculina

Per la baixa mostra de casos de càncer de mama masculina amb mutació patogènica (N=5) i per ser tots portadors de mutació al gen *BRCA2*, no és possible portar a terme un estudi d'associació entre el resultat genètic i les variables del CM. A continuació es descriuen les diverses variables clíniques i anatomopatològiques dels casos *BRCA2*.

6.3.1. Diagnòstic i evolució

Els dos casos amb informació van presentar un patró nodular en la mamografia de diagnòstic. Cap dels 5 casos amb mutació a *BRCA2* va presentar bilateralitat.

Quatre homes amb mutació *BRCA2* van tenir una resposta completa rere el primer tractament de la neoplàsia de mama, i es desconeix la informació d'un dels portadors. Dos dels 5 casos van recidivar, i un va fer metàstasi a distància.

A l'últim control, dos casos estaven vius i sense malaltia. Dels tres casos morts, dos van ser èxits per neoplàsia.

6.3.2. Dades anatomopatològiques

La histologia dels 4 casos amb informació va ser de carcinoma ductal infiltrant, un va presentar un grau histològic II i l'altre, grau III i es desconeix en els altres dos. Cap cas de dos amb informació presentava invasió de mugró o de la pell, i l'únic cas amb informació sobre la multifocalitat, en presentava.

De tres casos amb informació sobre la mida patològica, dos van ser pT2 i un, pT1; i només un cas dels 5 era ganglis positius. Dos casos van presentar estadi II i un estadi I, i es desconeix l'estadiatge dels altres dos casos.

Sobre els receptors hormonals, només hi havia dos casos amb informació coneguda, tots dos amb positivitats dels receptors d'estrògens i dels receptors de progesterona. L'únic cas amb informació era positiu per Ki67 i per *HER2neu*.

6.4. Estudi de la neoplàsia d'ovari

Les dones amb mutació a *BRCA1* tenen una edat al diagnòstic del càncer d'ovari més jove que les dones *BRCA2*, les primeres amb una edat mitjana de 49,1 anys davant els 59,7 anys dels casos *BRCA2*. Les següents taules resumeixen el resultat de l'estudi segons el resultat genètic i el gen mutat:

Taula 52 Resultat estudi genètic *BRCA1/2* segons variables clínico-patològiques de la neoplàsia d'ovari.

Nom de la variable Valors comparats	Resultat Genètic		valor p	Gen mutat		valor p
	No informatiu	Mutació patogènica		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Edat diagnòstic <= 50 anys > 50 anys	14 (51.9) 13 (48.1)	12 (37.5) 20 (62.5)	0.303	11 (57.9) 8 (42.1)	1 (7.7) 12 (92.3)	0.008
Histologia ADC serós-papil·lar Altres histologies agrupades	14 (53.8) 12 (46.2)	18 (58.1) 13 (41.9)	0.794	13 (68.4) 6 (31.6)	5 (41.7) 7 (58.3)	0.262
Grau histològic Grau I/II Grau III	4 (22.2) 14 (77.8)	4 (20) 16 (80)	1.000	2 (20) 8 (80)	2 (20) 8 (80)	1.000
Estadiatge I/II III/IV	8 (42.1) 11 (57.9)	9 (32.1) 19 (67.9)	0.546	6 (35.3) 11 (64.7)	3 (27.3) 8 (72.7)	1.000

Taula 53 Resultat estudi genètic *BRCA1/2* segons l'edat al diagnòstic de la neoplàsia d'ovari.

Edat al diagnòstic	N	\bar{X} (anys)	IC 95% mitjana	Valor p
Resultat genètic				
No informatiu	27	48.78	44.18-53.37	0.120
Mutació patogènica	32	53.44	49.46-57.42	
Gen amb mutació				0.005
<i>BRCA1</i>	19	49.11	44.04-54.17	
<i>BRCA2</i>	13	59.77	54.49-65.04	

6.4.1. Variables significatives en funció del resultat genètic

Edat al diagnòstic

No es van veure diferències significatives entre les dones amb resultat genètic no informatiu de les dones amb mutació patogènica en quan a l'edat de diagnòstic per sobre o sota els 50 anys ($p=0.303$). Tanmateix, les dones *BRCA1* estaven diagnosticades més freqüentment per sota els 50 anys que les dones *BRCA2* (57,9% vs 7,7%, $p=0.008$). La següent taula mostra el detall del resultat de l'edat segons el resultat genètic:

Taula 54 Resultat de l'estudi genètic *BRCA1/2* segons l'edat al diagnòstic de la neoplàsia d'ovari.

Edat al diagnòstic	N	\bar{X} (DE) en anys	Mediana en anys
No Informatiu	27	48.78 (11.62)	50
BRCA1	19	49.11 (10.50)	46
BRCA2	13	59.77 (8.73)	61
Significat Incert	3	58.40 (16.10)	52
Total	62	51.86 (11.87)	53

A l'apartat d'annex de resultats es mostra l'estudi detallat de la histologia de les neoplàsies d'ovari del Registre i el resultat de l'estudi genètic (Annex V).

7. ANÀLISI DE LA SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

7.1. Neoplàsia de mama

S'ha analitzat la supervivència global sobre el subgrup de 532 dones amb un primer càncer de mama del Registre.

7.1.1. Supervivència global

La mitjana de la supervivència global és de 27.2 anys (IC 95%, 24.5-29.9) i la mediana, de 31.9 anys (IC 95%, 24.8-39.1). La supervivència global a 5, 10, 15 i 20 anys és del 89.8%, 79.6%, 71.3% i 61.7%, respectivament. La mediana del temps de seguiment dels casos va ser de 11.9 anys (0-46.3).

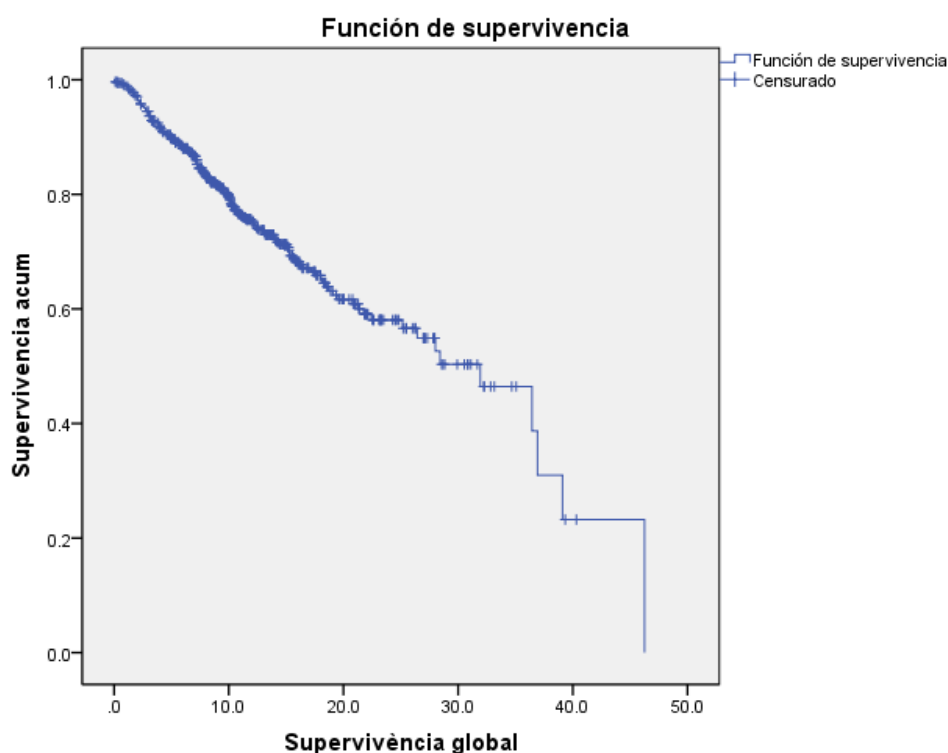


Figura 22 Supervivència global de les dones amb neoplàsia de mama del Registre.

7.1.2. Anàlisi comparatiu de la supervivència global segons variables genètiques, epidemiològiques i clínico-patològiques de la neoplàsia de mama.

Cap de les variables genètiques i epidemiològiques analitzades afecta de manera significativa a la supervivència global, amb excepció del consum de cervesa, en que se suggereix una major supervivència en les dones que en consumien habitualment.

A l'annex de resultats es poden veure llistades les variables analitzades en l'estudi comparatiu de la supervivència global de les dones amb CM del Registre (Annex VI).

A continuació, la Taula 55 mostra el resultat de l'anàlisi comparatiu de la supervivència en funció de les variables genètiques i epidemiològiques indicades.

Taula 55 Supervivència global de les dones amb neoplàsia de mama del Registre segons variables genètiques i epidemiològiques.

	Supervivència Global				Supervivència parcial (%)			
	N	\bar{X} /Me (anys)	IC 95% mitjana	valor p	5 anys	10 anys	15 anys	20 anys
Resultat genètic								
No informatiu	349	27.1/28.4	23.0-31.3	0.520	90.8	80.7	73.6	62.0
Mutació patogènica	121	24.5/28.0	21.0-28.0		89.5	77.9	64.0	56.8
Gen amb mutació								
<i>BRCA1</i>	56	24.7/28.0	19.3-30.1	0.829	88.7	76.3	64.2	60.2
<i>BRCA2</i>	65	23.8/20.8	19.2-28.4		90.1	79.4	64.0	54.1
Hàbit tabàquic								
No fumadores	248	27.2/36.4	24.6-29.7	0.130	93.1	83.3	76.2	64.5
Ex- i Fumadores	131	24.3/28.4	22.4-26.2		94.3	89.2	82.8	82.8
Hàbit enòlic								
Mai cervesa	295	26.7/-	24.3-29.1	0.040	94.1	86.3	77.9	66.8
Cervesa habitual	64	36.0/-	32.7-39.3		95.2	87.5	87.5	87.5
Mai vi	231	26.5/28.4	24.0-29.1	0.124	95.6	85.7	77.0	66.5
Vi habitualment	130	33.5/-	30.4-36.5		92.1	88.2	84.4	78.8
Mai licors destilats	324	27.8/36.4	25.5-30.2*	0.199	94.3	86.3	78.6	68.6
Destilats habitual	32	24.4/-	22.0-26.9*		96.9	91.5	91.5	91.5
Gestacions a terme								
Cap	35	20.6/26.4	17.2-24.0	0.726	88.4	78.0	70.6	70.6
Almenys una	360	28.4/36.4	25.2-31.6		91.1	81.4	74.2	63.5

	N	\bar{X} (anys)	Exp(B)	Valor p
Edat menàrquia	386	12.74	1.049	0.473

A les dues taules següents, hi ha l'efecte de variables clinicopatològiques del CM en la supervivència global.

Taula 56 Supervivència global de les dones amb neoplàsia de mama del Registre segons variables clínico-patològiques.

Edat al diagnòstic	N	Supervivència Global \bar{X} (anys)	Exp(B)	Valor p
	520		47.19	1.029

	Supervivència Global				Supervivència parcial (%)			
	N	\bar{X} /Me (anys)	IC 95% mitjana	Valor p	5 anys	10 anys	15 anys	20 anys
Edat Dx agrupada								
<=40	179	32.5/39.1	28.7-36.4	<0.001	90.7	93.7	87.0	75.9
41-50	167	24.6/28.0	22.1-27.2		81.1	86.7	75.0	51.8
51-70	143	21.3/18.7	18.2-24.5		76.2	75.4	65.6	34.5
>70	31	11.2/12.4	7.9-14.5		72.9	66.7	47.9	-
Estat menstrual Dx								
Pre- i perimenopaus	338	30.4/36.9	27.1-33.7	<0.001	93.3	84.8	77.2	70.2
Menopausa	170	20.8/18.1	17.9-23.8		85.5	71.2	62.6	45.9
Patró radiològic								
Càlcic	116	26.1/-	22.4-29.7	0.268	91.9	88.5	83.5	83.5
No càlcic	198	25.5/-	23.5-27.5		94.2	84.6	78.4	69.1
Tipus de cirurgia								
Mastectomia	309	26.7/28.0	23.7-29.7	0.006	89.7	79.1	68.4	59.0
Tumorectomia	185	29.5/36.9	26.1-32.9		95.3	85.4	84.4	77.9
Grau histològic								
I	36	23.6/-	22.2-24.9	0.017	97	97	97	97
II	151	24.1/21.3	18.6-29.5		87.2	75.7	57.8	57.8
III	116	20.9/-	18.1-23.6		92.8	86.5	74.5	60.8
Component ID extens								
Absència	254	28.7/39.1	26.1-31.3	0.164	91.2	81	74.8	69.5
Presència	65	22.9/-	20.1-25.6		93.5	90.9	81.7	74.3
Multifocalitat								
Absència	269	31.4/39.1	29.1-33.8	0.020	93.6	86.4	82.4	75.7
Presència	76	17.7/19	14.9-20.5		87.5	80.4	69.7	46.4
Invasió mugró								
Absència	451	27.6/36.9	25.6-29.7	0.012	92.8	83.5	75.9	66.3
Presència	4	5.9/4.8	3.2-8.6		50	50	50	50
Invasió vascular								
Absència	108	28.5/-	26.7-30.4	<0.001	95	88.1	88.1	88.1
Presència	30	12.5/18.4	9.7-15.4		75	59.4	59.4	59.4
Invasió limfàtica								
Absència	100	29.2/-	27.5-30.9	0.001	97.9	90.6	90.6	90.6
Presència	52	17.2/19	13.4-21		81.9	73.7	60.2	40.1
Invasió perineural								
Absència	97	27.8/-	24.1-31.4	0.067	96.7	92.4	92.4	80.8
Presència	14	12.7/-	10.1-15.2		85.1	75.7	75.7	75.7
Afectació ganglionar								
pN0	274	27.1/-	25.2-29	0.001	95.8	87.3	80.7	71.9
pN1/2/3	202	24.4/28.4	21.3-27.4		87.5	76.6	65.7	54.2
Receptors estrògens								
Negatiu	128	20.8/28.4	18.5-23.2	0.636	88.6	82.3	69.9	58.4
Positiu	222	20.7/22.4	18.8-22.5		92.2	82.9	75.6	64.6
Receptors progesterona								
Negatiu	131	21.4/28.4	18.9-23.7	0.618	91.1	84.2	75.3	62.4
Positiu	187	21.3/-	19-23.5		94.2	86.8	76.6	63.8
P53								
Negatiu	28	25.9/-	23.3-28.6	0.221	91.6	91.6	91.6	91.6
Positiu	17	12.5/-	9.1-15.9		87.5	58.3	58.3	-

Es va veure una major supervivència en l'edat jove al diagnòstic ($p < 0.001$) i conseqüentment, en que la dona fos pre-menopàusica en el moment del diagnòstic ($p < 0.001$). Igualment, la supervivència va ser significativament més alta en les dones que van fer una tumorectomia com a cirurgia en el primer tractament ($p = 0.006$).

També van mostrar una major i significativa supervivència aquells tumors amb un grau baix histològic ($p = 0.017$), aquells amb absència de multifocalitat ($p = 0.020$), amb absència d'invasió a mugró ($p = 0.012$), així com d'invasió vascular ($p < 0.001$) i limfàtica ($p = 0.001$). I finalment, van mostrar una major supervivència ($p = 0.001$) aquelles dones sense afectació ganglionar de la neoplàsia de mama en el diagnòstic.

Es va veure certa tendència a una major supervivència en aquells tumors sense invasió perineural ($p = 0.067$), sense arribar a ser significativa probablement pel baix nombre de la mostra analitzada.

A continuació es mostren les gràfiques de l'efecte de variables genètiques, epidemiològiques i clinicopatològiques dels casos de neoplàsia de mama en la supervivència global.

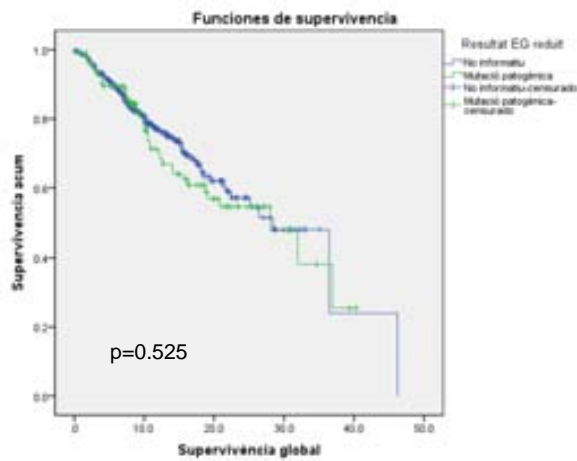


Figura 23 Supervivència global de CM segons el resultat de l'estudi genètic.

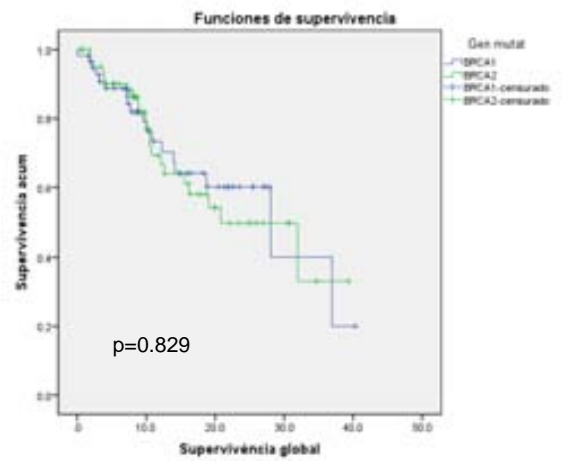


Figura 24 Supervivència global de CM segons el gen mutat.

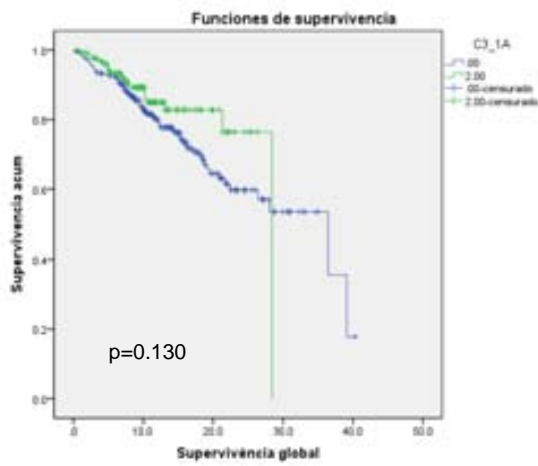


Figura 25 Supervivència global de CM segons l'hàbit tabàquic.

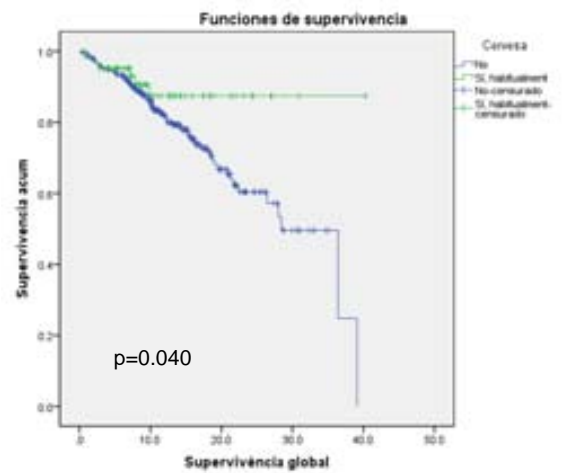


Figura 26 Supervivència global de CM segons consum habitual de cervesa.

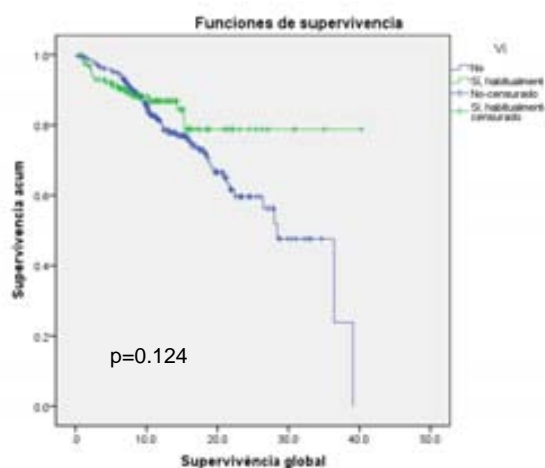


Figura 27 Supervivència global de CM segons consum habitual de vi.

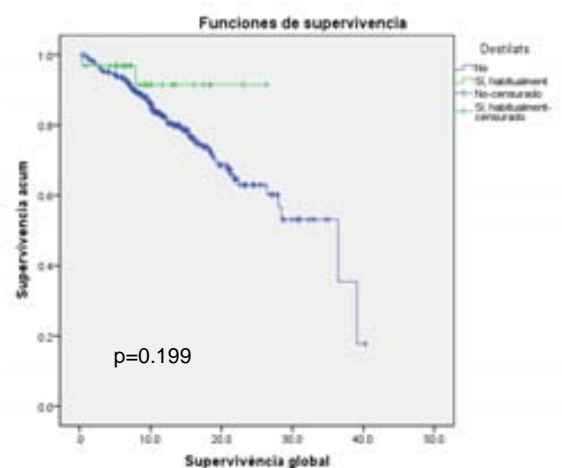


Figura 28 Supervivència global de CM segons consum habitual d'alcohol destilat.

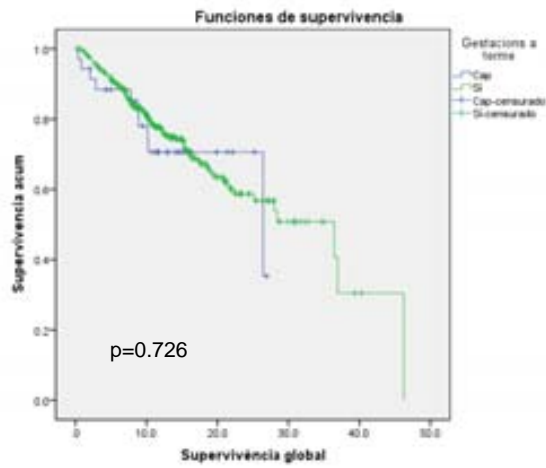


Figura 29 Supervivència global de CM segons la paritat o gestacions a terme.

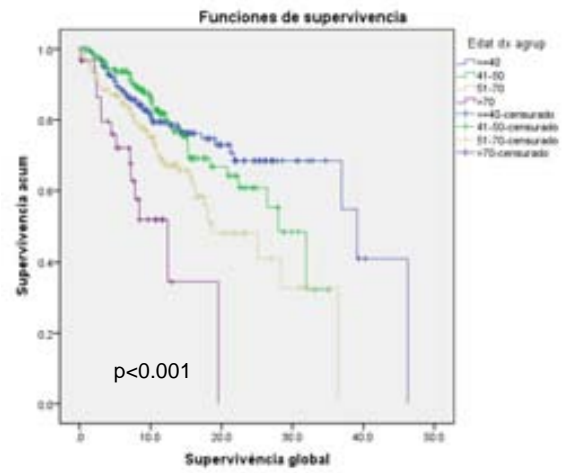


Figura 30 Supervivència global de CM segons l'edat al diagnòstic agrupada

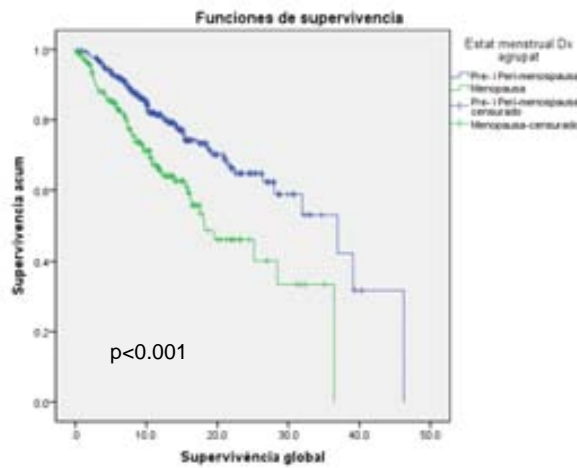


Figura 31 Supervivència global de CM segons l'estat menstrual al diagnòstic

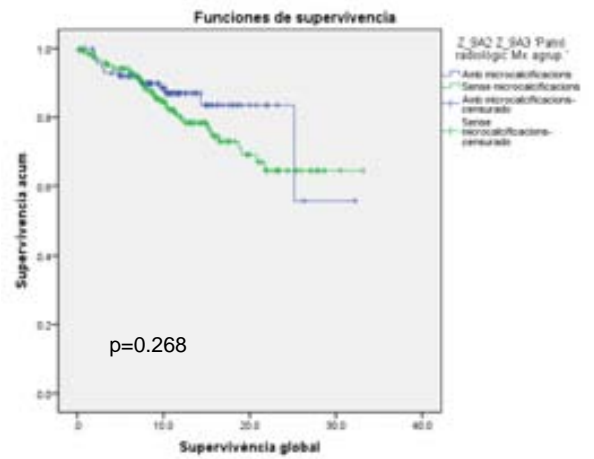


Figura 32 Supervivència global de CM segons el patró mamogràfic càlcic

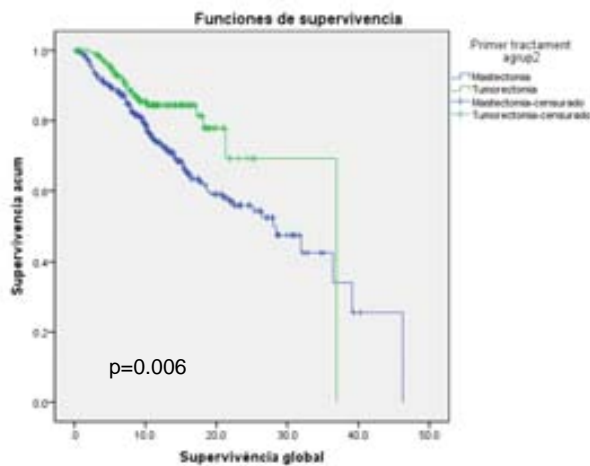


Figura 33 Supervivència global de CM segons el tipus de cirurgia

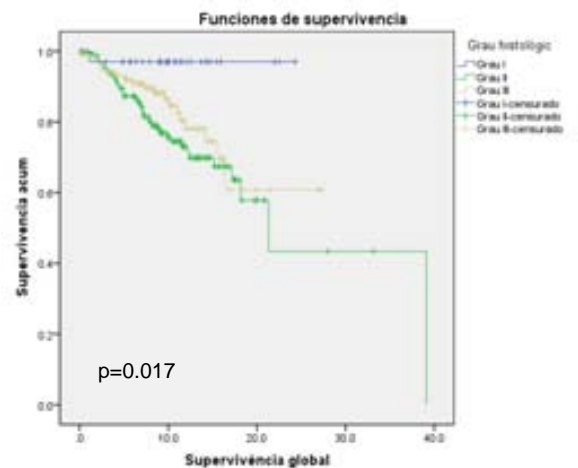


Figura 34 Supervivència global de CM segons el grau histològic

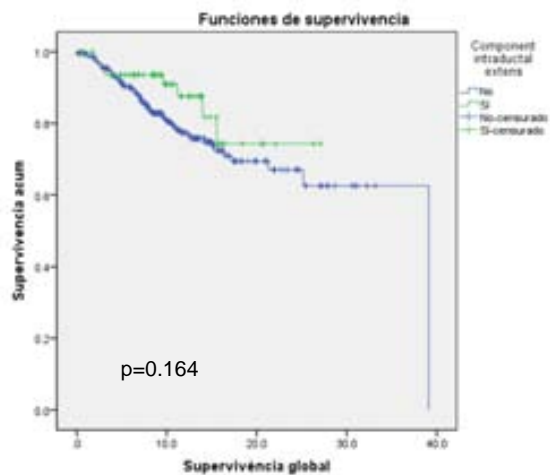


Figura 35 Supervivència global de CM segons l'extens component intraductal

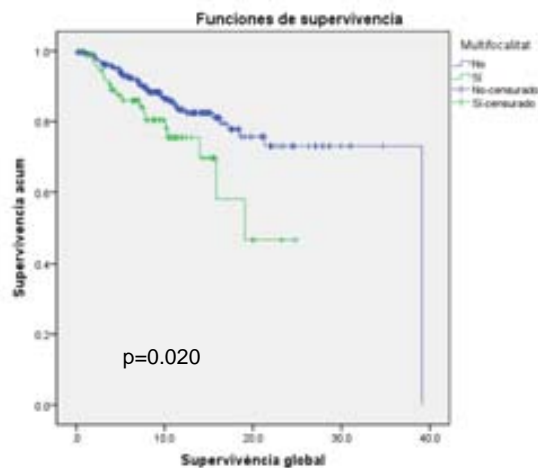


Figura 36 Supervivència global de CM segons la multifocalitat

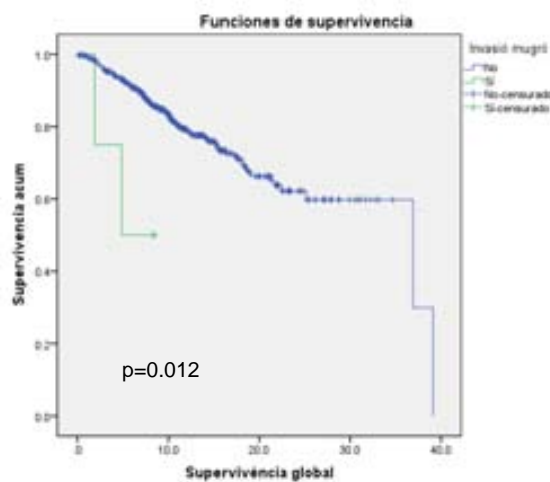


Figura 37 Supervivència global de CM segons la invasió del mugró

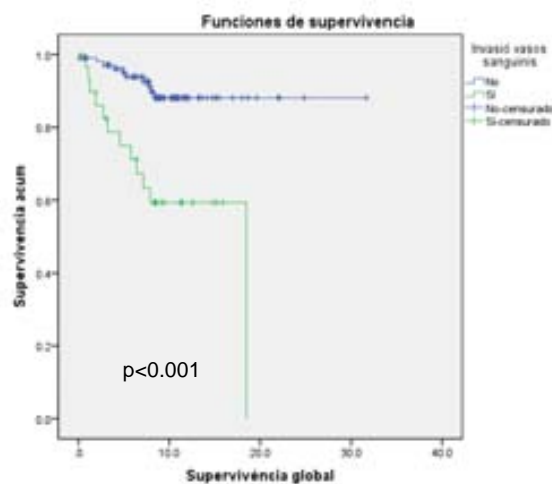


Figura 38 Supervivència global de CM segons la invasió vascular

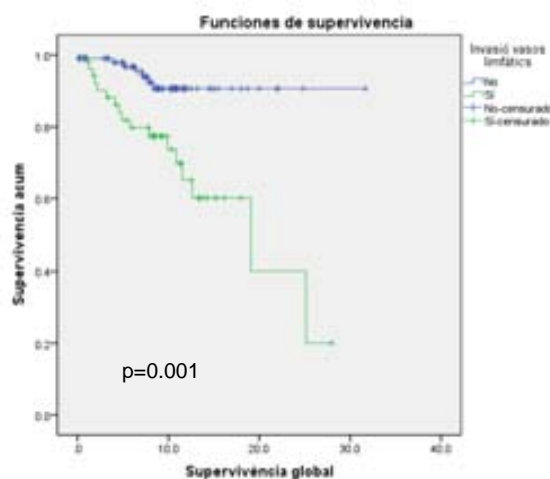


Figura 39 Supervivència global de CM segons la invasió limfàtica

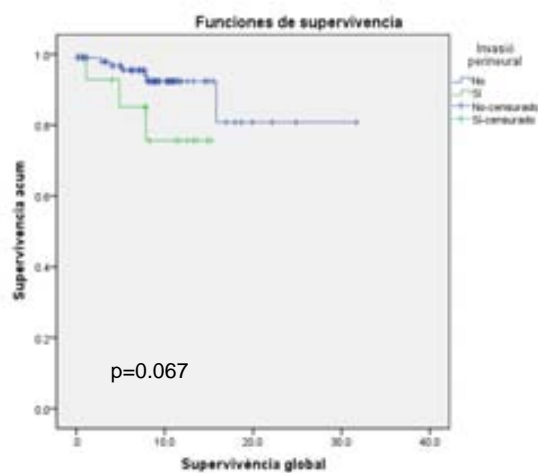


Figura 40 Supervivència global de CM segons la invasió perineural

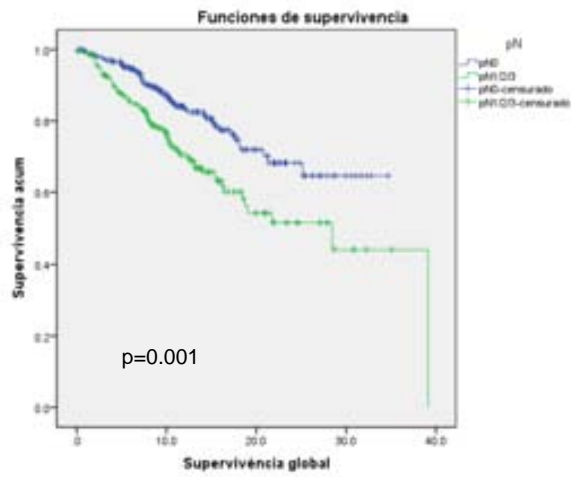


Figura 41 Supervivència global de CM segons l'afectació ganglionar

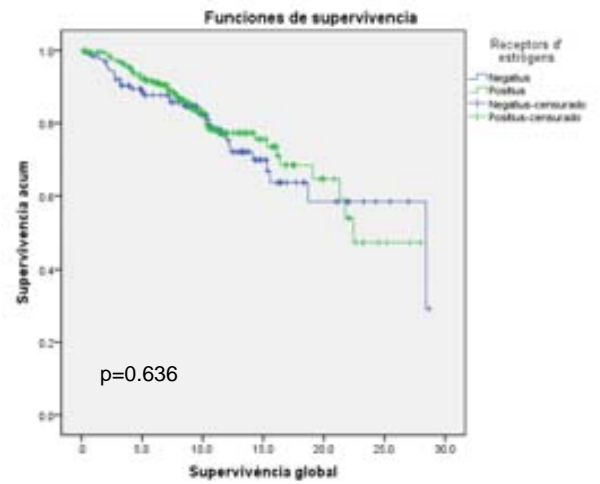


Figura 42 Supervivència global de CM segons els receptors d'estrògens

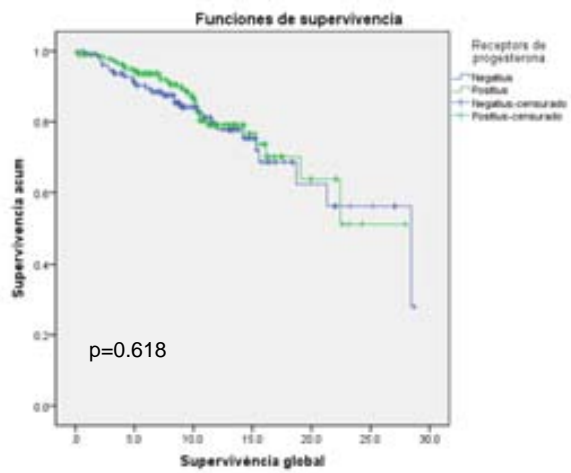


Figura 43 Supervivència global de CM segons els receptors de progesterona

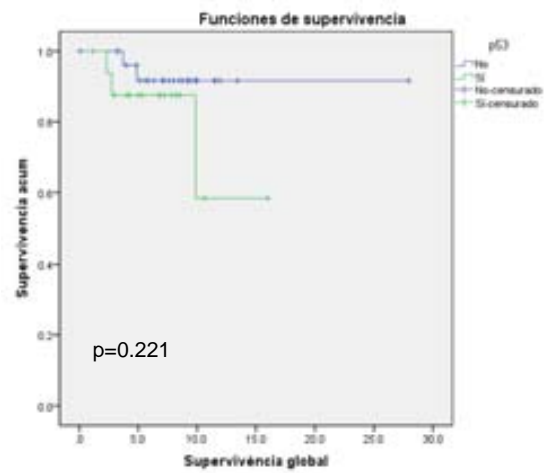


Figura 44 Supervivència global de CM segons l'amplificació de p53

7.2. Neoplàsia d'ovari

L'estudi s'ha realitzat sobre els 64 casos de càncer d'ovari del Registre.

7.2.1. Supervivència global

La mitjana i mediana de supervivència global és de 18.64 anys (IC 95%, 14.5-22.8) i de 11.15 anys, respectivament. La supervivència global a 5, 10 i 15 anys va ser del 65.8%, 52% i 49.1%, respectivament. La mitjana de temps de seguiment és de 7,99 anys (mediana 4,86 anys (0,5-33,6)).

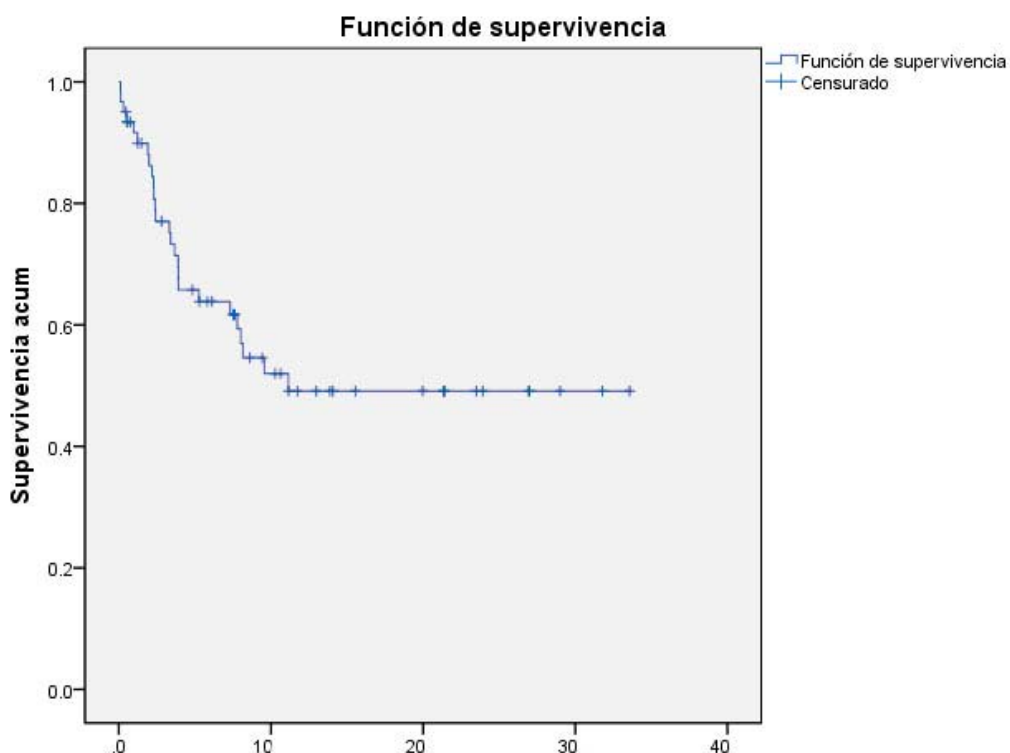


Figura 45 Supervivència global de les dones amb neoplàsia d'ovari del Registre

7.2.2. Anàlisi comparatiu de la supervivència global segons variables genètiques, epidemiològiques i clínic-patològiques de la neoplàsia d'ovari.

En el Registre, es va veure una major supervivència estadísticament significativa entre les dones amb mutació patogènica al gen *BRCA2* que en les dones *BRCA1* (15 anys vs. 8 anys, $p=0.042$). A més a més, van mostra una major supervivència aquells tumors amb un grau baix o moderat histològic ($p=0.021$) i es va observar una forta tendència a la significació en els estadiatsges I/II ($p=0.061$) front els estadiatsges III/IV i en aquelles dones diagnosticades per sota els 51 anys ($p=0.054$). Igualment, les dones que havien fumats de manera habitual en algun moment de la

seva vida van tenir una major supervivència ($p=0.010$). A l'annex de resultats es poden veure llistades les variables analitzades en l'estudi comparatiu de la supervivència global de les dones amb CO del Registre (Annex VII).

El resultat de l'efecte de les variables analitzades sobre la supervivència global de les dones amb una neoplàsia d'ovari del Registre es troben resumits en la taula 57.

Taula 57 . Supervivència global de les dones amb neoplàsia d'ovari del Registre segons variables genètiques, epidemiològiques i clínicopatològiques.

	Supervivència Global				Supervivència parcial (%)		
	N	\bar{X} /Me (anys)	IC 95% mitjana	valor p	5 anys	10 anys	15 anys
Resultat genètic							
No informatiu	26	19.6/-	13.8-25.4	0.304	67.4	57.8	57.8
Mutació patogènica	30	11.4/8.1	7.6-15.2		59.4	40.5	34.7
Gen amb mutació							
<i>BRCA1</i>	18	8.0/3.9	3.4-12.7	0.042	40.3	22.4	22.4
<i>BRCA2</i>	12	15.3/11.1	9.9-20.7		83.3	60.8	48.6
Hàbit tabàquic							
No fumadores	27	-	-	0.010	61.6	47.8	41.0
Ex- i Fumadores	10	Cap èxits	-		100	100	100
Hàbit enòlic							
Mai cervesa	30	-	-	0.328	72.5	59.4	53.5
Cervesa habitualment	3	Cap èxits	-		100	100	100
Mai vi	24	17.7/-	12.5-22.9	0.431	69.7	59.7	53.1
Vi habitualme	9	17.8/-	11.2-24.3		87.5	65.6	65.6
Gestacions a terme							
Cap	3	Cap èxits	-	0.113	100	100	100
Almenys una	41	-	-		58.2	46.9	42.2
Edat al diagnòstic							
<=50	28	22.9	17.2-28.5	0.054	77.1	63.9	63.9
> 50	33	10.9	7.0-14.7		55.2	40.8	32.6
Histologia							
ADC serós papil·lar	34	17.9/11.1	12.0-23.8	0.580	66.5	53.0	46.4
Altres agrupats	26	18.8/-	13.2-24.5		67.2	52.8	52.8
Grau histològic							
I/II	8	25.6/-	19.5-31.7	0.021	87.5	87.5	87.5
III	31	10.8/8.0	7.1-14.6		67.0	36.5	27.4
Estadiatge							
Estadis I/II	18	20.9/-	15.1-26.7	0.061	80.4	67.0	67.0
Estadis III/IV	31	14.4/8.1	8.5-20.3		56.7	41.3	34.4

	N	\bar{X} (en anys)	Exp(B)	Valor p
Edat al diagnòstic	61	51.41	1.033	0.053

Seguidament es mostren les gràfiques de l'efecte de variables genètiques i clíniques en la supervivència global del casos de càncer d'ovari.

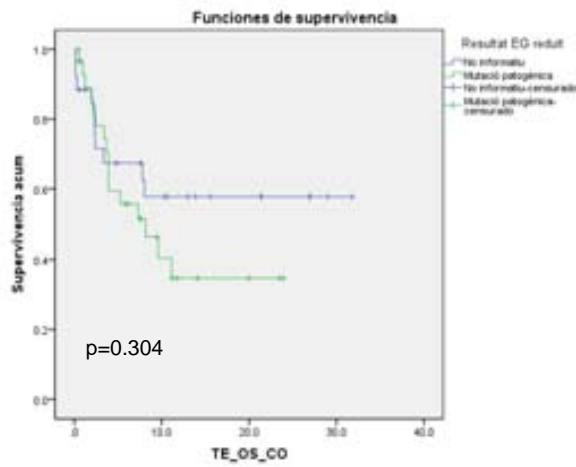


Figura 46 Supervivència global del CO segons el resultat de l'estudi genètic

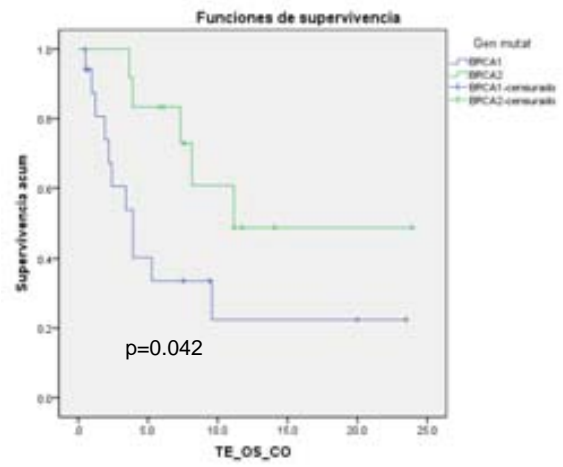


Figura 47 Supervivència global del CO segons el gen mutat

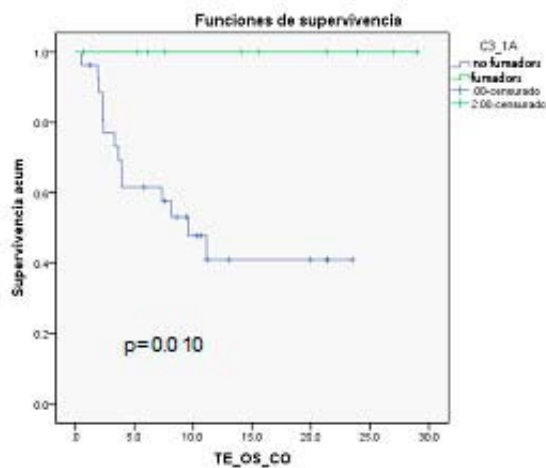


Figura 48 Supervivència global del CO segons l'hàbit tabàquic

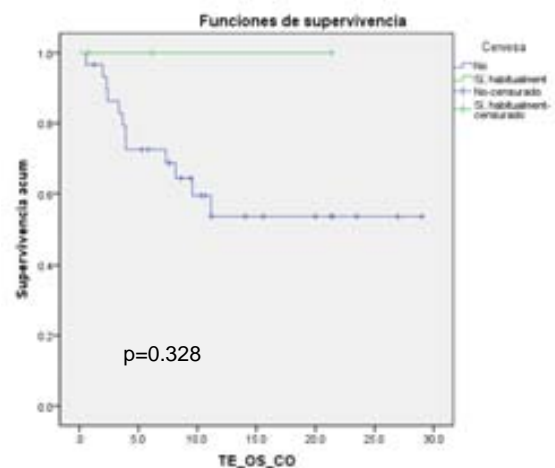


Figura 49 Supervivència global del CO segons el consum habitual de cervesa

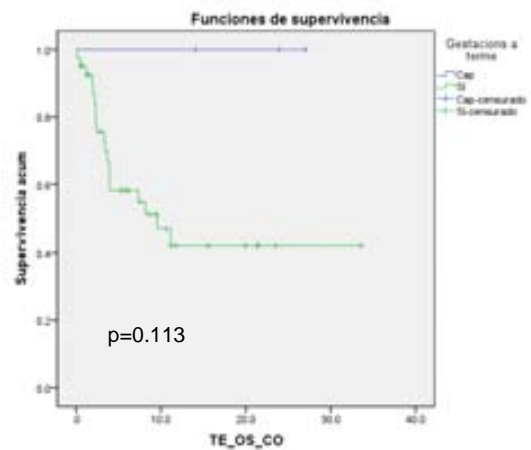
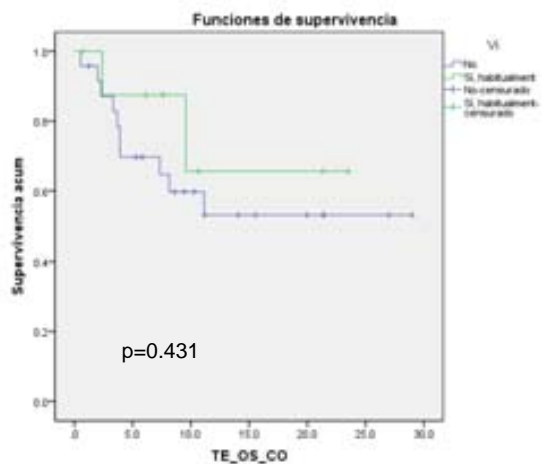


Figura 50 Supervivència global del CO segons el consum habitual de vi

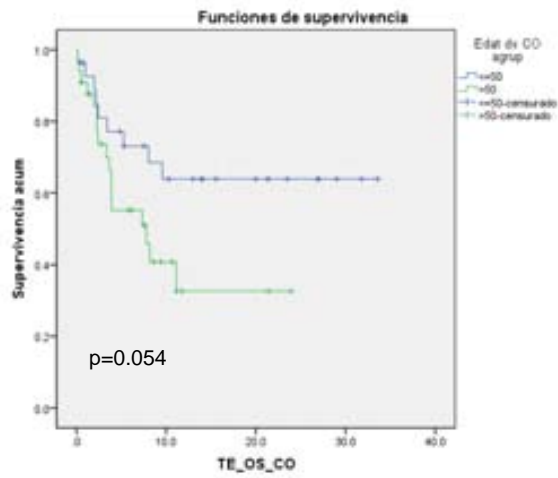


Figura 51 Supervivència global del CO segons la paritat

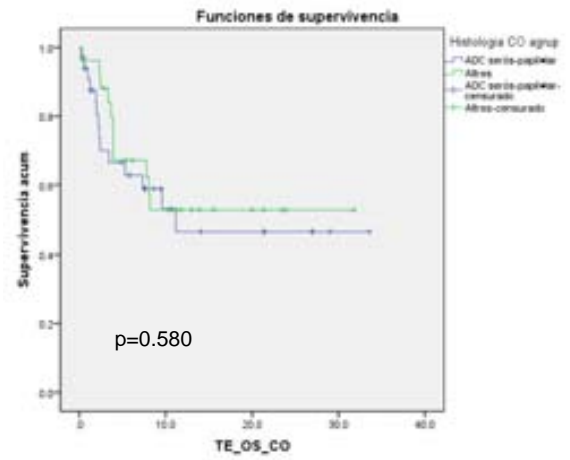


Figura 52 Supervivència global del CO segons l'edat diagnòstic

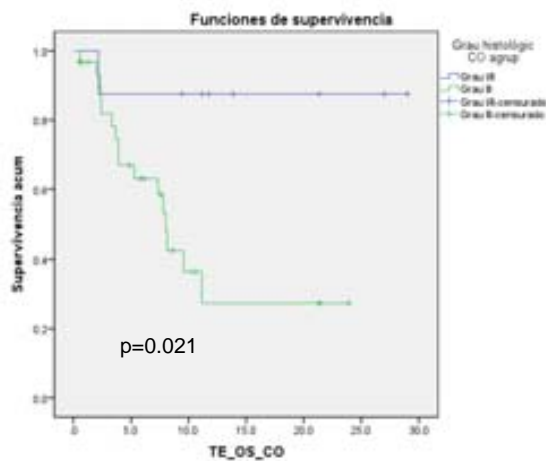


Figura 53 Supervivència global del CO segons la histologia

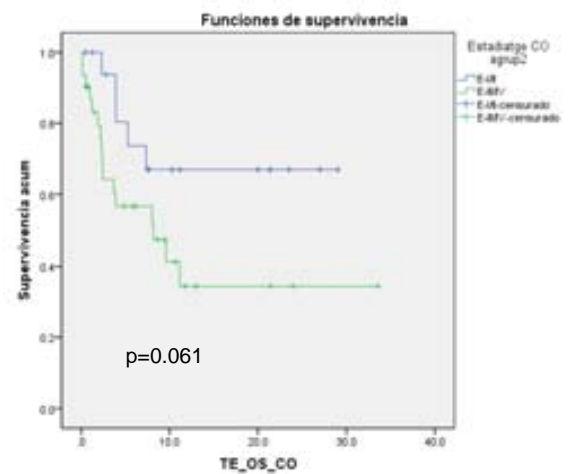


Figura 54 Supervivència global del CO segons el grau histològic

Figura 55 Supervivència global del CO segons l'estadiatge

ANNEX DE RESULTATS

ANNEX I. Estudi del patró radiològic o mamogràfic de les primeres neoplàsies femenines segons el resultat de l'estudi genètic i el gen amb mutació patogènica.

Es veu un lleuger major percentatge de mamografies sense alteracions entre els tumors amb mutació patogènica, que es fa més patent si el tumor és *BRCA1* positiu. En concordància amb aquest resultat, els tumors *BRCA1* presenten un baix percentatge de patrons càlcics i un augment de patrons nodulars. Els tumors *BRCA2* presenten unes característiques radiològiques similars als tumors amb resultat genètic no informatiu.

	No informatiu N (%)	Mutació <i>BRCA1/2</i> N (%)	Total N (%)
Sense alteracions	9 (4.2)	6 (8.5)	15 (5,2)
Patró Càlcic (microcalcificacions)	58 (27)	18 (25.4)	76 (26,6)
Patró Nodular	94 (43.7)	35 (49.3)	129 (45,1)
Patró Distorsionant sense nòduls	17 (7.9)	3 (4.2)	20 (7,0)
fibrodistorcionant	14 (6.5)	3 (4.2)	17 (5,9)
Patró Mixte amb microcalcificacions	23 (10.7)	6 (8.5)	29 (10,1)
Total casos	215	71	286

	<i>BRCA1</i> N (%)	<i>BRCA2</i> N (%)	Total N (%)
Sense alteracions	4 (13.3)	2 (4.9)	6 (8,5)
Patró Càlcic (microcalcificacions)	2 (6.7)	16 (39)	18 (25,4)
Patró Nodular	20 (66.7)	15 (36.6)	35 (49,3)
Patró Distorsionant sense nòduls	1 (3.3)	2 (4.9)	3 (4,2)
fibrodistorcionant	1 (3.3)	2 (4.9)	3 (4,2)
Patró Mixte amb microcalcificacions	2 (6.6)	4 (9.8)	6 (8,5)
Total casos	30	41	71

ANNEX II. Estudi de la histologia de les primeres neoplàsies de mama femenines segons el resultat de l'estudi genètic i el gen amb mutació patogènica.

La histologia predominant en tots els tumors, independentment del resultat genètic, és el carcinoma ductal infiltrant. El carcinoma lobel·lar infiltrant i el carcinoma in situ són histologies poc freqüents entre els tumors *BRCA1*, en canvi, la histologia medul·lar es presenta amb molta més freqüència als *BRCA1* que entre els tumors *BRCA2* i els no informatius. Tanmateix, altres histologies poc freqüents entre els tumors no informatius, com el carcinoma mal diferenciat, el mucinós o l'inflamatori, són també rares entre els tumors amb mutació *BRCA1* o *BRCA2*.

	No informatiu N (%)	Mutació Patogènica N (%)	Total N (%)
Carcinoma ductal in situ	42 (12.5)	9 (7.8)	51 (11.2)
Comedo	17 (47.2)	3 (50)	20 (47.6)
No comedo	19 (52.8)	3 (50)	22 (52.4)
Carcinoma ductal infiltrant	211 (62.6)	73 (62.9)	284 (62.7)
CDI amb ECID	45 (13.4)	15 (12.9)	60 (13.2)
Carcinoma lobel·lar infiltrant	28 (8.3)	5 (4.3)	33 (7.2)
Carcinoma medul·lar	5 (1.5)	12 (10.3)	17 (3.7)
Carcinoma mucinós	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Carcinoma mal diferenciat	4 (1.2)	2 (1.7)	6 (1.3)
Carcinoma inflamatori	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Total casos	337	116	453

	<i>BRCA1</i> N (%)	<i>BRCA2</i> N (%)	Total N (%)
Carcinoma ductal in situ	2 (3.8)	7 (11.1)	9 (7.7)
Carcinoma ductal infiltrant	33 (62.3)	40 (63.5)	73 (62.9)
CDI amb ECID	4 (7.5)	11 (17.5)	15 (13.0)
Carcinoma lobel·lar infiltrant	1 (1.9)	4 (6.3)	5 (4.3)
Carcinoma medul·lar	11 (20.8)	1 (1.6)	12 (10.3)
Carcinoma mal diferenciat	2 (3.8)	0	2 (1.7)
Total casos	53	63	116

ANNEX III. Estudi de l'estadiatge de les primeres neoplàsies de mama femenines segons el resultat de l'estudi genètic i el gen amb mutació patogènica.

Entre els tumors *BRCA1* es veu un baix percentatge d'estadياتges 0, en concordància amb la baixa freqüència de carcinomes in situ. En canvi, el major percentatge de estadis IV de la malaltia es troba en dones amb mutació *BRCA1*.

Entre els casos *BRCA* positius, es diagnostiquen més freqüentment tumors amb estadياتges avançats (III i IV) que entre els casos amb resultat genètic no informatiu.

	No informatiu N (%)	Mutació Patogènica N (%)	Total N (%)
Estadi 0	42 (12.9)	8 (7.6)	50 (11.6)
Estadi I	87 (26.8)	24 (22.9)	111 (25.8)
Estadi II	159 (48.9)	53 (50.5)	212 (49.3)
Estadi III	27 (8.3)	15 (14.3)	42 (9.8)
Estadi IV	10 (3.1)	5 (4.8)	15 (3.5)
Total casos	325	105	430

	<i>BRCA1</i> N (%)	<i>BRCA2</i> N (%)	Total N (%)
Estadi 0	1 (2)	7 (12.5)	8 (7.6)
Estadi I	12 (24.5)	12 (21.4)	24 (22.9)
Estadi II	26 (53.1)	27 (48.2)	53 (50.5)
Estadi III	6 (12.2)	9 (16.1)	15 (14.3)
Estadi IV	4 (8.2)	1 (1.8)	5 (4.8)
Total casos	49	56	105

ANNEX IV. Estudi dels casos amb múltiple neoplàsia del Registre i el resultat genètic

Dels 19 casos registrats amb doble neoplàsia de mama i ovari, un 57,9% eren portadores de mutació patogènica. I dels 6 casos amb neoplàsia bilateral de mama i d'ovari, quatre (66.6%) eren portadores *BRCA1* o *BRCA2*. Donat el baix nombre de casos, no ha estat estudiada la significació estadística.

Les següents taules mostren el resultat de l'estudi genètic en els casos diagnosticats de múltiples neoplàsies de mama i ovari del Registre.

	No informatiu N (%)	Mutació Patogènica N (%)	Significat incert N (%)	Total N (%)
Càncer de mama i ovari	6 (31.6)	11 (57.9)	2 (10.5)	19 (100)
Càncer de mama bilateral i ovari	2 (33.3)	4 (66.6)	0	6 (100)

	<i>BRCA1</i> N (%)	<i>BRCA2</i> N (%)	Total N (%)
Càncer de mama i ovari	6 (54.5)	5 (45.5)	11 (100)
Càncer de mama bilateral i ovari	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (100)

ANNEX V. Estudi de la histologia de les neoplàsies d'ovari segons el resultat de l'estudi genètic i el gen amb mutació patogènica.

Es va comparar els carcinomes serosos-papil·lars front totes les altres histologies agrupades i no es va veure associació amb el resultat genètic ($p=0.794$), tampoc segons el gen mutat ($p=0.262$).

A continuació es mostra una taula detallada de les histologies dels casos de càncer d'ovari i el resultat genètic:

	No informatiu N (%)	<i>BRCA1</i> N (%)	<i>BRCA2</i> N (%)	Significat incert N (%)
Adenocarcinoma serós-papil·lar	14 (53,8)	13 (68,4)	5 (41,7)	2 (66,6)
Adenocarcinoma mal diferenciat	3 (11,5)	3 (15,8)	4 (12,9)	0
Adenocarcinoma endometriode	2 (7,7)	3 (15,8)	1 (8,3)	0
Adenocarcinoma de cèl·lules clares	3 (11,5)	0	0	0
Adenocarcinoma mucinós	1 (3,8)	0	0	0
Carcinoma escamós	1 (3,8)	0	0	0
Tumor cèl·lules granulosa	1 (3,8)	0	0	0
Altres	1 (3,8)	0	2 (16,7)	1 (33,3)
Total	26 (100)	19 (100)	12 (100)	3 (100)

ANNEX VI. Variables analitzades en l'estudi comparatiu de la supervivència global de les dones amb neoplàsia de mama del Registre.

1. Variables genètiques i epidemiològiques de la dona
 - 1.1. Resultat de l'estudi genètic: No informatiu vs. mutació patogènica a *BRCA1/2*
 - 1.2. Gen amb mutació: *BRCA1* vs. *BRCA2*
 - 1.3. Hàbit tabàquic: no fumadora vs. ex-/fumadora habitual
 - 1.4. Hàbit enòlic: no cervesa vs. cervesa habitualment, no vi vs. vi habitualment, no licors destilats vs. destilats habitualment
 - 1.5. Nuliparitat: cap gestació vs. alguna gestació a terme
 - 1.6. Edat de la menarquia (com a variable contínua)

2. Variables clinicopatològiques de la neoplàsia de mama
 - 2.1. Edat al diagnòstic (com a variable contínua)
 - 2.2. Edat al diagnòstic: ≤ 40 vs. 41-50 vs. 51-70 vs. >70 anys
 - 2.3. Estat menstrual al diagnòstic: premenopausa vs. peri-/postmenopausa
 - 2.4. Patró radiològic o mamogràfic del tumor: tumors càlcics vs. no càlcics
 - 2.5. Tipus de cirurgia: mastectomia vs. tumorectomia
 - 2.6. Grau histològic: grau I vs. grau II vs. grau III
 - 2.7. Extens component intraductal acompanyant l'infiltrant: absència vs. presència
 - 2.8. Multifocalitat: absència vs. presència
 - 2.9. Invasió del mugró: absència vs. presència
 - 2.10. Invasió vascular: absència vs. presència
 - 2.11. Invasió limfàtica: absència vs. presència
 - 2.12. Invasió perineural: absència vs. presència
 - 2.13. Afectació ganglionar: absència vs. presència
 - 2.14. Receptors d'estrògens: negatiu vs. positiu
 - 2.15. Receptors de progesterona: negatiu vs. positiu
 - 2.16. Oncogen p53: negatiu vs. positiu

ANNEX VII. Variables analitzades en l'estudi comparatiu de la supervivència global de les dones amb neoplàsia d'ovari del Registre.

Les variables estudiades vers la supervivència global en CO són:

1. Variables genètiques i epidemiològiques de la dona
 - 1.1. Resultat de l'estudi genètic: No informatiu vs. mutació patògena a *BRCA1/2*
 - 1.2. Gen amb mutació: *BRCA1* vs. *BRCA2*
 - 1.3. Hàbit tabàquic: no fumadora vs. ex-/fumadora habitual
 - 1.4. Hàbit enòlic: no cervesa vs. cervesa habitualment, no vi vs. vi habitualment.
 - 1.5. Nuliparitat: cap gestació vs. alguna gestació a terme

2. Variables clinicopatològiques de la neoplàsia d'ovari
 - 2.1. Edat al diagnòstic (com a variable contínua)
 - 2.2. Edat al diagnòstic: ≤ 50 vs. > 50 anys
 - 2.3. Histologia: adenocarcinoma serós-papil·lar vs. altres histologies
 - 2.4. Grau histològic: grau I/II vs. grau III
 - 2.5. Estadiatge: estadis I/II vs. estadis III/IV

DISCUSSIÓ

L'any 1995 s'inicia l'estudi clínic i genètic de la Síndrome del Càncer de Mama i Ovari Hereditaris (CMOH) a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSP) de manera pionera a l'Estat espanyol. S'estableix en el mateix moment el Registre de CMOH, primer recull formal en el nostre entorn amb informació epidemiològica, clínica i genètica de les famílies amb CMOH i els seus membres, i dades clinicopatològiques de les neoplàsies de mama i d'ovari dels familiars afectes.

La present tesi doctoral analitza els primers 10 anys d'estudi genètic i clínic del CMOH a l'HSP a partir de les dades del Registre de CMOH. Durant aquest període s'hi van incloure 357 famílies amb criteris clínics de CMOH, amb un total de 869 individus registrats. L'estudi genètic va identificar una mutació *BRCA1/2* en 83 d'aquestes famílies i s'han destriat els criteris clínics associats a una major probabilitat de trobar una mutació. Es descriuen els aspectes epidemiològics, els factors de risc ambientals, hormonals i reproductius de 532 dones amb neoplàsia de mama. S'examinen les variables clínico-patològiques de 620 neoplàsies de mama femenina, 12 de mama masculina i 64 càncers d'ovari, i la seva associació amb els gens *BRCA1* i *BRCA2*. Finalment, s'analitza la supervivència global de les dones del Registre diagnosticades de càncer de mama o càncer d'ovari amb temps de seguiments de fins a 46 i 33 anys, respectivament, i l'efecte de variables epidemiològiques, genètiques i clíniques sobre la supervivència global d'aquestes dones.

Donat el caràcter pioner del Registre de CMOH a nivell estatal, i que aquesta síndrome està considerada una malaltia rara per la seva baixa freqüència, l'elevat nombre de famílies i casos inclosos en el Registre, la seva antigüetat i el llarg temps de seguiment fan que l'anàlisi d'aquestes dades sigui una contribució rellevant en el coneixement dels múltiples aspectes del procés de consell genètic en la síndrome del CMOH. A més a més, actualment no hi ha, fins el nostre coneixement, cap estudi integral publicat similar al present d'altres programes assistencials de consell genètic en CMOH. Per tant, aquesta tesi doctoral pretén ser una aportació de gran valor per a l'assistència i recerca genètiques i clíniques de les famílies del nostre entorn amb CMOH.

1. LES FAMÍLIES DEL REGISTRE DE CÀNCER DE MAMA I OVARI HEREDITARIS

1.1. Aspectes demogràfics i font de derivació

Gairebé totes les 357 famílies incloses al Registre de CMOH residien a Catalunya, principalment a la província de Barcelona, segons el domicili del cas índex. Tanmateix, el percentatge d'aquests nascuts a Catalunya disminueix. El propòsit de la família va ser, generalment, una dona, d'una edat inferior als 50 anys en el moment del registre. La principal font de derivació de les famílies va ser el Servei d'Oncologia Mèdica de l'HSP.

Més d'un 90% de les famílies residien a Catalunya, principalment a la província de Barcelona, en el moment de la inclusió. No obstant, fins a 21 famílies van acudir a fer consell genètic a l'HSP des d'altres punts de l'Estat espanyol. La implantació de l'estudi dels gens *BRCA* a l'Estat espanyol ha estat gradual i no s'ha generalitzat en tot el territori fins l'any 2007-2008. Per aquest motiu, probablement, aquestes famílies no tenien opció a fer consell i estudi genètics en el seu respectiu lloc de residència i van venir a l'HSP de Barcelona.

Respecte al lloc de naixement, mentre la majoria casos índex de les famílies residien a Catalunya, només un 61% hi havien nascut. La diferència observada entre el lloc de naixement i el de residència podria ser conseqüència del fenomen de la immigració a Catalunya. Com informen els estudis demogràfics, tot el territori català i la ciutat comtal principalment van rebre una onada migratòria a partir dels anys 1950-60. La distribució territorial de les famílies juga un paper important en la difusió intra-familiar de l'existència del risc genètic de càncer, especialment en aquelles famílies amb mutació *BRCA1/2*. La distància podria limitar o desafavorir la transmissió d'informació. Així, familiars llunyans amb risc elevat de CMOH als quals no s'ha informat, i per tant, desconexors del mateix, podrien no seguir les pautes de prevenció i diagnòstic precoç adequades. Conèixer la distribució territorial de la família i identificar aquesta probable limitació és important atès que permetria concebre -conjuntament amb la família- estratègies per facilitar la transmissió de la informació a tots els familiars amb risc.

El 98% dels casos índex de les famílies són dones, així com el 86% dels familiars registrats. Aquest desequilibri de gènere observat és degut a que els tumors a risc en la síndrome del CMOH són fonamentalment femenins. Els pocs familiars masculins inclosos en el Registre

podrien haver acudit a l'estudi genètic com a requisit per a l'estudi de les seves filles, atès que el protocol recomana oferir primer la prova genètica al progenitor de la línia sanguínea afectada per la mutació. En cas que un progenitor resulti no portador de la mutació, els seus descendents queden descartats del risc genètic i no s'estudien, fet que deriva en un estalvi dels recursos del programa. Val a dir, no obstant, que també hi ha un interès individual en els homes en conèixer el seu propi estatus genètic, principalment en famílies amb mutació a *BRCA2*, donat que tenen un major risc de desenvolupar determinats càncers, com el de pròstata i còlon. En aquests casos, reben unes recomanacions de seguiment específiques en funció dels criteris clínics familiars. Per tant, per aquests dos motius, els nostres resultats suggereixen que cal incentivar la participació dels homes en aquelles famílies amb mutació identificada, amb la finalitat de controlar per una banda, els riscos de tots els familiars, homes i dones, i per l'altra, les línies de transmissió de la mutació, aconseguint un assessorament global i complet de la família amb CMOH.

Fins un 78% de les famílies van ser derivades des del propi Servei d'Oncologia Mèdica de l'HSP. Aquest percentatge és elevat i informa d'una baixa utilització del programa per altres centres o especialitats del propi centre. L'associació familiar de CM va ser descrita per primera vegada l'any 1866(6), malgrat això, ha estat un camp força desconegut i poc desenvolupat fins la clonació dels gens *BRCA1* i *BRCA2* els anys 1994 i 1995, respectivament. A nivell estatal, l'estudi dels gens *BRCA1/2* comença el 1995 a l'HSP, i no és fins a finals dels noranta que s'implementa a Reus, l'Hospitalet del Llobregat i Madrid. En quan a la difusió del nostre programa, atès que el consell genètic va començar com un projecte de recerca i tenia recursos limitats, no es van portar a terme, de manera sistemàtica, accions de difusió dirigides a la població o a d'altres especialitats i centres mèdics. Puntualment, l'any 1998 es va organitzar la *Primera Jornada Científica sobre el CMOH* dirigida a professionals de la medicina. Per tant, atesa la baixa difusió del nostre programa i que el CMOH era una matèria poc desenvolupada en aquells anys, és molt probable que hi hagués desconeixement per part de la comunitat sanitària tant de l'existència del risc genètic de CM/CO com del nostre programa. Aquesta suposició explicaria que les famílies amb risc de CMOH no eren reconegudes o no eren derivades des d'altres especialitats mèdiques o des d'altres centres, sent el Servei d'Oncologia del propi centre la principal font de derivació de famílies. Actualment, amb la implantació del consell genètic per tot l'Estat i la gran difusió realitzada conjuntament per totes les unitats, el càncer familiar i hereditari ha esdevingut una matèria coneguda i les famílies són fàcilment reconegudes i derivades a una unitat de càncer familiar per rebre assessorament.

1.2. Estudi dels gens *BRCA1* i *BRCA2*: els criteris clínics de selecció

La taxa global de mutacions patògeniques *BRCA1/2* del Registre és del 23,7%. Tot i les dificultats per a una comparació directa, aquesta taxa dels primers 10 anys del nostre programa és similar a la d'altres estudis de l'entorn, europeus i internacionals. Per comparar diferents estudis s'ha de considerar que la taxa de mutació varia en funció de la sensibilitat de la tècnica d'anàlisi del laboratori i dels criteris de selecció utilitzats per obtenir la població mostra. Així doncs, estudis que presenten criteris metodològics similars als nostres, com la tècnica de laboratori DHPLC i mostres amb famílies amb dos o més casos, obtenen taxes del 26% a l'Estat espanyol(54,117) i Alemania(118), el 24% a Bèlgica(119) i els 31% a Austràlia,(120) valors propers al nostre. Per tant, els nostres resultats suggereixen que els criteris de selecció establerts i les tècniques de laboratori utilitzades en els primers anys de l'estudi genètic i clínic del CMOH a l'HSP han estat els adequats i van tenir una qualitat comparable a la d'altres programes internacionals.

El subgrup de famílies del Registre amb el criteri clínic més estricte (tres o més casos de CM i CO) mostra una taxa de mutació del 44,3%. Aquesta taxa és similar a la reportada per altres estudis que avaluen famílies seleccionades a partir de criteris més restrictius. Kietchle *et al.* informen d'una taxa de mutació del 47,3% en famílies alemanes amb tres o més casos de CM/CO o CM masculí,(121) i Claes *et al.* observen una taxa del 39,6% entre les famílies belgues amb similar criteri.(119) El Registre classifica les famílies amb tres casos de CM/CO tenint en compte conjuntament dos criteris clínics: la presència específica de cada tipus de càncer (CM/CO/CMmasculí), i l'edat al diagnòstic. En les principals guies, es consideren '*famílies d'alt risc*' aquelles que presenten tres o més casos de CM i/o CO, sense diferenciar si hi ha presència o no de CO o CMmasculí ni el requisit de que hi hagi almenys un cas jove (<50 anys). En el nostre Registre, haver classificat en tres grups diferents aquestes '*famílies alt risc*' segons 1) la presència dels dos tipus de càncer, mama i ovari, o 2) només casos de CM, i sobre aquestes últimes, 3) l'existència d'almenys un diagnòstic a l'edat jove, ha permès evidenciar la diferent taxa de mutació, essent en les primeres famílies (mama + ovari) més del doble que en les segones (només mama), i una taxa de zero en les darreres (mama post-menopàusica). Els nostres resultats són de gran valor atès que identifiquen i confirmen no només els indicadors associats amb una major taxa de mutació –nombre de casos, presència de càncer de mama i d'ovari i l'edat jove al diagnòstic- sinó també la combinació entre ells que assegura la millor rendibilitat del test genètic.

Quan considerem el subgrup de famílies del Registre amb només dos casos, les nostres taxes baixen fins el 12% en famílies amb només CM, i 15% en famílies amb un CM i un CO. Aquests resultats són similars al 17,5% de mutacions observat per Claes *et al.* en famílies amb només dos casos de CM/CO.(119) En canvi, el 57% (95% IC, 28.9–82.3) identificat per Díez *et al.* en famílies amb un cas de CM i un de CO és significativament superior.(117) Una explicació per aquest discordant resultat podria ser que les edats al diagnòstic dels tumors fossin diferents entre les mostres. Una altra seria l'existència o no d'un arbre genealògic informatiu, que ve determinat pel número de dones en la família o pel desconeixement absolut de la família per no tenir-hi relació o per ser orfes o adoptats. Així, un cas de CM i un d'ovari en famílies àmplies i informatives sense cap altre cas, baixaria la sospita clínica d'un risc hereditari. En canvi, els mateixos dos casos en famílies petites o desconegudes, on no hi ha més casos perquè no hi ha dones en la família o perquè aquesta és desconeguda, augmenta la sospita clínica del risc hereditari associat a *BRCA*. Per tant, es considera que la incorporació d'altres criteris com l'edat jove dels casos i el fet de ser un arbre genealògic no informatiu, en aquestes famílies amb un CM i un CO, podria augmentar la probabilitat de trobar una mutació.

En cap de les nostres famílies amb només casos de CO (sense casos de CM) es va identificar una mutació a *BRCA1/2*. Aquesta observació està feta sobre una mostra molt petita, insuficient per treure conclusions. Ramus *et al.* van observar una menor taxa de mutació *BRCA1/2* en les famílies amb només casos de CO que en aquelles amb co-presència de CM i CO.(122) Aquests resultats reforcen la importància de la presència de CM en famílies amb CO perquè siguin els *BRCA* els gens implicats, i no altres gens que també predisposen al CO, com són els gens reparadors de la síndrome de Lynch, entre d'altres.

Per concloure, l'anàlisi de les nostres dades demostra que el criteri clínic de selecció de la família està fortament associat amb la probabilitat d'identificar una mutació patogènica als gens *BRCA1/2* ($p < 0.001$). Els resultats obtinguts possibiliten fer una revisió dels criteris de selecció de les famílies dirigida a reduir o eliminar l'estudi genètic d'aquelles famílies amb baixa o nul·la taxa de mutació, com les famílies amb només casos de CM per sobre els 50 anys. La finalitat seria, per una banda, reduir el cost econòmic destinat a estudis genètics i el temps d'entrega de resultats. D'altra banda, s'evitaria l'impacte psicològic associat a l'estudi genètic en aquelles famílies que no hi optin atès que s'ha demostrat l'existència d'ansietat lligada a la prova genètica.(123) A més a més, la comparació dels criteris clínics entre les nostres famílies *BRCA1* i les *BRCA2* informen d'una tendència que coincideix amb dades ja descrites, com una major

participació del gen *BRCA1* en famílies amb presència de CO, o del gen *BRCA2* en famílies amb CM masculí. Aquest resultat suggereix que una prioritització en l'ordre d'anàlisi dels gens *BRCA1/2* al laboratori, podria contribuir a rendibilitzar millor els recursos destinats a estudis genètics, fet especialment important en aquest moments amb reducció pressupostària en l'àmbit sanitari. De totes formes, en un futur proper es preveu la utilització de panells de gens analitzats per NGS (Next Generation Sequencing) on es seqüencien conjuntament un grup de gens en un temps i cost menors.

2. LES DONES AMB CÀNCER DE MAMA DEL REGISTRE

2.1. Variables socio-demogràfiques i d'estil de vida

Gairebé totes les dones amb CM registrades van néixer a l'Estat espanyol, principalment a Catalunya, entre els anys 1951 i 1980. Fins a dos terços d'aquestes van desenvolupar la neoplàsia a una edat jove. El nivell educatiu d'aquestes dones és mig-alt, donat que fins un 60% havien completat estudis secundaris o superiors. Majoritàriament segueixen una dieta del tipus mediterrani amb un consum habitual de verdures, fruites, llegums, carn i peix, i d'oli d'oliva. En relació a altres factors de risc, fins un terç de les dones fumaven o havien estat fumadores habituals en algun moment de la vida, entorn un terç consumia vi quotidianament, tanmateix el consum habitual de cervesa o de begudes alcohòliques destilades va ser inferior. La informació sobre l'etapa adolescent d'aquestes dones mostra que tenien una alçada i pes normals al moment de la menarquia, que seguien una dieta majoritàriament variada, que el consum habitual d'alcohol era inferior al 15% i que practicaven esport unes 3 hores a la setmana.

De les 532 dones amb CM del Registre, fins un 66% van ser diagnosticades abans dels 50 anys, i d'entre aquestes, la meitat fins i tot per sota els 40 anys. L'edat jove al diagnòstic és probablement la característica clínica més constatada en el CM hereditari i, conseqüentment, també s'observa en el nostre Registre. Les dones *BRCA1/2* del nostre Registre tenen una edat al diagnòstic inferior a les dones sense mutació (42.6 anys vs. 48.9, $p < 0.001$). Encara que l'edat mitjana de les dones *BRCA1* (41 anys) és inferior a les dones *BRCA2* (43.7 anys), la diferència no és significativa. L'estudi de l'estat menstrual mostra concordància, amb més dones diagnosticades en la pre- i peri-menopausa entre les *BRCA* que en les dones amb resultat genètic no informatiu (80% vs. 62%, $p < 0.001$). Tampoc s'ha observat diferències significatives en l'estat menstrual al diagnòstic entre les dones *BRCA1* i les *BRCA2*. Les nostres observacions

coincideixen amb altres treballs tant internacionals, en que estudien un gran nombre de portadores *BRCA*, (124) com del nostre entorn. (85)

Un 33% de les dones amb CM del Registre havien completat estudis secundaris i un 30%, estudis universitaris. La distribució del nivell formatiu de les nostres dones és diferent al de la població femenina obtingut de les enquestes poblacionals, amb un 54% d'estudis secundaris i un 18% de dones amb estudis superiors, i és molt superior que el nivell de les dones diagnosticades de CM poblacional, amb un 76% d'estudis primaris completats segons dades de l'Agència de Salut Pública de Barcelona. En referència a aquest aspecte, la diferència podria ser conseqüència de la diferent mitjana d'edat de les dues mostres, atès que l'edat està fortament associada al nivell d'estudis tant en la dona com en l'home. Així, mentre que el CM poblacional es diagnostica a edats superiors a 50-60 anys, la mitjana d'edat de la nostra mostra és inferior a 50 anys. En les darreres dècades, l'educació s'ha estès entre la població femenina i en aquesta direcció, la distribució del nivell educatiu és significativament diferent segons la franja d'edat. (125,126) No obstant, l'elevat percentatge de dones amb estudis superiors de la nostra població en comparació amb tots els grups d'edat de les enquestes a població femenina, fins i tot el grup de 15 a 44 anys, ens condueix a pensar que, a més a més, podria haver un biaix de selecció de la població estudiada. Alguns possibles motius són que aquelles dones amb un nivell acadèmic superior podrien haver acceptat l'estudi genètic de la seva família amb més facilitat, o fins i tot, podrien haver cercat activament l'estudi genètic familiar. El conèixement del nivell d'estudis de la dona és important. Diversos estudis descriuen una major comprensió i una millor capacitat de transmissió de la informació genètica en persones amb un cert nivell de formació. (127–129) Un estudi realitzat amb població de les quatre províncies catalanes, inclosa la del Registre, va observar que tenir un nivell educatiu alt entre les dones portadores *BRCA1/2* augmentava la taxa d'estudis genètics directes entre els seus familiars de manera significativa. (130) En conclusió, conèixer el nivell educatiu de les dones d'alt risc pot dirigir-nos a implementar estratègies orientades a transmetre millor la informació genètica a aquelles amb una menor capacitat de comprensió. Això suposaria una millor entesa i probablement augmentaria la transmissió familiar d'informació, el que repercutiria en un millor assessorament genètic de la família en global.

Les dones amb CM del Registre segueixen majoritàriament una dieta del tipus mediterrani amb un consum habitual de verdures, fruites, llegums, carn i peix, i olis d'origen vegetal, especialment oli d'oliva cru (99.3%). Habitualment beuen més cafè que te (81% versus 37%) i casi la meitat de

les dones prenen sovint refrescos de cola. Els resultats de l'Enquesta sobre els hàbits alimentaris en població catalana (ENCAT) de 10 a 75 anys troba valors similars als nostres en el consum dels principals grups d'aliments.(131) Respecte l'índex de massa corporal (IMC), les dones del Registre tenen un valor de 24.4 de mitjana, considerat un 'pes normal'. Un 20% de les dones tenien sobrepès i només un 10% eren obeses. El percentatge d'obesitat entre les dones catalanes és superior al de les nostres dones. Entre les dones catalanes de més de 45 anys, la proporció d'obesitat és d'un 30%, i en el grup d'edat de 25 a 45 anys, d'un 8% aproximadament. Així, els nostres resultats descriuen una població de dones amb una dieta molt saludable i un pes adequat i per sota de la mitjana de la població catalana. La literatura que relaciona CM i estils de vida és àmplia. L'Agència Internacional per a la Recerca en Càncer (IARC) estima que fins un 25% del CM arreu del món és causa del sobrepès o l'obesitat i d'un estil de vida sedentari. En població d'alt risc per antecedents familiars, diversos estudis avaluen l'efecte de l'alimentació sobre la probabilitat de CM amb resultats controvertits(124,132–134) i actualment es considera una temàtica que precisa de més concreció.

En relació a altres factors de risc, fins un terç de les dones del Registre eren fumadores o exfumadores habituals i un altre terç consumia vi quotidianament. En canvi, el consum habitual de cervesa va ser inferior i el de begudes alcohòliques destilades, molt baix. L'Enquesta de salut a Catalunya (ESCA) entre la població femenina catalana adulta (> 14 anys) mostra uns resultats sobre tabaquisme lleugerament més baixos que els nostres, amb un 23% de dones fumadores. En canvi, informa que fins un 55% aproximadament de dones beu alcohol amb moderació, consum que sembla superior al de la població del Registre, tot i les dificultats de comparació pel disseny de l'enquesta.(125,126) S'ha estudiat l'efecte del tabac i alcohol en població general(135) i població d'alt risc(124,136–138) sense aconseguir una evidència clara i definitiva.

En resum, l'estil de vida respecte els hàbits nutricionals, l'IMC, el tabaquisme i el consum d'alcohol de les dones amb CM del Registre no mostra grans diferències amb la població del nostre entorn. Majoritàriament, segueixen una dieta força saludable i fins i tot mantenen un pes més adequat que la població general, beuen amb moderació i principalment vi en els àpats, tanmateix fumen lleugerament més que les dones del seu entorn.

Sobre l'etapa adolescent de les dones amb CM del Registre, les dades epidemiològiques i d'estil de vida informen d'una alçada de 157 cm i pes de 50 kg mitjans en el moment de la menarquia, d'una dieta majoritàriament variada i d'un consum baix d'alcohol (inferior al 15%). En quan a

l'esport, practicaven una mitjana de 3 hores a la setmana. Aquesta informació només es va recollir en un 25% de les dones, aproximadament, aquelles que van ser entrevistades personalment del 2001 a 2005. L'ENCAT sobre els hàbits alimentaris conclou que hi ha una tendència en la població catalana a la reducció del consum de fruita i hortalisses, de peix i carn, i un increment del consum de brioixeria, derivats làctics, fruita seca i oli d'oliva. Atesa aquesta tendència, i sota la hipòtesi de que els hàbits en l'alimentació, alcohol, tabac i exercici físic durant el desenvolupament mamàri de l'etapa adolescent podrien ser factors de risc o preventius de CM, es va considerar d'interès que el nou Registre recollís aquesta informació. En relació a dita hipòtesi i reforçant-la, un estudi posterior al disseny del Registre suggereix que, durant l'adolescència, la manca d'obesitat i fer exercici físic habitualment estan relacionats amb un retard de l'edat d'aparició de CM en dones amb mutació *BRCA1/2*.⁽¹²⁾ Fins el nostre coneixement, no hi ha altres estudis que avaluin l'efecte de variables de l'adolescència i el risc de CM hereditari. Per aquest motiu, es considera que el Registre conté una informació de gran valor i potencial investigacionals. El descobriment de factors ambientals de l'adolescència lligats a una reducció del risc de CM en aquestes famílies podria suposar una línia de recomanacions a oferir en el consell genètic en la síndrome del CMOH.

2.2. Factors hormonals i reproductius

El conegut efecte d'alguns factors hormonals sobre el risc de CM/CO poblacionals explica la inclusió en el Registre d'una gran quantitat d'informació relacionada amb l'entorn hormonal de les dones amb CM hereditari. L'anàlisi del Registre informa que la majoria de les dones amb CM seguien les revisions rutinàries ginecològiques, van tenir la menàrquia a l'edat mediana de 13 anys, la gran majoria tenia cicles menstruals regulars de 26 a 30 dies de duració i, en aquelles dones amb menopausa natural, l'edat mitjana d'aquesta va ser als 50 anys. Aquests valors coincideixen amb els resultats de les enquestes en població catalana^(125,126,139) i població internacional.⁽¹⁴⁰⁾ Una meta-anàlisi que avalua la relació de la menàrquia i menopausa i el risc de CM en població general troba un increment de risc del 1.05 per cada any de menys en la menàrquia, i un 1.029 per cada any de més de la menopausa.⁽¹⁴⁰⁾ En canvi, la duració i periodicitat dels cicles menstruals no s'han relacionat de manera consistent amb el CM poblacional.⁽¹⁴¹⁾ En població amb alt risc de CM, hi ha resultats controvertits. Mentre algun estudi suggereix que no hi ha associació entre l'edat de la menàrquia i el risc de CM en portadores *BRCA1* i *BRCA2*,⁽¹⁴²⁾ altres treballs observen una protecció de la menàrquia tardana en les portadores.^(124,143) Els resultats de la nostra sèrie demostren uns valors estàndars d'aquestes variables sense cap tret diferencial.

Un 40% de les dones amb CM del Registre van informar d'un avortament, com a mínim, al llarg de la vida, amb una taxa estimada del 36%. La taxa global d'avortament de les dones de 15-44 anys residents a Catalunya és del 14,73%.⁽¹⁴⁴⁾ Internacionalment, s'estima que un de cada cinc embarassos finalitza en un avortament espontani, amb una taxa del 15-20%.⁽¹⁴⁵⁾ Malgrat aquestes dades no són estrictament comparables, la taxa observada d'avortaments entre les dones del Registre sembla ser més elevada. Excepte un treball en que no s'identifica associació entre la població *BRCA* i el nombre d'avortaments,⁽¹⁴⁶⁾ no hem trobat estudis que informin d'una diferent taxa d'avortaments entre població amb CMOH. L'elevat percentatge d'avortaments observat en el Registre podria suggerir que ha augmentat el risc de CM en la nostra sèrie. No obstant, estudis recents no associen l'avortament, ja sigui espontani o induït, i el risc de CM en població general⁽¹⁴⁷⁾ ni en dones *BRCA1/2*.^(148,149) De tota manera, l'elevat nombre d'avortaments entre les dones amb CM del Registre condueix a considerar que seria interessant aprofundir sobre aquesta variable.

Fins un 91% de les dones amb CM del Registre van tenir una gestació a terme, com a mínim, amb una mitjana de 2.3 fills per dona. Hi ha consens científic en l'efecte dels factors reproductius com a modificadors del risc de CM en població general, amb un efecte protector per tenir un fill en edat jove i un efecte de major risc transitori durant els següents anys al naixement d'un fill.^(150,151) D'altra banda, s'ha suggerit que l'efecte d'alguns factors reproductius de les dones amb història familiar de CM són diferents a les dones amb risc poblacional. Així, una edat jove a la primera gestació apareixia com un efecte advers en dones amb antecedents de CM, i no s'observava el paper protector de la paritat múltiple comparada amb la nuliparitat.^(152,153) No obstant, altres estudis obtenen alguns resultats contraposats.⁽¹²⁾ Actualment no hi ha una evidència clara de l'efecte de la paritat en les dones amb antecedents familiars de CM i no es té en compte per al maneig clínic d'aquesta població.

D'entre les dones amb CM del Registre que van tenir descendència, un 75% van fer lactància natural o materna amb una mitjana d'uns cinc mesos. Dades recents sobre la lactància materna en població catalana mostren valors similars als nostres, amb una taxa del 82% al néixer i un 70% que continua lactant als 3 mesos. No obstant, conclouen que aquestes taxes són superiors respecte als anys anteriors, fruit del treball de professionals i de diferent grups de suport a la lactància materna a Catalunya. Considerant que el període de lactància analitzat en la nostra sèrie és anterior a l'actual, es pot deduir que el percentatge de lactància materna entre les dones amb CM del Registre va ser superior al poblacional del període corresponent. Alguns estudis

observen un lleu efecte protector de CM per lactància natural, que és més clar en dones premenopàusiques en el moment de diagnòstic de CM i amb períodes de lactància llargs.(154) No obstant, la lactància materna no ha estat sempre considerada un factor protector del risc de CM una revisió de l'evidència científica troba molta controvèrsia.(155) En població de risc, diversos estudis associen una reducció del risc de CM en dones portadores de *BRCA1* si aquestes han alletat més d'un any, malgrat aquest efecte no es veu en les *BRCA2*.(156,157) Entre els factors reproductius que més fàcilment es podrien modificar a voluntat està la lactància, i per aquest motiu és una variable amb interès clínic. No obstant això, actualment no hi ha prou evidència per recomanar la lactància materna en les dones portadores com a mètode per reduir el risc de CM.

2.3. Tractament farmacològic amb hormones sexuals

Fins un 60% de les dones amb CM van informar que havien prèns anticonceptius orals (ACO) de manera prèvia al diagnòstic amb una mitjana de temps de cinc anys i mig. Aquest resultat, tot i no ser estrictament comparable, sembla superior a l'Enquesta de Salut de 2006 i 2011 en població catalana, amb un 7% de dones entre els 15-44 anys que fan contracepció oral en el moment de l'entrevista. En població general, el tractament amb ACO durant un llarg temps ha estat associat amb un lleu increment de risc de CM durant el seu ús i fins els 10 anys després de finalitzar-lo. Aquesta observació no es va veure influenciada per la presència d'història familiar de CM.(158) En canvi, Grabick *et al.* sí troben fins a tres vegades més risc en dones amb història familiar de CM (sense estudi genètic) i l'ús d'ACO. Aquest increment només es va observar amb ACO produïts prèviament a l'any 1975.(159) L'efecte dels ACO en dones *BRCA1/2* són controvertits. Mentre Narod *et al.* observen un lleu increment del risc de CM en dones *BRCA1* que han prèns ACO i cap associació amb dones *BRCA2*,(160) una meta-anàlisi no troba relació entre els ACO i el risc de CM de dones *BRCA1/2*.(161) A més a més, aquest estudi constata i remarca la prevenció que confereixen els ACO en el càncer d'ovari en dones *BRCA1/2*. Actualment no hi ha prou evidència científica que permeti recomanar, a les dones amb alt risc de CM/CO, abstenir-se d'usar la contracepció oral amb hormones femenines. No obstant, sí es considera que és una variable que mereix un estudi més profund pel suposat elevat percentatge de dones que han fet ús dels ACO de la nostra sèrie.

En el nostre Registre, només un baix percentatge de les dones amb CM havien prèns altres tractaments no contraceptius amb hormones sexuals, probablement per estar contraindicats atès l'antecedent personal de CM. La relació positiva entre el tractament hormonal substitutiu (THS) i el risc de CM va establir-se a finals dels anys 1990. Un estudi col·laboratiu mostrava un augment

del risc de CM en dones amb THS que incrementa proporcionalment amb la duració d'aquest. No obstant, un cop han passat cinc o més anys des de la finalització del tractament, no s'observa una variació del risc de CM ni tan sols relacionat amb els temps de duració.(162) En canvi, no es va observar cap associació en població amb risc familiar de CM.(152)

2.4. Patologia benigna de la mama, bilateralitat i altres neoplàsies

Un 38% de les dones amb CM del Registre havien presentat patologia benigna o premaligna de mama prèviament al diagnòstic del CM sense haver requerit, majoritàriament, un tractament específic. La principal patologia mamària d'aquestes dones va ser una mastopatia fibroquística amb un 58%, seguida de la presència radiològica de fibroadenomes (22%) i microcalcificacions (12%) sense estudi histològic. La presència d'aquest tipus de patologia benigna és igualment habitual entre la població femenina general.(163) Un estudi preliminar de 32 especimens de mastectomia preventiva o biòpsia en dones amb CM del Registre va mostrar que les lesions identificades eren de baix risc, principalment, i que l'anàlisi dels biomarcadors RE, RP, Ki67, p53, HER2-neu i IGF-R1 no tenia un patró d'expressió específic. Aquests resultats no coincideixen amb altres estudis on s'observa un elevat percentatge de lesions d'alt risc en l'estudi anatomopatològic de peces de mastectomia preventiva en dones *BRCA1/2*,(164,165) significativament superior si es comparava amb especimens de dones de la població general.(166)

El Registre recull vuitanta-vuit neoplàsies de mama contralateral, el que indica que com a mínim un 16,5% de les dones amb CM registrades van ser diagnosticades de malaltia bilateral. Aquest percentatge podria estar infraestimat donat que no es descarta l'existència d'altres casos de CM bilateral en les famílies que no hagin estat documentats i, per tant, registrats. L'anàlisi de les nostres dades mostra com un 43.8% de les dones amb CM bilateral i estudi genètic finalitzat eren portadores d'una mutació *BRCA1/2*, en front un 19,5% de mutacions en les dones amb malaltia unilateral. L'elevada taxa de casos bilaterals observada en la nostra sèrie ha estat evidenciada en altres estudis i actualment la presència de casos de CM bilateral es considera un criteri clínic de sospita de la síndrome del CMOH. La freqüència de CM bilateral entre tots els casos de CM es va estimar a principis dels anys 1990 en el 1.4-11%.(167) Aquest estudi ja especificava que, entre els casos bilaterals, hi havia més freqüentment història familiar de CM i edats joves al diagnòstic, el que ha resultat coherent amb el coneixement posterior sobre el CMOH. Estudis més recents han estimat el risc acumulat de neoplàsia de mama contralateral en dones *BRCA1/2* als 25 anys del primer tumor en un 47%,(168) i en dones amb història familiar

de CM no associada als gens *BRCA1/2*, en un 30%, percentatge significativament superior comparat amb el risc poblacional suec del 5%.⁽¹⁶⁹⁾ Així doncs, l'elevat percentatge de casos bilaterals observat entre les dones del Registre està en concordància amb el coneixement actual d'una major taxa de malaltia bilateral quan hi ha presència d'història familiar de CM associada o no als gens *BRCA*, i que aquesta taxa és especialment superior entre les famílies amb mutació *BRCA*.

En quan a la presència de múltiple neoplàsia de mama i ovari, fins a vint-i-cinc dones del Registre van ser diagnosticades de càncer en les dues localitzacions. Entre aquestes, a més a més, sis dones tenien neoplàsia de mama bilateral. De manera similiar que els casos bilaterals, aquests números podrien estar infravalorats atès que no es pot descartar la presència d'altres casos no documentats i per tant, no registrats. Altres neoplàsies diagnosticades entre les dones amb CM del Registre van ser l'endometri, el melanoma maligne i el còlon, entre les principals. Els riscos de CO han estat estimats, aproximadament, en un 27% entre les dones amb mutació *BRCA1* i en un 11% entre les *BRCA2*.^(34,36) L'augment de risc de CO principalment i d'altres tumors com el de pròstata, còlon, melanoma, pàncrees, estómac entre d'altres ha estat àmpliament reportat com tumors associats als gens *BRCA*,^(33,42) i en aquest sentit, els nostres resultats coincideixen amb el coneixement actual. D'altra banda, la presència de casos de càncer d'endometri podria explicar-se per ser un tumor associat al tractament hormonal adjuvant amb antiestrogènics, com el Tamoxifè, entre les dones amb CM hormonodepenent.

3. LES NEOPLÀSIES DE MAMA FEMENINES DEL REGISTRE

El Registre conté dades clínico-patològiques de 620 neoplàsies de mama femenina hereditàries de les quals, 532 són primeres neoplàsies i 88 són tumors de la mama contralateral. Tots els casos són membres de les 357 famílies incloses i han estat diagnosticats entre el 1961 i el 2008, amb la meitat dels casos, en la dècada 1990-2000. Tots els tumors han estat confirmats amb documentació mèdica. L'estudi genètic va provar que fins un 24% de les primeres neoplàsies i un 44% de les contralaterals, estaven associades als gens *BRCA1* o *BRCA2*.

3.1. Cribratge i patrons mamogràfics

Fins un 70% de les dones amb un primer CM del Registre van ser diagnosticades fora de cap programa control rutinari, tot i l'existència d'un entorn familiar d'aquesta neoplàsia. Aquest

percentatge és elevat i actualment no es consideraria acceptable. Probablement, el motiu d'aquesta observació rau en que més de la meitat dels tumors del Registre van ser diagnosticats abans de l'any 2000. En aquest sentit, els nostres resultats demostren com el percentatge de casos diagnosticats dins de protocols de seguiment de CM augmenta de manera significativa al llarg del temps. Aquest increment és gradual i parteix de cap cas diagnòstic per controls rutinaris en els anys 1970s fins un 60% en el període 2000-08. El cribratge poblacional de CM a Catalunya comença l'any 1992 amb un programa pilot i s'expandeix progressivament per tot el territori fins l'any 2002, en que es cobreix el 100% de la població diana catalana. La popularització del cribratge de CM va generalitzar la presa de consciència sobre el risc de CM i la relevància del seu diagnòstic precoç, tant en la comunitat sanitària com entre les pròpies dones. Segurament, aquesta presa de consciència era més important davant la presència d'antecedents familiars de CM. Paral·lelament, la implementació d'unitats per l'estudi del càncer familiar data de finals dels anys 1990 i s'estén en la primera dècada del segle XXI, el que va contribuir a la difusió i concienciació vers el risc familiar de CM i, conseqüentment, a un major control per al diagnòstic precoç de la malaltia especialment en aquestes famílies. Així doncs, els nostres resultats són coherents amb l'entorn històric i assistencial del cribratge poblacional i familiar del CM a Catalunya. Aquest increment de casos diagnosticats gràcies als controls rutinaris podria haver tingut un efecte positiu, conjuntament amb la millora dels tractaments adjuvants, sobre la morbiditat i mortalitat d'aquesta població de dones amb alt risc de CM.

El patró mamogràfic de les neoplàsies del Registre és globalment similar al de la població general, amb gairebé la meitat dels tumors amb patró nodular i una tercera part, amb patró càlcic. No obstant, prenent en consideració només els tumors *BRCA1* del Registre, s'observa un baix percentatge de patrons càlcics en front els tumors *BRCA2* (13% vs. 49%, $p=0.002$) i els no informatius (38%). En concordància als nostres resultats, altres estudis conclouen que els tumors *BRCA1* no tenen les característiques mamogràfiques clàssiques de malignitat,(170,171) mentre els tumors *BRCA2* o no informatius sí són radiològicament similars als poblacionals.(172) La relevància dels nostres resultats rau principalment en la constatació, també en la nostra població, de les diferències mamogràfiques entre els tumors *BRCA1*, *BRCA2* i no informatius. Així, entre les dones amb risc familiar de CM, que és d'aparició en edat jove i per tant en mames sovint denses, seria recomanable la inclusió, en el seguiment, d'altres proves d'imatge que complementin la mamografia, com l'ecografia mamària i la ressonància magnètica. Aquesta recomanació es considera especialment important en aquelles dones amb mutació al gen *BRCA1*.

3.2. Histologia i grau histològic

La histologia més freqüentment observada entre les neoplàsies de mama del Registre és el carcinoma ductal infiltrant (CDI), amb casi tres quartes parts dels tumors, valor similar als casos poblacionals. Entre els carcinomes in situ, el subtipus histològic més freqüent, com a component principal, va ser el comedocarcioma. Els tumors del Registre associats als gens *BRCA1* tenen diferències histològiques significatives amb els tumors *BRCA2* i els no informatius. Específicament, els tumors *BRCA1* presenten una major freqüència d'histologia medul·lar i rarament són carcinomes intraductals o lobel·lar infiltrants. Aquests resultats concorden amb els reportats en diferents sèries.(173–175) Els tumors medul·lars s'associen a una millor prognosi malgrat són d'alt grau,(176) i s'ha postulat que el dens infiltrat limfocitari que presenten podria explicar el bon pronòstic d'aquests tumors.(177)

La meitat dels CM del Registre presentaven un grau histològic II i més d'un terç, un grau III. Els tumors *BRCA1/2* del Registre van mostrar significativament un grau histològic alt davant dels tumors no-*BRCA* (55% vs 32%). En valorar les diferències entre els dos gens, es va observar que el grau III està associat al gen *BRCA1* especialment, amb un 71% dels casos. Els nostres resultats coincideixen amb altres estudis, en que observen que el CM familiar no associat a *BRCA1/2* són carcinomes més diferenciats que els tumors *BRCA1* o *BRCA2*, i constaten que amb els tumors *BRCA1*, les diferències són especialment significatives.(124,178,179)

3.3. Estadiatge

La majoria de les primeres neoplàsies de mama del Registre es van diagnosticar en un estadi II o inferior, només un 3% de tumors van presentar un estadi IV al diagnòstic. Entre les segones neoplàsies, la majoria tenien un estadiatge I o inferior al diagnòstic. Aquestes dades suggereixen que els controls rutinaris sobre la mama contralateral van influir en aquest diagnòstic més precoç. L'anàlisi comparatiu dels tumors *BRCA1/2* del Registre troba que es diagnostiquen més freqüentment en estadis III/IV que els no informatius, significativament, mentre no s'observen diferències entre els casos *BRCA1* i els *BRCA2*. Aquests resultats no coincideix amb un estudi multicèntric amb una mostra important de casos on les dones *BRCA1* no difereixen de les *BRCA2* i les no informatives en quan a l'estadiatge al diagnòstic.(124) Una possible explicació a dita disparitat podria ser la diferent temporalitat en el diagnòstic dels casos. La majoria de casos de la nostra sèrie s'han diagnosticat fora de cap programa de cribratge i prèviament a l'any 2000, mentre que en l'estudi referenciat es pot deduir que els casos han estat diagnosticats

aproximadament a partir del 1995-2000. D'altra banda, el fet que els tumors *BRCA1/2* del Registre són majoritàriament d'alt grau histològic podria explicar que l'estadiatge al diagnòstic fos més avançat que els casos no informatius, especialment davant la circumstància de que no se seguia cap protocol de cribratge de CM en la majoria dels casos.

3.4. Receptors hormonals

Els nostres resultats mostren una clara associació entre l'expressió dels receptors d'estrògens (RE) i el resultat genètic. Els tumors *BRCA1/2* tenen, conjuntament, més freqüència de RE negatius que els no informatius. No obstant, aquesta observació és conseqüència dels tumors *BRCA1* que presenten fins a un 80% de RE negatius i tenen diferències significatives amb els *BRCA2*, que mostren un percentatge d'un 34%, similar als no informatius. Igualment, els receptors de progesterona (RP) són més freqüentment negatius en els tumors *BRCA1* (73%) que en els *BRCA2* (36%). La relació entre els receptors hormonals i els gens *BRCA1/2* ha estat àmpliament reportada i els nostres resultats coincideixen amb els d'altres grups.(124,179,180) S'ha suggerit que aquests resultats podien estar esbiaixats per l'edat jove al diagnòstic que, en general, els CM a edat jove presenten més freqüència de RE negatius. No obstant, Lakhani *et al.* observen que fins un 90% dels tumors *BRCA1* eren RE negatius en front un 35% de tumors joves poblacionals.(181) Actualment, està ben establert que els tumors *BRCA1* es diferencien dels tumors *BRCA2* i no informatius per presentar freqüentment receptors hormonals negatius i s'ha proposat com un criteri anatomopatològic a tenir en compte per a la selecció de persones a fer un estudi dels gens *BRCA1/2*.

3.5. Oncogen *HER2neu*

Un 42% de les primeres neoplàsies de mama i un 70% de les segones mostraven negativitat de l'oncogen *HER2neu*. Els tumors *BRCA1/2* del nostre Registre no tenen diferències significatives en l'expressió d'*HER2neu* amb els tumors familiars no associats a *BRCA*. Els nostres resultats són diferents dels esperats ja que s'estima que entre un 90-95% dels tumors *BRCA1/2* o familiars no-*BRCA* són negatius per a la sobre-expressió d'*HER2neu*. Per explicar aquesta divergència, cal considerar que les tècniques de valoració d'aquest factor han estat revisades i modificades. Les indicacions fetes per la American Society of Clinical Oncology (ASCO) i el Col·legi de Patòlegs Americans(182,183) sostenen que, aquells casos positius amb baixa o moderada sobreexpressió per immunohistoquímica (IHQ) sobre teixit parafinat, han de ser confirmats mitjançant tècniques d'amplificació de DNA com la FISH. Aquesta revisió reverteix un percentatge molt alt de tumors amb lleu o moderada positivitat en negatius per *HER2neu*. Per

tant, en els tumors estudiats només amb IHQ, com és el cas de la majoria dels casos del Registre, el percentatge de positivitat de l'*HER2neu* estaria sobreestimat i podria ser la causa de la discordància dels nostres resultats amb el coneixement actual sobre l'elevada negativitat de l'*HER2neu* en les neoplàsies de mama hereditàries i familiars.

3.6. L'índex de proliferació Ki67 i l'expressió de p53

Un terç dels CM del Registre mostraven sobre-expressió de la p53 i pràcticament la majoria eren positius per a Ki67 amb una mitjana del 20% de cèl·lules positives. Malauradament, només es va registrar els valors del Ki67 i la p53 en un 13% i 9% dels casos, respectivament, donat que són variables que no sempre s'indiquen en els informes clínics, a banda que són factors que no s'han analitzat de manera rutinària en la majoria de serveis de patologia fins els anys 2000. L'índex de proliferació Ki67 es presenta com un factor predictiu de la resposta a tractament adjuvant i factor pronòstic en general en el CM. En població general, valors elevats de Ki67 s'associen a taxes altes de resposta completa patològica.(184) Diversos estudis suggereixen que els tumors *BRCA1* tenen una taxa de Ki67 significativament superior als tumors esporàdics(185) i als tumors *BRCA2* i familiars no-*BRCA*.(186) En quan a la p53, s'ha descrit una sobre-expressió en tumors *BRCA1*.(181,187) Per la poca informació disponible en el nostre Registre, l'associació d'aquestes variables i l'estatus genètic del tumor no ha pogut ser analitzada amb més detall.

4. LES NEOPLÀSIES DE MAMA MASCULINA

El Registre recull informació genètica, clínica i anatomopatològica de fins a 12 neoplàsies de mama masculina. Tots els casos han estat documentats i són membres de les 357 famílies incloses en els primers 10 anys del Registre. Es calcula que el CM masculí compta amb un 0,5-1% de tots els CM i diversos estudis avisen que la seva incidència està augmentant.(188,189) Els dotze CM masculins van ser diagnosticats entre el 1960 i el 2008, força homogèniament, i amb una edat mediana de 59 anys. Un dels onze homes va presentar malaltia bilateral 23 anys més tard del primer diagnòstic. En cinc homes es va identificar una mutació al gen *BRCA2*, tots els portadors tenien malaltia unilateral. L'edat i les mutacions a *BRCA2* són dels principals factors de risc del CM masculí. El risc associat a mutacions al gen *BRCA2* es valora en un 5-10% al llarg de la vida i s'estima que, entre un 4-14% dels homes amb CM, tenen una mutació a *BRCA2*.(37) En un principi, el CM masculí es va considerar un criteri d'alta sospita de CMOH, suficient per indicar l'estudi dels gens *BRCA*. Amb el pas dels anys, s'ha tendit a considerar-lo

com un criteri clínic més, i caldria la presència d'altres casos de CM/CO en la família per al compliment dels criteris per indicar l'estudi genètic.

La histologia predominant de la nostra sèrie va ser el carcinoma ductal infiltrant i els receptors hormonals van ser majoritàriament positius. Aquests resultats coincideixen amb una revisió de 2013 en que observen que la gran majoria dels CM masculins tenen histologia ductal infiltrant i són sensibles a hormones.(37) Tots els casos del Registre amb informació coneguda van presentar un estadi II o inferior al diagnòstic. Aquest resultat sembla més favorable que el descrit per altres estudis, on troben un major percentatge d'estadis avançats en el CM masculí en comparació amb el femení.(190–193)

La gran majoria dels homes del Registre van rebre una mastectomia com a primer tractament i un terç, com a mínim, van fer tractament adjuvant. Tots els homes van quedar lliures de malaltia rere el primer tractament, no obstant, a l'últim control, una quarta part havien mort per progressió de la malaltia. Tot i que no s'ha dut a terme un estudi comparatiu, aquests resultats suggereixen un pitjor pronòstic que els casos de CM femenina del Registre. En aquesta direcció, s'ha demostrat que els homes amb CM associat a *BRCA2* tenien un pitjor pronòstic que els homes amb CM poblacional,(194) el que podria explicar els resultats observats atès que la meitat dels casos de la nostra sèrie estan associats a *BRCA2*.

5. LES NEOPLÀSIES D'OVARI DEL REGISTRE

El Registre conté dades genètiques i clínico-patològiques de 64 neoplàsies d'ovari diagnosticades en les 357 famílies incloses en el Registre. Tots els casos han estat confirmats amb documentació mèdica. La meitat dels càncers d'ovari (CO) van ser diagnosticats entre els anys 1974 i 2008, amb la meitat dels casos en la dècada dels 90. La gran majoria van identificar-se per simptomatologia fora de cap control rutinari de CO. Més de la meitat dels tumors estaven associats als gens *BRCA1/2*, i en el 60% d'aquests, la mutació es localitzava al gen *BRCA1*. Al Regne Unit, s'estima que els gens *BRCA1/2* són responsables de la meitat de les famílies amb presència de CM i CO.(122) En quan a l'estudi de sèries poblacionals, s'ha suggerit que entre un 5.8-13% de tots els CO es deuen a mutacions a *BRCA1/2*.(195,196)

L'edat mitjana al diagnòstic dels casos de CO del Registre és de 51,8 anys (rang 23-76). De totes les variables comparades, l'edat és l'única que ha presentat una distribució significativament diferent segons el resultat genètic. Així, les dones *BRCA1* del nostre Registre han estat diagnosticades de CO a una edat més jove que les dones *BRCA2* (49 anys vs. 59 anys). Els nostres resultats estan en concordància amb altres treballs.(195,196) L'edat jove al diagnòstic en aquestes famílies amb criteris de CMOH, i especialment en famílies *BRCA* positiu, ha determinat que, en totes les guies internacionals, les pautes o recomanacions de control rutinari comencin als 30-35 anys.

L'anàlisi de la nostra sèrie descriu que la histologia predominant és el carcinoma serós papil·lar amb un grau histològic alt. Diversos estudis associen aquest tipus histològic i la pobra diferenciació cel·lular amb el gen *BRCA1*.(195–197) En concordància, les nostres dades mostren un major percentatge de carcinoma serós-papil·lar entre els tumors *BRCA1* (68%) que entre els *BRCA2* (42%) i els no informatius (53%), malgrat no es va observar significació estadística entre els casos *BRCA1* i els *BRCA2*, probablement pel baix número de casos dels subgrups (12 i 19 casos, respectivament). El grau histològic de la nostra sèrie és alt (grau III) en tots els subgrups (77% els casos no informatius i 80% els *BRCA1/2*). Conseqüència d'aquest fet, entre d'altres, més de la meitat dels casos en la nostra sèrie van presentar estadis III i IV de FIGO al diagnòstic. Un estudi multicèntric del 2013 del nostre entorn observa que les dones *BRCA1/2* estan diagnosticades de CO més freqüentment en estadiatges superiors que les dones no informatives.(198) Malgrat en la nostra sèrie es veu una major proporció d'estadis avançats (III i IV) entre les dones *BRCA1/2* que les no-*BRCA* (67% vs. 58%), no es van trobar diferències significatives.

L'explotació de la nostra sèrie de CO ens informa que els tumors apareixen en edats joves i amb unes característiques de mal pronòstic. Actualment, els protocols de cribratge de CO no es consideren un bon mètode de diagnòstic precoç amb un impacte favorable sobre la baixa supervivència associada a aquesta neoplàsia.(199,200) És per això que és recomanable la salpingo-ooforectomia bilateral preventiva en les dones amb risc de CO per mutacions *BRCA1/2*, i es valora en aquelles famílies amb antecedents familiars de CO i resultat genètic no informatiu. Aquelles dones que rebutgen o retrassen fer la cirurgia preventiva, el seguiment recomanat en totes les guies internacionals ha d'incloure una ecografia ginecològica, que pot acompanyar-se de l'anàlisi del marcador CA125 en sang. La periodicitat hauria de ser semestral i és important informar la dona de la baixa garantia del seguiment.

6. SUPERVIVÈNCIA GLOBAL DELS CASOS DE NEOPLÀSIA DEL REGISTRE

6.1. Neoplàsia de mama femenina

La taxa supervivència global de les dones amb CM del Registre a 5 i 10 anys és del 90% i 80%, respectivament. En la nostra sèrie, la supervivència global és de 31.9 anys de mediana, amb un temps de seguiment medià de 12 anys (46 anys en el cas més llarg). Aquest llarg temps de seguiment comporta un dels majors valors del Registre en l'estudi del CMOH en la nostra població i ha permès calcular supervivències globals de fins a 15 i 20 anys, amb valors del 71% i 62%, respectivament. En CM poblacional, dades del nostre entorn informen d'una supervivència relativa a 5 anys del 80.9% en dones diagnosticades durant el període 1995-1999.(5) La mitjana europea per al mateix període va ser del 79%.(201) Cal considerar que la mortalitat per CM està disminuint des de l'any 1991, probablement conseqüència de les millores dels tractaments adjuvants i, amb controvèrsia, de l'efecte dels programes poblacionals de diagnòstic precoç.(202,203). Per tant, els diferents períodes temporals dels estudis suposen una limitació per a la comparació directa dels nostres resultats. No obstant això, fent una valoració aproximativa, els nostres resultats suggereixen una major supervivència entre les dones amb CM del Registre que les dones amb CM poblacional.

Alguns treballs inicials van observar una significativa major supervivència en aquelles dones amb CM i història familiar de la malaltia,(204,205) mentre resultats més recents informen d'un pitjor pronòstic per al CM familiar.(206) En la nostra sèrie, el resultat genètic no es mostra associat a la supervivència global, amb taxes molt similars entre les dones amb CM associat a *BRCA1/2* i les no-*BRCA*. Mentre alguns estudis observen una significativa pitjor supervivència entre les dones *BRCA1*,(207,208) altres obtenen valors similars de la supervivència en portadores *BRCA1* i d'altres dones joves amb CM.(209) Una revisió portada a terme l'any 2000 sobre la supervivència del CM associat a *BRCA1* conclou que, malgrat els tumors *BRCA1* es presenten amb característiques histopatològiques associades a un pitjor pronòstic, els estudis que avaluen la supervivència són controvertits per recomanar tractaments adjuvants més intensius només per l'estatus genètic.(210) Així, actualment no hi ha resultats conclouents en quan a una millor o pitjor supervivència en CM de les dones amb mutació *BRCA* o amb història familiar sense diagnòstic genètic.

D'altra banda, en el nostre Registre, cap de les variables epidemiològiques analitzades mostra un efecte significatiu en la supervivència global de les dones amb CM, amb excepció del consum habitual de cervesa, amb una major supervivència en les dones que en consumeixen habitualment. Una metaanàlisi que revisa l'efecte del consum d'alcohol en la supervivència per CM només identifica onze articles potencialment incluíbles, i observen una millor supervivència en el consum moderat d'alcohol pre-diagnòstic però cap efecte si el consum era post-diagnòstic del CM.(211), Atesa la manca d'evidència en aquest tema, es considera que els resultats obtinguts s'haurien de confirmar amb estudis dissenyats específicament per a aquest objectiu.

Entre les variables clínico-patològiques que van augmentar de manera significativa la supervivència global de les dones amb CM del Registre estan haver fet una cirurgia conservadora com a primer tractament, no tenir afectació ganglionar, el baix grau histològic, la manca de multifocalitat, i l'absència d'invasió a mugró, vascular i limfàtica. Per tant, els nostres resultats estan en concordància amb els factors pronòstic clàssics del CM poblacional(212–214) i en aquest sentit, no sembla que el CM familiar es comporti de manera diferent al CM poblacional en quan als principals factors pronòstics. Altres variables associades a una significativa millor supervivència en les dones del Registre són l'edat jove i la premenopàusia al diagnòstic. En CM poblacional, l'edat jove ha estat considerada un factor clàssic de mal pronòstic malgrat nombrosos estudis mostren resultats controvertits. Suggereixen que aquest pitjor pronòstic podria ser conseqüència de la presència d'altres factors de mal pronòstic associats als tumors de dones joves com són el baix grau de diferenciació tumoral, l'afectació ganglionar i els receptors hormonals negatius, entre d'altres.(215–217) Un treball amb metodologia similar al nostre, que avalua un registre poblacional i un període de temps llarg (29 anys), observa una millor supervivència entre les dones joves amb CM en front les dones amb diagnòstic en la postmenopausa.(218) Aquesta observació estaria en línia amb els nostres resultats, no obstant la població d'estudi no té específicament criteris de CM hereditari i les taxes de supervivència global observades són inferiors a les del nostre Registre.

En conclusió, el llarg temps de seguiment del Registre ha permès observar unes taxes de supervivència global del CM elevades en tots els seus punts de tall, en general superiors als reportats per altres estudis. Aquests bons resultats no estan associats al resultat genètic i són compartits tant per les dones *BRCA1/2* com les dones amb criteris de CM hereditari no associat a *BRCA*. En la nostra sèrie es comparteixen els principals factors pronòstics clàssics del CM de la població general, com l'afectació ganglionar, els tumors pobrament diferenciats i la invasió

vàsculo-limfàtica. En canvi, l'edat jove al diagnòstic confereix una clara major supervivència en la nostra població, mentre no és un factor clar de bon o mal pronòstic en la població general.

6.2. Neoplàsia d'ovari

La taxa de supervivència global de les dones amb CO del Registre a 5 anys del diagnòstic és del 65,8%. La supervivència global mediana de la nostra sèrie és de 11 anys, amb temps de seguiment de 5 anys de mediana i de 34 anys en el cas més llarg. Els resultats de l'EUROCARE-4 i EUROCARE-5 mostren una supervivència relativa (ajustada a l'edat) del 36-37% per CO amb un temps de seguiment similar al nostre, i no veuen que hi hagi una millora de la supervivència amb els anys.(201,219) Als Estats Units, s'estima que la supervivència a 5 anys en el CO ha augmentat amb el temps amb valors del 37% en el període del 1975 al 1977, fins a valors del 46% del 1999 al 2005.(220) Aquestes taxes són notablement inferiors a la supervivència global observada en el nostre Registre. Igualment, altres registres de CO poblacional informen de supervivències a 5 anys inferiors a la nostra, com és el registre australià amb un 36-37%, el canadenc amb un 32-42%, el britànic amb un 32-36% o els nòrdics amb valors entre el 30-43%, aproximadament.(221)

En referència a la supervivència als 10 anys, el nostre Registre mostra una taxa del 52%. Aquest resultat és similar a l'observat per Narod *et al.* en que les dones amb CO que han optat a fer un estudi genètic tenen una supervivència a 10 anys més alta (54.5%) enfront les dones no testades (35.8%).(222) En concordància amb aquesta suggerida superior supervivència entre les dones amb CO hereditari, una revisió que compara la supervivència global dels CO associats a *BRCA1*, *BRCA2* i no *BRCA* observa taxes del 44%, 52% i 36%, respectivament. A més a més, la supervivència és més favorable en els *BRCA1/2* quan s'ajusta per l'any de diagnòstic, i adicionalment per l'estadi, el grau, la histologia i l'edat d'aparició del tumor. Finalment, aquesta revisió conclou que les dones *BRCA2* són les que millor pronòstic tenen de totes.(223) Reforçant aquesta darrera conclusió, l'avaluació d'una sèrie de casos de CO d'estadis III/IV al diagnòstic troba una millor supervivència entre els casos *BRCA2*, específicament.(224) En el nostre Registre, també s'observa una significativa millor supervivència en les dones *BRCA2* davant les dones *BRCA1*. En canvi, no s'han observat diferències significatives entre els CO associats a *BRCA1/2* i els CO sense mutació. A banda del gen alterat, altres variables clinicopatològiques de la nostra sèrie es mostren associades a la supervivència global de les dones amb CO. Els tumors d'ovari de grau histològic III i els estadiatges avançats (III/IV) mostren una menor supervivència, el que coincideix amb els factors de mal pronòstic clàssics.(225) I finalment, l'edat

al diagnòstic mostra una tendència pràcticament significativa amb una major supervivència en els casos més joves.

Per cloure, l'estudi de la supervivència global les dones amb CO del Registre demostra que tenen un bon pronòstic en comparació amb les dades reportades sobre el CO poblacional. En especial, les dones *BRCA2* i aquelles diagnosticades a edat jove (<50 anys) són les que tenen la millor supervivència global. Aquest resultat es considera de gran valor clínic i suggereix que futurs estudis específicament dissenyats avaluin aquesta observació esperançadora de la superior supervivència de les dones amb CO familiar i hereditari.

7. FORTALESES I LIMITACIONS

La present tesi doctoral desenvolupa l'estudi integral del primer Registre sobre la Síndrome de càncer de mama i ovari hereditaris (CMOH) de Catalunya i l'Estat espanyol. L'important nombre de famílies i de casos de neoplàsia de mama i d'ovari inclosos en el Registre i el llarg temps de seguiment comporten una de les principals fortaleSES del present treball. S'ha portat a terme una exhaustiva actualització, revisió i validació de les dades introduïdes en el Registre, el que ha suposat una fase llarga i laboriosa que aporta robustesa als resultats obtinguts. L'anàlisi del Registre és un estudi observacional, descriptiu i longitudinal que ha seguit les indicacions de la Iniciativa STROBE(226,227) per tal de potenciar el seu valor científic i comunicar de manera correcta els plantejaments fets i els resultats trobats. La recollida d'informació és ambiespectiva (retrospectiva i prospectiva) com és habitual en els registres. La majoria de la informació epidemiològica recollida es va obtenir mitjançant una entrevista personal, a partir d'un qüestionari estructurat i específic per a l'estudi. Un important fet a destacar és que tota la informació referent a les neoplàsies ha estat documentada per un informe clínic o anatomopatològic. Per tant, el present treball és una contribució valuosa en el coneixement d'aquesta població específica i poc freqüent com són les famílies amb CMOH. Atès que conté un nombre elevat de famílies i de casos de càncer de mama i d'ovari seguits durant més de 10 anys, posa a l'abast una font d'informació epidemiològica, genètica, clínic i anatomopatològica del nostre àmbit, i es considera un treball bàsic i fonamental per poder orientar i realitzar posteriorment recerca més específica en aquest camp.

En referència a les limitacions, cal considerar que en el Registre, un terç dels casos de CM i un baix nombre de casos de CO s'han registrat a partir d'un informe mèdic o d'anatomia patològica aportat per la família. Per aquest motiu, la informació clínica i anatomopatològica dels tumors depenia del grau de completesa del document, i la informació epidemiològica de l'individu era obtinguda de manera indirecta i podia ser reduïda. No obstant això, la metodologia utilitzada va ser sempre la mateixa per a totes les famílies i casos. Per altra banda, el nombre de dades perdudes és molt raonable en un registre d'aquestes característiques i encara més, amb un volum tant gran de dades incloses, per aquests motius, no es considera que s'hagin vist afectats de manera important els resultats observats.

Altres possibles limitacions podrien ser degudes a biaixos d'informació, com el de record, que és de difícil control. Per minimitzar aquests biaixos, en tots els casos es va garantir una recollida d'informació estandaritzada. Una altra limitació seria l'adaptació de les dades de registres previs al registre actual, procés lògic i habitual quan la recollida d'informació dura tant temps que precisa d'anar-la actualitzant. Malgrat moltes dades epidemiològiques i clinicopatològiques es van mantenir igual, algunes variables no es recollien prèviament i altres es recollien de manera diferent. Aquest impacte es va minimitzar en descartar fer un traspàs automàtic de la informació, optant per introduir manualment i per una única persona totes les variables del registre anterior a l'actual. Especialment en aquelles dades que es recollien de manera diferent i necessitaven una adaptació, aquesta es revisava conjuntament amb l'equip de la Unitat de Consell Genètic. Les famílies incloses en el Registre podrien comportar un biaix de selecció lligat a la predisposició de participació, i com és habitual en qualsevol estudi de famílies, no és possible tenir la informació de tots els seus membres. Per finalitzar, en tot estudi de llarga durada, algunes variables poden haver sofert canvis importants en el temps, el que no invalida els resultats observats tanmateix és un fet a tenir en compte a l'interpretar aquestes variables.

8. PERSPECTIVES FUTURES

Els resultats obtinguts de l'estudi descriptiu del Registre de Càncer de Mama i Ovari Hereditaris el mostren com una eina vàlida i d'utilitat per a l'estudi del CMOH en el nostre entorn. El Registre conté una àmplia varietat de factors epidemiològics recollits de manera molt detallada i un gran nombre de casos, el qual ha continuat ampliant-se fins a l'actualitat dins la pròpia activitat assistencial de la Unitat de Consell Genètic de l'HSP. Un dels principals reptes futurs és impulsar

objectius específics de recerca en relació a l'impacte de diferents variables sobre el risc de CM/CO o d'altres càncers en aquestes dones amb risc hereditari.

Concretament, una línia de recerca d'interès seria l'anàlisi de l'estil de vida durant l'etapa adolescent en relació al risc de càncer en portadores *BRCA*, com ha suggerit algun estudi.(12) Per altra banda, el Registre contempla de forma exhaustiva dades sobre la dosi específica de consum de cada tipus d'aliment, alcohol i tabac. L'efecte d'aquests factors sobre el risc de càncer és un tema controvertit i per tant, estudiar el seu impacte en la nostra població mediterrània amb CMOH podria ser una recerca de gran importància.

En referència a variables relacionades amb l'entorn reproductiu, com el nombre de gestacions, avortaments, l'edat al primer fill, el sexe d'aquests o els mesos de lactància materna, futurs estudis que avaluessin si varien la probabilitat de desenvolupar el CM o CO en aquesta població de risc, proveïrien d'una informació de gran valor clínic. Igualment, conèixer si les clàssiques variables relacionades amb les hormones sexuals, com la menàrquia, menopausa o la presa d'ACOs, tenen impacte sobre el risc o sobre l'edat d'aparició dels tumors de mama o ovari entre les dones *BRCA* són possibles línies d'investigació. Així com saber si totes aquestes variables presenten un efecte independent o multiplicatiu. En el futur, establir perfils epidemiològics que estimessin de manera fiable el grau de predisposició al CM/CO o l'edat al diagnòstic permetria fer un assessorament genètic i un maneig clínic més acurat en aquestes dones d'alt risc.

Un altre aspecte que planteja importants propostes de recerca és l'impacte de variables epidemiològiques o clinicopatològiques sobre la supervivència dels casos de càncer de mama i ovari hereditaris. Els resultats de la present tesi suggereixen l'interès de fer estudis prospectius dissenyats específicament per a aquests objectius. Una evidència científica concloent sobre aquest punt podria modificar pautes de tractament quirúrgic o adjuvant en les dones amb CMOH en la nostra població o podria tenir implicacions en el grau de recomanació, per exemple, dels tractaments preventius com les cirurgies profilàctiques.

El present estudi del Registre de CMOH suposa el punt de partida per a una recerca més específica de l'efecte de factors genètics, hormonals i ambientals relacionats amb l'estil de vida sobre el risc de càncer i l'evolució de la malaltia neoplàstica en població mediterrània amb CMOH.

CONCLUSIONS

1. És el primer estudi integral sobre la Síndrome de càncer de mama i ovari hereditari (CMOH) a Catalunya i a l'Estat espanyol. L'anàlisi dels primers 10 anys del Registre CMOH descriu les característiques epidemiològiques de la població amb CMOH i els aspectes genètics i clínico-patològics de les neoplàsies de mama i d'ovari hereditàries del nostre entorn. El Registre reuneix un important nombre de famílies i d'individus i es presenta com una eina vàlida per a la futura recerca epidemiològica, clínica i genètica d'aquesta síndrome en la nostra població.
2. Les característiques demogràfiques de les famílies amb CMOH no mostren cap tret distintiu en relació a la població general del mateix entorn. La principal font de derivació de les famílies va ser el Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Sant Pau (HSP).
3. La taxa d'identificació de mutacions *BRCA1/2* observada en el Registre és similar a la reportada per altres sèries. Els criteris de selecció de les famílies i les tècniques de laboratori utilitzades ens els primers 10 anys d'estudi clínic i genètic del CMOH a l'HSP han estat adequats.
4. La combinació de dos o més criteris clínics de selecció de les famílies augmenta la probabilitat d'identificar una mutació als gens *BRCA1/2*. La presència de mínim tres casos de càncer de mama, amb almenys un cas diagnosticat a edat jove, i la co-presència dels tots dos tipus de càncer, mama i ovari, o de càncer de mama masculí, es mostren com els principals indicadors per una alta probabilitat d'identificar una mutació *BRCA1/2*.
5. La participació dels homes ha estat baixa i cal incentivar-la especialment en aquelles famílies amb mutació *BRCA1/2*, amb la finalitat de controlar els riscos de tots els familiars -homes i dones- i les línies de transmissió de la mutació.
6. Les dones amb CM del Registre presenten unes característiques socio-demogràfiques i epidemiològiques en l'etapa adolescent i adulta similars a la població general del nostre entorn, amb l'excepció del nivell d'estudis que és superior.

7. Els factors hormonals reproductius de les dones del Registre són similars als de la població general, excepte el percentatge d'avortaments i la lactància materna, que mostren valors superiors als esperats.
8. Les dones amb mutació als gens *BRCA1/2* desenvolupen un CM a una edat més jove que les dones no-*BRCA*. En concret, les dones *BRCA1* són les més joves al diagnòstic.
9. Els tumors de mama *BRCA1/2* del Registre mostren les principals característiques morfològiques i immunohistoquímiques associades a aquests gens. Entre els tumors *BRCA1* predominen els carcinomes ductals infiltrants poc diferenciats i negatius per receptors d'estrògens i progesterona, amb una presència significativament superior de carcinoma medul·lar i inferior de patró mamogràfic càlcic. Els tumors *BRCA2* difereixen dels *BRCA1* principalment en que mostren receptors hormonals positius i un patró radiològic similar als tumors poblacionals.
10. Les dones amb càncer de mama del Registre tenen una supervivència superior a les dones amb CM esporàdic del nostre entorn. No s'han vist diferències entre les dones *BRCA1/2* i les no-*BRCA* del Registre.
11. Les dones amb neoplàsia d'ovari del Registre han estat diagnosticades majoritàriament a una edat jove i fora de cap programa de control rutinari per a aquest tumor. Els CO del Registre presenten principalment un alt grau histològic i han estat diagnosticats amb un estadiatge avançat (III i IV). Les dones amb mutació *BRCA1* són significativament les més joves al diagnòstic i hi predomina la histologia serosa-papilar.
12. Les dones del Registre amb CO tenen una supervivència global superior al CO esporàdic. Les dones *BRCA2* són les que presenten la supervivència global més favorable.
13. Les característiques bàsiques epidemiològiques analitzades no van mostrar-se significativament associades a la supervivència de les dones amb CM o CO.
14. Aquest treball representa un punt de partida per a futures línies d'investigació d'interès per a l'assessorament genètic i maneig clínic de les famílies amb agregació de càncer de mama o ovari hereditari amb o sense mutació *BRCA*.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
2. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):765-81.
4. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):931-91.
5. Izquierdo A, Gispert R, Saladie F, Espinàs JA. [Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localizations, 1985-2019: Breast cancer]. *Med Clínica.* 2008;131 Suppl 1:50-2.
6. Broca, Paul. *Traité des tumeurs. Tome 2.* 1866. Recuperat de: <http://www.patrimoine.edilivre.com/traite-des-tumeurs-par-paul-broca-tome-2-broca-paul-1824-1880-1866-ark-12148-bpt6k61491777.html>
7. Macklin MT. Comparison of the number of breast-cancer deaths observed in relatives of breast-cancer patients, and the number expected on the basis of mortality rates. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22(5):927-51.
8. Lynch HT, Krush AJ, Larsen AL. Heredity and multiple primary malignant neoplasms: six cancer families. *Am J Med Sci.* 1967;254(3):322-9.
9. Lynch HT, Krush AJ, Lemon HM, Kaplan AR, Condit PT, Bottomley RH. Tumor variation in families with breast cancer. *JAMA.* 1972;222(13):1631-5.
10. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA.* 1993;270(13):1563-8.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389-99.
12. King M-C, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-6.
13. Williams WR, Anderson DE. Genetic epidemiology of breast cancer: segregation analysis of 200 Danish pedigrees. *Genet Epidemiol.* 1984;1(1):7-20.
14. Newman B, Austin MA, Lee M, King MC. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(9):3044-8.
15. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990;250(4988):1684-9.
16. 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 BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66-71.
17. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994;265(5181):2088-90.

18. 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(6559):789-92.
19. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;133(4):644-8.
20. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(6):722-31.
21. Smith TM, Lee MK, Szabo CI, Jerome N, McEuen M, Taylor M, et al. Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1. *Genome Res*. 1996;6(11):1029-49.
22. Sarkisian CJ, Master SR, Huber LJ, Ha SI, Chodosh LA. Analysis of Murine Brca2 Reveals Conservation of Protein-Protein Interactions but Differences in Nuclear Localization Signals. *J Biol Chem*. 2001;276(40):37640-8.
23. McAllister KA, Haugen-Strano A, Hagevik S, Brownlee HA, Collins NK, Futreal PA, et al. Characterization of the rat and mouse homologues of the BRCA2 breast cancer susceptibility gene. *Cancer Res*. 1997;57(15):3121-5.
24. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature*. 2000;408(6811):429-32.
25. Welcsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2001;10(7):705-13.
26. Yarden RI, Pardo-Reoyo S, Sgagias M, Cowan KH, Brody LC. BRCA1 regulates the G2/M checkpoint by activating Chk1 kinase upon DNA damage. *Nat Genet*. 2002;30(3):285-9.
27. Knudson AG. Hereditary Predisposition to Cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;833(1):58-67.
28. Osorio A, de la Hoya M, Rodríguez-López R, Martínez-Ramírez A, Cazorla A, Granizo JJ, et al. Loss of heterozygosity analysis at the BRCA loci in tumor samples from patients with familial breast cancer. *Int J Cancer*. 2002;99(2):305-9.
29. Hanby AM, Kelsell DP, Potts HW, Gillett CE, Bishop DT, Spurr NK, et al. Association between loss of heterozygosity of BRCA1 and BRCA2 and morphological attributes of sporadic breast cancer. *Int J Cancer*. 2000;88(2):204-8.
30. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):676-89.
31. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1995;56(1):265-71.
32. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2417-25.
33. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(15):1310-6.
34. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117-30.

35. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):105(11):812-22
36. Milne RL, Osorio A, Cajal TRY, Vega A, Llorca G, de la Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2861-9.
37. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1434-43.
38. Easton DF, Steele L, Fields P, Ormiston W, Averill D, Daly PA, et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet.* 1997;61(1):120-8.
39. Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet.* 2001;68(2):410-9.
40. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):313-9.
41. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1480-90.
42. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1358-65.
43. Van Asperen CJ, Brohet R, Meijers-Heijboer E, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen H, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet.* 2005;42(9):711-9.
44. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(11):943-9.
45. Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol.* 2000;18(2):173-90.
46. Wang F, Fang Q, Ge Z, Yu N, Xu S, Fan X. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review. *Mol Biol Rep.* 2012;39(3):2109-18.
47. Hartge P, Struwing JP, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA. The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 1999;64(4):963-70.
48. Neuhausen SL, Ostrander EA. Mutation testing of early-onset breast cancer genes BRCA1 and BRCA2. *Genet Test.* 1997;1(2):75-83.
49. Offit K, Gilewski T, McGuire P, Schluger A, Hampel H, Brown K, et al. Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet.* 1996;347(9016):1643-5.
50. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavitigian SV, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet.* 1996;13(1):117-9.

51. Donenberg T, Lunn J, Curling D, Turnquest T, Krill-Jackson E, Royer R, et al. A high prevalence of BRCA1 mutations among breast cancer patients from the Bahamas. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):591-6.
52. Osorio A, Robledo M, Albertos J, Díez O, Alonso C, Baiget M, et al. Molecular analysis of the six most recurrent mutations in the BRCA1 gene in 87 Spanish breast/ovarian cancer families. *Cancer Lett.* 1998;123(2):153-8.
53. Llorc G, Muñoz CY, Tuser MP, Guillermo IB, Lluch JRG, Bale AE, et al. Low frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain. *Hum Mutat.* 2002;19(3):307.
54. Vega A, Torres M, Martínez JI, Ruiz-Ponte C, Barros F, Carracedo A. Analysis of BRCA1 and BRCA2 in breast and breast/ovarian cancer families shows population substructure in the Iberian peninsula. *Ann Hum Genet.* 2002;66(1):29-36.
55. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2339-47.
56. Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, Dreyfus MG, Fraumeni JF Jr, Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 1991;51(22):6094-7.
57. Eng C. Genetics of Cowden syndrome: through the looking glass of oncology. *Int J Oncol.* 1998;12(3):701.
58. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature.* 1998;391(6663):184-7.
59. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet.* 1998;18(1):38-43.
60. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med.* 1998;128(11):896-9.
61. Savitsky K, Sfez S, Tagle DA, Ziv Y, Sartiel A, Collins FS, et al. The complete sequence of the coding region of the ATM gene reveals similarity to cell cycle regulators in different species. *Hum Mol Genet.* 1995;4(11):2025-32.
62. Swift M, Chase CL, Morrell D. Cancer predisposition of ataxia-telangiectasia heterozygotes. *Cancer Genet Cytogenet.* 1990;46(1):21-7.
63. Thompson D, Antoniou AC, Jenkins M, Marsh A, Chen X, Wayne T, et al. Two ATM variants and breast cancer risk. *Hum Mutat.* 2005;25(6):594-5.
64. Lalloo F, Evans DG. Familial Breast Cancer. *Clin Genet.* 2012;82(2):105-14.
65. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999;286(5449):2528-31.
66. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet.* 2002;31(1):55-9.
67. Osorio A, Rodríguez-López R, Díez O, de la Hoya M, Ignacio Martínez J, Vega A, et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer.* 2004;108(1):54-6.

68. Martínez-Bouzas C, Beristain E, Guerra I, Gorostiaga J, Mendizabal J-L, De-Pablo J-L, et al. CHEK2 1100delC is present in familial breast cancer cases of the Basque Country. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103(1):111-3.
69. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2008;40(1):17-22.
70. Peto J. Breast cancer susceptibility-A new look at an old model. *Cancer Cell.* 2002;1(5):411-2.
71. Pharoah PDP, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet.* 2002;31(1):33-6.
72. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PDP, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature.* 2007;447(7148):1087-93.
73. Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, Healey S, Pooley KA, Schmutzler RK, et al. Common Breast Cancer-Predisposition Alleles Are Associated with Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Am J Hum Genet.* 2008;82(4):937-48.
74. Wang X, Pankratz VS, Fredericksen Z, Tarrell R, Karaus M, McGuffog L, et al. Common variants associated with breast cancer in genome-wide association studies are modifiers of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet.* 2010;19(14):2886-97.
75. Ghossaini M, Pharoah PDP. Polygenic susceptibility to breast cancer: current state-of-the-art. *Future Oncol Lond Engl.* 2009;5(5):689-701.
76. American Society of Human Genetics. Genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1975;27(2):240-2.
77. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2397-406.
78. OncoGuia del consell i assessorament genètics en càncer hereditari. [Internet]. Recuperat de: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/og0601ca.pdf>
79. 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(24):1879-86.
80. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 1991;48(2):232-42.
81. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;336(20):1409-15.
82. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(3):227-38.
83. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1998;62(1):145-58.

84. Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(8):1580-90.
85. De la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: Implications for genetic testing. *Int J Cancer*. 2002;97(4):466-71.
86. 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(11):2701-12.
87. De la Hoya M, Díez O, Pérez-Segura P, Godino J, Fernández JM, Sanz J, et al. Pre-test prediction models of BRCA1 or BRCA2 mutation in breast/ovarian families attending familial cancer clinics. *J Med Genet*. 2003;40(7):503-10.
88. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2010;8(5):562-94.
89. Tonin P, Weber B, Offit K, Couch F, Rebbeck TR, Neuhausen S, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med*. 1996;2(11):1179-83.
90. Smith A, Moran A, Boyd MC, Bulman M, Shenton A, Smith L, et al. Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet*. 2007;44(1):10-5.
91. Gronwald J, Cybulski C, Lubinski J, Narod SA. Phenocopies in breast cancer 1 (BRCA1) families: implications for genetic counselling. *J Med Genet*. 2007;44(4):e76.
92. Rowan E, Poll A, Narod SA. A prospective study of breast cancer risk in relatives of BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2007;44(8):e89.
93. Domchek SM, Gaudet MM, Stopfer JE, Fleischaut MH, Powers J, Kauff N, et al. Breast cancer risks in individuals testing negative for a known family mutation in BRCA1 or BRCA2. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(2):409-14.
94. Korde LA, Mueller CM, Loud JT, Struewing JP, Nichols K, Greene MH, et al. No evidence of excess breast cancer risk among mutation-negative women from BRCA mutation-positive families. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):169-73.
95. Kurian AW, Gong GD, John EM, Johnston DA, Felberg A, West DW, et al. Breast Cancer Risk for Noncarriers of Family-Specific BRCA1 and BRCA2 Mutations: Findings From the Breast Cancer Family Registry. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4505-9.
96. Evans DG, Howell A. Breast Cancer Risk for Noncarriers of Family-Specific BRCA1 and BRCA2 Mutations: More Trouble With Phenocopies. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1142-3.
97. Leegte B, van der Hout AH, Deffenbaugh AM, Bakker MK, Mulder IM, ten Berge A, et al. Phenotypic expression of double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 germline mutations. *J Med Genet*. 2005;42(3):e20.
98. Vink GR, van Asperen CJ, Devilee P, Breuning MH, Bakker E. Unclassified variants in disease-causing genes: nonuniformity of genetic testing and counselling, a proposal for guidelines. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(5):525-7.
99. Goldgar DE, Easton DF, Deffenbaugh AM, Monteiro ANA, Tavtigian SV, Couch FJ. Integrated evaluation of DNA sequence variants of unknown clinical significance: application to BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):535-44.

100. Radice P, De Summa S, Caleca L, Tommasi S. Unclassified variants in BRCA genes: guidelines for interpretation. *Ann Oncol.* 2011;22(suppl 1):i18-i23.
101. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* 2008;29(11):1282-91.
102. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA.* 1997;277(12):997-1003.
103. Vasen HFA, Haites NE, Evans DGR, Steel CM, Møller P, Hodgson S, et al. Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer: a survey among 16 European family cancer clinics. *Eur J Cancer.* 1998;34(12):1922-6.
104. Komenaka IK, Ditkoff B-A, Joseph K-A, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer.* 2004;100(10):2079-83.
105. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JHCL, et al. Magnetic Resonance Imaging and Mammography in Women With a Hereditary Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(14):1095-102.
106. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004;292(11):1317-25.
107. Leach MO, Boggis CRM, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DGR, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet.* 2005;365(9473):1769-78.
108. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8469-76.
109. Riedl CC, Ponhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Breast Improves Detection of Invasive Cancer, Preinvasive Cancer, and Premalignant Lesions during Surveillance of Women at High Risk for Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):6144-52.
110. Lee JS, John EM, McGuire V, Felberg A, Ostrow KL, DiCioccio RA, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without BRCA mutations. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2006;15(2):359-63.
111. Eerola H, Pukkala E, Pyrhönen S, Blomqvist C, Sankila R, Nevanlinna H. Risk of cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-positive and -negative breast cancer families (Finland). *Cancer Causes Control.* 2001;12(8):739-46.
112. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-7.
113. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat.* 2005;25(5):415-22.

114. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(12):e57.
115. TERM-CAT - Neoloteca [Internet]. Recuperat de: <http://www.termcat.cat/ca/Neoloteca>
116. Sobin LH, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition.* 6th Edition. Wiley-Blackwell; 2002. 264 p.
117. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis J, Ignacio, Hoya M de la, et al. Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: A high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat.* 2003;22(4):301 - 312.
118. Meyer P, Voigtlaender T, Bartram CR, Klaes R. Twenty-three novel *BRCA1* and *BRCA2* sequence alterations in breast and/or ovarian cancer families in Southern Germany. *Hum Mutat.* 2003;22(3):259.
119. Claes K, Poppe B, Coene I, Paepe AD, Messiaen L. *BRCA1* and *BRCA2* germline mutation spectrum and frequencies in Belgian breast/ovarian cancer families. *Br J Cancer.* 2004;90(6):1244-51.
120. Mann GJ, Thorne H, Balleine RL, Butow PN, Clarke CL, Edkins E, et al. Analysis of cancer risk and *BRCA1* and *BRCA2* mutation prevalence in the kConFab familial breast cancer resource. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):R12.
121. Kiechle M, Gross E, Schwarz-Boeger U, Pfisterer J, Jonat W, Gerber WD, et al. Ten novel *BRCA1* and *BRCA2* mutations in breast and/or ovarian cancer families from northern Germany. *Hum Mutat.* 2000;16(6):529-30.
122. Ramus SJ, Harrington PA, Pye C, DiCioccio RA, Cox MJ, Garlinghouse-Jones K, et al. Contribution of *BRCA1* and *BRCA2* mutations to inherited ovarian cancer. *Hum Mutat.* 2007;28(12):1207-15.
123. Pasacreta JV. Psychosocial issues associated with genetic testing for breast and ovarian cancer risk: an integrative review. *Cancer Invest.* 2003;21(4):588-623.
124. Moorman PG, Iversen ES, Marcom PK, Marks JR, Wang F, Lee E, et al. Evaluation of Established Breast Cancer Risk Factors as Modifiers of *BRCA1* or *BRCA2*: A Multi-Center Case-Only Analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(2):441-51.
125. Informe Enquesta de Salut a Catalunya 2006 [Internet]. Recuperat de: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Indicadors%20de%20salut/Enquestes/03_enquesta_salut_2006/documents/resultats_mes15anys.pdf
126. Informe Enquesta de Salut a Catalunya 2011 [Internet]. Recuperat de: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Estadistiques%20sanitari es/Enquestes/02_enquesta_catalunya_continua/Documents/informeesca2011.pdf
127. Molster C, Charles T, Samanek A, O'Leary P. Australian study on public knowledge of human genetics and health. *Public Health Genomics.* 2009;12(2):84-91.
128. Henneman L, Timmermans DRM, van der Wal G. Public experiences, knowledge and expectations about medical genetics and the use of genetic information. *Community Genet.* 2004;7(1):33-43.

129. Morren M, Rijken M, Baanders AN, Bensing J. Perceived genetic knowledge, attitudes towards genetic testing, and the relationship between these among patients with a chronic disease. *Patient Educ Couns*. 2007;65(2):197-204.
130. Sanz J, Ramón y Cajal T, Torres A, Darder E, Gadea N, Velasco A, et al. Uptake of predictive testing among relatives of BRCA1 and BRCA2 families: a multicenter study in northeastern Spain. *Fam Cancer*. 2010;9(3):297-304.
131. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana 2002-2003 - Catalunya.pdf [Internet]. Recuperat de: http://www.aesan.mspsi.gob.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/Cataluna.pdf
132. Ghadirian P, Narod S, Fafard E, Costa M, Robidoux A, Nkondjock A. Breast cancer risk in relation to the joint effect of BRCA mutations and diet diversity. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):417-22.
133. Kotsopoulos J, Narod SA. Brief Report: Towards a dietary prevention of hereditary breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2005;16(2):125-38.
134. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98(3):285-94.
135. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-45.
136. Dennis J, Ghadirian P, Little J, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, et al. Alcohol consumption and the risk of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Edinb Scotl*. 2010;19(6):479-83.
137. Dennis J, Krewski D, Côté F-S, Fafard E, Little J, Ghadirian P. Breast Cancer Risk in Relation to Alcohol Consumption and BRCA Gene Mutations - A Case-Only Study of Gene-Environment Interaction. *Breast J*. 2011;17(5):477-84.
138. McGuire V, John EM, Felberg A, Haile RW, Boyd NF, Thomas DC, et al. No Increased Risk of Breast Cancer Associated with Alcohol Consumption among Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations Ages <50 Years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(8):1565-7.
139. Informe Salut en Xifres 2007 [Internet]. Recuperat de: <http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Indicadors%20de%20salut/Indicadors%20generals/Salut%20en%20xifres/documents/salutxifres2007.pdf>
140. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-51.
141. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2001;2(3):133-40.
142. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, et al. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2007;16(4):740-6.
143. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(2):105-9.

144. Els avortaments a Catalunya baixen gairebé un 7% en un any - Sala de premsa. Generalitat de Catalunya [Internet]. Recuperat de: http://premsa.gencat.cat/pres_fsyp/AppJava/notapremsavw/detall.do?id=126568&idioma=0&departament=9&canal=10
145. Miscarriage: MedlinePlus Medical Encyclopedia [Internet]. Recuperat de: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001488.htm>
146. Rashid MU, Torres D, Rasheed F, Sultan F, Shakoori AR, Amin A, et al. No association of miscarriage and BRCA carrier status in Pakistani breast/ovarian cancer patients with a history of parental consanguinity. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):211-3.
147. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83?000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet.* 2004;363(9414):1007-16.
148. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet.* 1999;354(9193):1846-50.
149. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):535-44.
150. National Cancer Institute. Summary report: early reproductive events and breast cancer workshop. *Issues Law Med.* 2005;21(2):161-5.
151. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer.* 2005;92(1):167-75.
152. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk Factors for Breast Cancer According to Family History of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(6):365-71.
153. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2005;117(6):988-91.
154. Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N, Ayzac L, Thalabard JC. Breastfeeding and risk of breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Hum Reprod Update.* 2000;6(4):374-86.
155. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of Breast-Feeding in Relation to Breast Cancer Risk: a Review of the Epidemiologic Literature. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(4):302-12.
156. Jernström 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(14):1094-8.
157. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R42.
158. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological

- studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1996;347(9017):1713-27.
159. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*. 2000;284(14):1791-8.
160. Narod SA, Dubé M-P, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(23):1773-9.
161. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2275-84.
162. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 075 women with breast cancer and 108 011 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
163. REV. MED. ENERO 2009.indd - 10BENIGNAMAMA-10.pdf [Internet]. Recuperat de: http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2009/1%20Genero/10BENIGNAMAMA-10.pdf
164. Hoogerbrugge N, Bult P, Widt-Levert LM de, Beex LV, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, et al. High Prevalence of Premalignant Lesions in Prophylactically Removed Breasts From Women at Hereditary Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):41-5.
165. Isern AE, Loman N, Malina J, Olsson H, Ringberg A. Histopathological findings and follow-up after prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(10):1148-54.
166. 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(7):1601-8.
167. Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P, Gogas H. Bilateral breast cancer. *Am Surg*. 1993;59(11):733-5.
168. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5887-92.
169. Shahedi K, Emanuelsson M, Wiklund F, Gronberg H. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1237-42.
170. Kaas R, Kroger R, Peterse JL, Hart AAM, Muller SH. The correlation of mammographic- and histologic patterns of breast cancers in BRCA1 gene mutation carriers, compared to age-matched sporadic controls. *Eur Radiol*. 2006;16(12):2842-8.
171. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn I-M, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer*. 2002;102(1):91-5.
172. Schradang S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology*. 2008;246(1):58-70.

173. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*. 1997;349(9064):1505-10.
174. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, Vijver MJ van de, et al. Multifactorial Analysis of Differences Between Sporadic Breast Cancers and Cancers Involving BRCA1 and BRCA2 Mutations. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(15):1138-45.
175. Eisinger F, Noguès C, Birnbaum D, Jacquemier J, Sobol H. BRCA1 and medullary breast cancer. *JAMA*. 1998;280(14):1227-8.
176. Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, Coates AS, Viale G, Öhlschlegel C, et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2843-51.
177. Rapin V, Contesso G, Mouriessse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer*. 1988;61(12):2503-10.
178. Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J, Sloane JP, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res*. 2000;6(3):782-9.
179. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):R93-R100.
180. Honrado E, Benítez J, Palacios J. Histopathology of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(1):27-39.
181. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2310-8.
182. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;25(1):118-45.
183. Sauter G, Lee J, Bartlett JMS, Slamon DJ, Press MF. Guidelines for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing: Biologic and Methodologic Considerations. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1323-33.
184. Fasching PA, Heusinger K, Haeblerle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011;11:486.
185. Hassanein M, Huiart L, Bourdon V, Rabayrol L, Geneix J, Noguès C, et al. Prediction of BRCA1 Germ-Line Mutation Status in Patients with Breast Cancer Using Histoprognosis Grade, MS110, Lys27H3, Vimentin, and Ki67. *Pathobiology*. 2013;80(5):219-27.
186. Honrado E, Osorio A, Palacios J, Benítez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. *Oncogene*. 2006;25(43):5837-45.
187. Crook T, Brooks LA, Crossland S. p53 mutation with frequent novel codons but not a mutator phenotype in BRCA1- and BRCA2-associated breast tumours. *Oncogene*. 1998;17:1681-89

188. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):429-30.
189. White J, Kearins O, Dodwell D, Horgan K, Hanby AM, Speirs V. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res.* 2011;13(5):219.
190. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males. *Cancer.* 1998;83(3):498-509.
191. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Seelam S, Kimbuende E, Margenthaler JA. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared to female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(7):1837-44.
192. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh A-R, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population. *Cancer.* 2007;109(8):1471-7.
193. Rudan I, Rudan N, Basić N, Basić V, Rudan D. Differences between male and female breast cancer. II. Clinicopathologic features. *Acta Medica Croatia Casopis Hrvatske Akad Med Znan.* 1997;51(3):129-33.
194. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, Mackiewicz A. BRCA2 Mutations and Androgen Receptor Expression as Independent Predictors of Outcome of Male Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9(12):4452-9.
195. Soegaard M, Kjaer SK, Cox M, Wozniak E, Høgdall E, Høgdall C, et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark. *Clin Cancer Res.* 2008;14(12):3761-7.
196. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):353-7.
197. Stavropoulou AV, Fostira F, Pertesi M, Tsitlaidou M, Voutsinas GE, Triantafyllidou O, et al. Prevalence of BRCA1 Mutations in Familial and Sporadic Greek Ovarian Cancer Cases. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e58182.
198. Muñoz-Repeto I, García MJ, Kamieniak M, Ramón Y Cajal T, Domingo S, Cazorla A, et al. Phenotypic characterization of hereditary epithelial ovarian cancer based on a tissue microarray study. *Histol Histopathol.* 2013;28(1):133-44.
199. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The prostate, lung, colorectal and ovarian (plco) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295-303.
200. Bast RC Jr, Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, Ozols R, et al. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible? *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer.* 2007;174:91-100.
201. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Lasota MB, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007;8(9):773-83.
202. Gøtzsche PC. Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. *Dan Med Bull.* 2011;58(3):A4246.
203. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007;8(9):784-96.

204. Mohammed SN, Smith P, Hodgson SV, Fentiman IS, Miles DW, Barnes DM, et al. Family history and survival in premenopausal breast cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(12):2252-6.
205. Malone KE, Daling JR, Weiss NS, McKnight B, White E, Voigt LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer*. 1996;78(7):1417-25.
206. Shao Z-M. Influence of a family history of breast and/or ovarian cancer on breast cancer outcomes. *Exp Ther Med*. 2011;2:917-23
207. Moller P, Evans DG, Reis MM, Gregory H, Anderson E, Maehle L, et al. Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status. *Int J Cancer*. 2007;121(5):1017-20.
208. Møller 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(6):555-9.
209. Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Górski B, Domagała P, Cybulski C, et al. Ten-Year Survival in Patients With BRCA1-Negative and BRCA1-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3191-6.
210. Robson M. Are BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers different? Prognosis of BRCA1-associated breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(21 Suppl):113S-8S.
211. Ali AMG, Schmidt MK, Bolla M, Wang Q, Gago-Dominguez M, Esteban Castelao J, et al. Alcohol Consumption and Survival after a Breast Cancer Diagnosis: A Literature-based Meta-analysis and Collaborative Analysis of Data for 29,239 Cases. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014; Published Online First March 17, 2014; doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0901
212. Merkel DE, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1989;3(4):641-52.
213. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol*. 1989;5(2):102-10.
214. Sunderland MC, McGuire WL. Prognostic indicators in invasive breast cancer. *Surg Clin North Am*. 1990;70(5):989-1004.
215. Holmberg L, Lindgren A, Nordén T, Adami HO, Bergström R. Age as a determinant of axillary node involvement in invasive breast cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1992;31(5):533-8.
216. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010;23 Suppl 2:S60-64.
217. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
218. Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, Sankila R, Wang H, Lee J, et al. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. *Int J Cancer*. 2004;108(5):761-5.
219. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34.

-
220. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
221. Coleman M, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet.* 2011;377(9760):127-38.
222. Narod SA, Moody JRK, Rosen B, Fan I, Risch A, Sun P, et al. Estimating survival rates after ovarian cancer among women tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Genet.* 2013;83(3):232-7.
223. Bolton KL C-TG. Association between brca1 and brca2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* 2012;307(4):382-9.
224. Hyman DM, Zhou Q, Iasonos A, Grisham RN, Arnold AG, Phillips MF, et al. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer. *Cancer.* 2012;118(15):3703-9.
225. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 2000;19(1):3-10.
226. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10):e297.
227. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-7.

ÍNDIX DE FIGURES I TAULES

Figura I Seqüències repetides en els gens *BRCA1* i *BRCA2*. (A) Estructura genòmica del gen *BRCA1*. (B) Distribució dels elements repetits en el gen *BRCA1*. (C) Estructura genòmica del gen *BRCA2*. (D) Distribució dels elements repetits en el gen *BRCA2*. (Tret de Wesch i King, 2001) 27

Figura II Estructura de la proteïna *BRCA1* i llocs d'unió a altres proteïnes. (Adaptat de Yoshida i Miki, 2004) 27

Figura III Estructura de la proteïna *BRCA2* i llocs d'unió d'altres proteïnes. (Adaptat de Yoshida i Miki, 2004) 28

Figura IV Funcions de la proteïna *BRCA1* en resposta a dany al DNA. (Adaptat de Welsch i King, 2001)..... 29

Figura V Gens de susceptibilitat al càncer de mama..... 32

Figura 1 Nombre de famílies incloses per any 73

Figura 2 Lloc de naixement del propòsitus de la família 79

Figura 3 Any de naixement del propòsitus de la família 79

Figura 4 Lloc de naixement de les dones amb càncer de mama del Registre 82

Figura 5 Any de naixement de les dones amb càncer de mama del Registre..... 82

Figura 6 Edat de la menarquia de les dones amb càncer de mama del Registre 86

Figura 7 Any de diagnòstic de les 1es. neoplàsies de mama 92

Figura 8 Any de diagnòstic de les 2es. neoplàsies de mama 92

Figura 9 Temps de seguiment de les primeres (esquerra) i segones (dreta) neoplàsies de mama 95

Figura 10 Edat al diagnòstic de les 1es. neoplàsies de mama 96

Figura 11 Edat al diagnòstic de les 2es. neoplàsies de mama 96

Figura 12 Diferència d'edat al diagnòstic de les neoplàsies contralaterals de mama 97

Figura 13 Evolució del mètode de diagnòstic de les neoplàsies de mama 99

Figura 14 Localització de la primeres (esquerra) i segones (dreta) neoplàsies de mama 100

Figura 15 Mida de la primeres (esquerra) i segones (dreta) neoplàsies de mama .. 101

Figura 16 Percentatge de cèl·lules positives per Ki-67 de les 1es. neoplàsies de mama 104

Figura 17 Percentatge de cèl·lules positives per Ki-67 de les 2es. neoplàsies de mama 105

Figura 18 Edat al diagnòstic de les neoplàsies de mama masculina 107

Figura 19 Mida de les neoplàsies de mama masculina 108

Figura 20 Any al diagnòstic de les neoplàsies d'ovari 111

Figura 21 Edat al diagnòstic de les neoplàsies d'ovari..... 113

Figura 22 Supervivència global de les dones amb neoplàsia de mama del Registre. 124

Figura 23 Supervivència global de CM segons el resultat de l'estudi genètic. 128

Figura 24 Supervivència global de CM segons el gen mutat. 128

Figura 25 Supervivència global de CM segons l'hàbit tabàquic. 128

Figura 26 Supervivència global de CM segons consum habitual de cervesa. 128

Figura 27 Supervivència global de CM segons consum habitual de vi..... 128

Figura 28 Supervivència global de CM segons consum habitual d'alcohol destilat. 128

Figura 29 Supervivència global de CM segons la paritat o gestacions a terme..... 129

Figura 30	Supervivència global de CM segons l'edat al diagnòstic agrupada.....	129
Figura 31	Supervivència global de CM segons l'estat menstrual al diagnòstic	129
Figura 32	Supervivència global de CM segons el patró mamogràfic càlcic.....	129
Figura 33	Supervivència global de CM segons el tipus de cirurgia	129
Figura 34	Supervivència global de CM segons el grau histològic.....	129
Figura 35	Supervivència global de CM segons l'extens component intraductal.....	130
Figura 36	Supervivència global de CM segons la multifocalitat.....	130
Figura 37	Supervivència global de CM segons la invasió del mugró	130
Figura 38	Supervivència global de CM segons la invasió vascular	130
Figura 39	Supervivència global de CM segons la invasió limfàtica	130
Figura 40	Supervivència global de CM segons la invasió perineural.....	130
Figura 41	Supervivència global de CM segons l'afectació ganglionar	131
Figura 42	Supervivència global de CM segons els receptors d'estrògens.....	131
Figura 43	Supervivència global de CM segons els receptors de progesterona	131
Figura 44	Supervivència global de CM segons l'amplificació de p53.....	131
Figura 45	Supervivència global de les dones amb neoplàsia d'ovari del Registre ..	132
Figura 46	Supervivència global del CO segons el resultat de l'estudi genètic	134
Figura 47	Supervivència global del CO segons el gen mutat	134
Figura 48	Supervivència global del CO segons l'hàbit tabàquic	134
Figura 49	Supervivència global del CO segons el consum habitual de cervesa.....	134
Figura 50	Supervivència global del CO segons el consum habitual de vi.....	135
Figura 51	Supervivència global del CO segons la paritat	135
Figura 52	Supervivència global del CO segons l'edat diagnòstic	135
Figura 53	Supervivència global del CO segons la histologia	135
Figura 54	Supervivència global del CO segons el grau histològic.....	135
Figura 55	Supervivència global del CO segons l'estadiatge	135

Taula 1	Província de residència de les famílies del Registre.....	74
Taula 2	Font de derivació de les famílies del Registre.....	75
Taula 3	Criteri clínic de les famílies del Registre.....	75
Taula 4	Resultat de l'estudi dels gens <i>BRCA1/2</i> de les famílies.	76
Taula 5	Gen amb mutació	77
Taula 6	Relació de mutacions patogèniques a <i>BRCA1</i>	77
Taula 7	Relació de mutacions patogèniques a <i>BRCA2</i>	78
Taula 8	Relació de variants o canvis de significat biològic incert.....	78
Taula 9	Nivell d'estudis del propòsit de la família.....	80
Taula 10	Nivell d'estudis de les dones amb càncer de mama del Registre	83
Taula 11	Alçada, pes i índex de massa corporal de les dones amb càncer de mama del Registre.....	83
Taula 12	Hàbits alimentaris de les dones amb càncer de mama del Registre.....	84
Taula 13	Història mamogràfica prèvia al diagnòstic de les dones amb càncer de mama del Registre	85
Taula 14	Cicle menstrual de les dones amb càncer de mama del Registre.....	86
Taula 15	Menopausa iatrogènica de les dones amb càncer de mama del Registre... ..	87
Taula 16	Gestacions a terme de les dones amb càncer de mama del Registre	88
Taula 17	Lactància materna per fill de les dones amb càncer de mama del Registre	88
Taula 18	Motius de tractament amb hormones sexuals de les dones amb càncer de mama del Registre	89
Taula 19	Patologia de la mama de les dones amb càncer de mama.....	89
Taula 20	Tractament de la patologia benigna/premaligna de mama	90
Taula 21	Altres patologies malignes (no mama/ovari) de les dones amb càncer de mama del Registre	90

Taula 22	Tipus de documentació de confirmació de les neoplàsies de mama	91
Taula 23	Hospital del primer diagnòstic de les neoplàsies de mama	91
Taula 24	Primer tractament de les neoplàsies de mama	93
Taula 25	Tractament complementari amb quimioteràpia de les neoplàsies de mama	93
Taula 26	Tractament complementari amb hormones de les neoplàsies de mama ...	94
Taula 27	Localització de la recidiva de les neoplàsies de mama	94
Taula 28	Estat de la dona a l'últim control de les neoplàsies de mama	95
Taula 29	Estat menstrual de la dona al diagnòstic de càncer de mama	97
Taula 30	Mètode de diagnòstic de les neoplàsies de mama	98
Taula 31	Evolució del mètode de diagnòstic de les neoplàsies de mama	98
Taula 32	Patró mamogràfic de les neoplàsies de mama	99
Taula 33	Histologia de les neoplàsies de mama	101
Taula 34	Subtipus histològic dels carcinomes in situ de mama	102
Taula 35	Grau histològic de les neoplàsies de mama	102
Taula 36	Estadiatge de les neoplàsies de mama	103
Taula 37	Resultat de l'estudi genètic <i>BRCA1/2</i> de les neoplàsies de mama	105
Taula 38	Any de diagnòstic de les neoplàsies de mama masculina	106
Taula 39	Patró mamogràfic de les neoplàsies de mama masculina	108
Taula 40	Estadiatge de les neoplàsies de mama masculina	109
Taula 41	Primer tractament de les neoplàsies d'ovari	112
Taula 42	Histologia de les neoplàsies d'ovari	113
Taula 43	Grau histològic de les neoplàsies d'ovari	114
Taula 44	Estadiatge de les neoplàsies d'ovari	114
Taula 45	Resultat estudi genètic <i>BRCA1/2</i> de les neoplàsies d'ovari	115
Taula 46	Resultat estudi genètic <i>BRCA1/2</i> segons el criteri clínic de la família	116
Taula 47	Gen amb mutació segons el criteri clínic de la família	117
Taula 48	Equivalència entre els criteris clínics del Registre i de l'Oncoguia	117
Taula 49	Resultat estudi genètic <i>BRCA1/2</i> segons variables clinicopatològiques dels càncers de mama	118
Taula 50	Resultat estudi genètic <i>BRCA1/2</i> segons l'edat al diagnòstic de la neoplàsia de mama	119
Taula 51	Resultat estudi genètic <i>BRCA1/2</i> segons la mida tumoral de la neoplàsia de mama	119
Taula 52	Resultat estudi genètic <i>BRCA1/2</i> segons variables clínico-patològiques de la neoplàsia d'ovari	122
Taula 53	Resultat estudi genètic <i>BRCA1/2</i> segons l'edat al diagnòstic de la neoplàsia d'ovari	123
Taula 54	Resultat de l'estudi genètic <i>BRCA1/2</i> segons l'edat al diagnòstic de la neoplàsia d'ovari	123
Taula 55	Supervivència global de les dones amb neoplàsia de mama del Registre segons variables genètiques i epidemiològiques	125
Taula 56	Supervivència global de les dones amb neoplàsia de mama del Registre segons variables clínico-patològiques	125
Taula 57	Supervivència global de les dones amb neoplàsia d'ovari del Registre segons variables genètiques, epidemiològiques i clínico-patològiques	133

ANNEX A. Qüestionari epidemiològic de recollida d'informació

CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDITARIO
- CUESTIONARIO EPIDEMIOLÓGICO -

Código-clave del individuo **F** **G** **I** /

1. DATOS PERSONALES

1. 1. ¿Es usted el PROBANDO de su familia?
 0. No 1. Sí

1.1.1. Si no es probando ¿está afecto de neoplasia de mama o de ovario?
 0. No
 1. Sí

1.2. Número de Familia (cuatro dígitos)

1.2.1. Tipo de familia

- 1. CMOH (≥3 casos CM/CO, como mínimo 1 CO, mín 1 CM dx ≤50 años)
- 2. CMH (≥3 casos CM, mín 1 CM dx ≤50 años)
- 3. CMpostmH (≥ 3 casos CM todos dx >50 años, entre familiares de 1º ó 2º grado)
- 4. CM MASC con CO (≥2 casos CM/CO, mínimo 1 CM MASCULINO y presencia mín 1 CO)
- 5. CM MASC sin CO (≥2 casos CM, mínimo 1 CM MASCULINO, ausencia obligada de CO)
- 6. Agregación CM (2 casos CM, mín 1 CM dx ≤50 años)
- 7. Agregación CM/CO (2 casos, 1 CM y 1 CO, mín 1 CM dx ≤50 años)
- 8. Agregación CO (≥2 casos de CO, ningún caso de CM)
- 9. Otros (especificar: -----)

1.3. Iniciales del individuo

1.4. Código del individuo en el árbol genealógico 1.4.1. Generación (en nº naturales)

1.4.2. Nº individuo en la generación

1.5. Nº Historia Clínica en HSP
 0. No tiene en HSP→ siguientes preguntas (1.6 y 1.7)

1.6. Nº Historia clínica (otro hospital)

1.7. Nombre hospital
 (abreviar: H=hospital, HU=hospital universitario, C=clínica, CS=centro de salud, ...)

1.8. Nombre

1.9. 1º Apellido

1.10. 2º Apellido

1.11. Fecha nacimiento

1.12. Calle y nº

1.13. Nº piso / puerta

1.14. Ciudad

1.15. Código Postal

1.16. Provincia de residencia -----

1.17. País de residencia -----

1.18. Teléfono

1.19. Fecha inclusión familia (1ª visita consejo genético)

1.20. Situación del individuo al entrar en ficha

- 0. muerto → preguntas 1.22 y 1.23
- 1. vivo

1.21. Fecha del exitus

1.22. Causa del exitus

- 1. enfermedad neoplásica
- 2. otras causas
- 9. no consta

1.23. Nombre del investigador que realiza la entrevista

1.24. Fecha de realización de la entrevista

1.25. Motivo del consejo genético en HSP

1. Iniciativa propia directa
2. Iniciativa propia mediada por médico (no oncólogo) exterior a HSP
3. Iniciativa propia mediada por oncólogo exterior a HSP
4. Remitido por médico (no oncólogo) exterior a HSP
5. Remitido por oncólogo exterior a HSP
6. Remitido por facultativo de nuestro hospital (HSP)
7. Otros (especificar: -----)

1.26. En caso de iniciativa propia, ¿por qué consejo genético en el HSP?

1. No motivo aparente
2. Solicitud expresa

1.27. Remitido por el Doctor:

1.28. Nº extracción Genética HSP (año-nºextracción) -

1.29. Resultado del estudio genético

0. no encontrada mutación por el momento
1. sí mutación → especificarla (1º gen, 2º mutación): -----
2. no portador mutación familiar (verdadero negativo)

1.30. ¿Está notificado el resultado?

0. No
1. Sí

2.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.1. Sexo

1. varón
6. mujer

2.2. Nivel de estudios

0. Analfabeto
1. Lee y escribe, pero no finalizó los estudios primarios
2. Primarios (EGB)
3. Secundarios (BUP-COU-FP)
4. Universitarios y superiores
9. No consta

2.3. Provincia de nacimiento -----

2.4. País de nacimiento -----

2.5. Altura cm 2.6. Peso medio (previo al ca mama), Kg

3.- HÁBITOS TÓXICOS

3.1. ¿Fuma o ha fumado habitualmente a lo largo de su vida?

NOTA: Se considera "fumar habitualmente" fumar al menos 1 cigarrillo al día, o 1 puro/pipa a la semana

- 0. No ha fumado nunca → ir a preg. 3.3
- 1. Si, fuma actualmente → siguiente tabla

- 2. Exfumador → siguiente tabla y 3.1.1. N° de años que ya no fuma:
- 9. No consta

CIGARRILLOS			PUROS			PIPAS		
Desde (Edad)	Hasta (Edad)	N° cigarrillos/día	Desde (Edad)	Hasta (Edad)	N°/sem	Desde (Edad)	Hasta (Edad)	N°/sem

NOTA: Cada período debe definirse por un cambio mínimo (aumento/disminución) del 20% de la cantidad.

3.2. Tipo de tabaco que fuma o fumaba habitualmente

- 1. cigarrillos negros en paquete
- 2. cigarrillos rubios en paquete
- 3. tabaco de liar
- 4. pipa
- 5. puros
- 9. no consta

3.3. ¿Es fumador pasivo?

- 0. No → ir a preguntas 3.7

1. Sí → 3.4. N° de horas al día

3.5. N° de años

TIPO y FRECUENCIA de consumo de las siguientes bebidas alcohólicas	0. Nunca 1. Sí	NÚMERO DE VECES POR ...			
		día	semana	mes	año
3.7.1. Cerveza (con alcohol)					
3.7.2. Vino (tinto, rosado, blanco)					
3.7.3. Licores (Whisky, vodka, ginebra, coñac, ron, ...)					
3.7.4. Aperitivos (Vermut, Pastis, etc.)					

NOTA: considerar un vaso o copa como unidad.

4.- HÁBITOS DIETÉTICOS

¿CONSUME los siguientes alimentos y CON QUÉ FRECUENCIA los consume?	0=nunca 1= Si	NÚMERO DE VECES POR			
		...	día	semana	mes
PRODUCTOS LÁCTEOS					
4.1. Leche entera(un vaso/taza sola o con café, te)					
4.2. Yogurt (una unidad)					
4.3. Queso (una ración o bocadillo)					
VERDURAS Y HORTALIZAS					
4.4. Legumbres (una ración)					
4.5. Verduras crudas (una ración de ensalada)					
4.6. Verduras cocidas. (una ración)					
4.12. FRUTAS (una pieza)					
CARNES, PESCADOS Y MARISCOS					
4.7. Carnes rojas (una ración de vaca, cerdo, cordero)					
4.8. Carnes de ave (una ración de pollo,pavo, ...)					
4.9. Pescado blanco (una ración de pescado fresco o congelado de merluza, rape, lubina, mero,)					
4.10. Pescado azul (una ración de sardinas, atún, salmón, barato, ...)					
4.11. Mariscos y moluscos (un plato/ración de gambas, langostinos, mejillones, almejas, ...)					
EMBUTIDOS					
4.13.Salchichas tipo Frankfurt (una ración, bocadillo o perrito caliente)					
4.14. Embutidos (una ración en bocadillo/ensalada de jamón, salchichón, chorizo, etc.)					
BEBIDAS NO ALCOHÓLICAS dentro o fuera de las comidas					
4.15. Café (una taza)					
4.16. Te (una taza)					
4.17. Coca-Cola (un vaso)					
GRASAS no sólidas					
4.18. margarinas vegetales (una cuchara sopera)					
4.19. mantequillas (una cuchara sopera)					
ACEITES		Como aliño 0. No 1. Si		Para cocinar 0. No 1. Si	
4.20. Aceite de oliva					
4.21. otros aceites vegetales (girasol, maíz, ...)					

5. HÁBITOS DURANTE LA ADOLESCENCIA (de 12 a 18 años)

5.1 Altura aproximada a los 13 años (en cm)

5.2 Peso aproximado a los 13 años (en Kg)

5.3 A grandes rasgos, ¿cómo definiría su dieta durante la adolescencia?

1. Variada (frutas, verduras, legumbres, pastas y arroces, carne, pescado y huevos)
2. Hiposódica (baja en sal)
3. Diabética
4. Predominio de comida vegetariana (rica en fibra y baja en grasas, sobretodo animales)
5. Predominio de carnes y pescados con poca verdura, pero dieta no grasa
6. Predominio de carnes y grasas (mucho frito y guisado)
9. No consta

5.4 ¿Aproximadamente, cuantas raciones de pescado azul consumía por semana?

5.5. ¿Aproximadamente, cuantas veces por semana consumía productos de bollería?

5.6. ¿Aproximadamente, cuantas veces por semana consumía frankfurts hamburguesas, comida de fast food, etc...?

5.7. . ¿Fumó en la adolescencia (periodo de 12 a 18 años)?

0. No
1. Sí → pasar a siguiente tabla:
9. No consta

CIGARRILLOS		
Desde (Edad)	Hasta (Edad)	Nº cigarrillos/día

5.7.1. Tipo de tabaco que fumaba

- | | |
|----------------------------------|--------------|
| 1. cigarrillos negros en paquete | 4. pipa |
| 2. cigarrillos rubios en paquete | 5. puros |
| 3. tabaco de liar | 9. no consta |

5.8. ¿CONSUMIÓ las siguiente bebidas alcohólicas y CON QUÉ FRECUENCIA?	0. No 1. Sí	NÚMERO DE VECES POR ...			
		Día	Semana	Mes	Año
5.8.1. Cerveza (con alcohol)					
5.8.2. Vino (tinto, rosado, blanco)					
5.8.3. Licores (Whisky, vodka, ginebra, coñac, ...)					
5.8.4. Aperitivos (Vermut, Pastis, etc.)					

NOTA: considerar un vaso o copa de bebida como unidad

5.9. ¿Cuantas horas por semana aproximadamente hacía deporte?

99. no consta/no sabe

6.- HISTORIA GINECOLÓGICA

6.1. Revisiones Ginecológicas

- 0. Nunca
- 1. Ocasional
- 2. Anual o periódica
- 9. No consta

6.2. Autopalpación mamaria

- 0. Nunca → preg. 6.3
- 1. Ocasional (sin regularidad)
- 2. Periódica → preg. 6.2.1.
- 9. No consta

6.2.1. Edad en que inició regularmente la autoexploración mamaria

99. No consta/no sabe

6.3. Edad de la primera menstruación (menarquia)

99. No consta/no sabe

6.4. Duración de los ciclos menstruales (periodo entre dos menstruaciones)

- 0. Menos de 26 días.
- 1. 26-30 días.
- 2. Más de 30 días.
- 3. Irregulares.
- 9. No consta.

6.5. ¿Ha tenido algún periodo amenorreico (sin menstruación) superior a 6 meses?

- 0. No, nunca
- 1. Sí → pasar a siguientes preg. (6.5.1 y 6.5.2)

6.5.1. nº de amenorreas a lo largo de la vida

6.5.2. Edad al periodo amenorreico (si varios, indicar el de mayor duración)

6.6. Número de embarazos (a término o interrumpidos)

- 0. Ningún embarazo → ir a pregunta 6.8.
- 99. No consta

6.7. Número de abortos (naturales o provocados)

- 0. ningún aborto conocido
- 99. No consta

6.7.1. Fecha del aborto (aproximada)	6.7.2. Semanas de gestación del aborto

6.8. Número de embarazos a término (hijos nacidos, vivos o muertos)

99. no consta

6.9. INFORMACIÓN de los EMBARAZOS A TÉRMINO (HIJOS)

6.9.H. Hijo número	6.9.1. Fecha del parto	6.9.2. Meses de gestación	6.9.3. Sexo hijo 1=varón 6=mujer	6.9.4.Lactanc ia materna 0= no 1=sí	6.9.5 Nº meses lact. materna	6.9.6 ¿Nacido vivo? 0=no/1=sí

6.10. Menopausia natural (más de 12 meses continuados sin menstruación)

- 0. No → ir a preg. 6.11
- 1. Sí → ir a preg. 6.10.1
- 9. no consta

6.10.1. Edad de la menopausia natural

(en mujeres hysterectomizadas sin estudio hormonal se considera 52 años)

- 99. No consta

6.11. ¿Menopausia yatrogénica (provocada por la medicina)?

- 0. No → ir a preg. 6.12
- 1. Sí → ir a preg. 6.11.1 y 6.11.2
- 9. no consta

6.11.1. Tipo de menopausia yatrogénica

- 1. Histerectomía + anexectomía bilateral
- 2. Anexectomía bilateral.
- 3. Castración con radioterapia como tto complementario del ca mama
- 4. Medicamentosa (quimioterapia, antiestrogénicos, ...)
- 9. no consta

6.11.2. Edad menopausia yatrogénica

6.12. ¿Histerectomía (extirpación del endometrio o útero)?

- 0. No → ir a preg. 6.13
- 1. Sí → ir a preg. 6.12.1
- 9. No consta

6.12.1. Edad de la hysterectomía

6.13 ¿Ha tomado a lo largo de su vida anticonceptivos orales (ACO)?	Edad de inicio del tto ...	Edad de fin del tto ...	Años de tratamiento (sin incluir las interrupciones)
0. No, nunca 1. Sí, actualmente 2. Había tomado (no actualmente) 9. No consta <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6.14. ¿Sigue o ha seguido a lo largo de su vida algún tratamiento con hormonas sexuales?			
0. No, nunca 1. Estrógenos 2. Gestágenos 3. Ambos(1+2) 4. Antiandrógenos 5. Análogos LH-RH 6. Ambos (4+5) 7. Andrógenos 9. no consta <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

6.15. Causa del tratamiento hormonal

1. Sustitutivo
2. Osteoporosis
3. Pre-embarazo / estimulación ovárica
4. Ovario poliquístico
5. Nódulos mamarios
6. Hipermenorreas
7. Otros (especificar: _____)
9. No consta

7. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Sufre o ha sufrido alguna enfermedad asociada de tipo ...	0. No 1. Sí 9. no consta	Especificar la enfermedad:
7.1. ... ginecológico?		
7.2. ... cardiovascular?		
7.3. ... respiratorio?		
7.4. ... digestivo?		
7.5. ... endocrino?		
7.6. ... psiquiátrico?		
7.7. ... neurológico?		
7.8. ... infeccioso?		
7.9. ... nefrológico?		
7.10 ... otros?		

7.11. ¿Sufre o ha sufrido algún tipo de tiroidopatía o patología en la glándula tiroides?

- | | |
|--------------------|---|
| 0. No | 4. Hashimoto |
| 1. Hipertiroidismo | 5. Nódulo frío |
| 2. Hipotiroidismo | 6. Nódulo hipercaptante (Tiroiditis linfocitaria) |
| 3. Bocio | 9. No consta |

HISTORIA FARMACOLÓGICA				
¿Toma o ha tomado de forma regular ...	0. No, nunca 1. No actualmente, había tomado 2. Sí, actualmente 3. Esporádica u ocasional 9. No consta	Duración total (en meses) de la toma de la medicación 0. No, nunca 999. No consta	Edad de inicio de la toma de la medicación 0.No, nunca 99.No consta	Edad en el fin de la toma de la medicación 0. No, nunca 99. No consta
7.12. antihipertensivos?				
7.13. antidiabéticos orales o insulina?				
7.14. hipolipemiantes?				
7.15. ansiolíticos?				
7.16. AAS?				
7.17. AINES?				
7.18. ... analgésicos no AINES?				
7.19. SINTROM?				
7.20. antiácidos?				
7.21. diuréticos?				
7.22. levotiroxina?				
7.23. antiarrítmicos?				
7.24. antiparkinson?				
7.25. ... corticoides?				
7.26. yodo radioactivo?				
7.27. calcio, otros minerales o vit. antioxidantes?				
7.28. ... otros 1: _ _ _ _ _				
7.29. ... otros 2: _ _ _ _ _				

8. HISTORIA MAMOGRÁFICA y de LESIONES BENIGNAS y PREMALIGNAS

8.1. Número de mamografías (previas al diagnóstico (dx) en caso de persona con CM)
 0.. No, ninguna mamografía → preg. 8.2

8.1.1. Motivo por el cual se hacía mamografías
 1. Screening sin pat mamaria
 2. Consejo genético (historia familiar de CM)
 3. Palpación sospechosa
 4. Petición del paciente

- 5. Control patología mama benigna
- 9. no consta

8.1.2. Edad de inicio del cribado mamográfico (o mamografías regulares)
 99. no consta

8.2. Sufre o ha sufrido de patología mamaria benigna o premaligna

- 0. No patología mamaria benigna/premaligna
- 1. Lesiones no proliferativas
- 2. Lesiones proliferativas sin atipias
- 3. Lesiones proliferativas con atipias
- 4. Fibroadenomas
- 5. Mastopatía fibroquística generalizada (sin estudio histológico)
- 6. Microcalcificaciones
- 8. Ca lobulillar in situ
- 9. No consta

8.2.1. Tratamiento de las lesiones mamarias

- 0. No tratamiento, solo controles
- 1. Cirugía de la lesión benigna/premaligna
- 2. Tratamiento hormonal (oral o pomada)
- 3. Ambos
- 9. No consta

8.3 Número de PAAF's o biopsias realizadas (previas a dx de tumor, en su caso)

9. HISTORIA RADIOLÓGICA

9.1. Radiografías de tórax, columna o abdomen a lo largo de su vida

- 0. No
- 1. Ocasionales
- 2. Periódicas
- 9. No consta

9.2. Exposición habitual a otras radiaciones

- 0. No
- 1. Solar sin protección
- 2. UVA
- 3. Yodo radioactivo
- 4. Combinación de varias (especificar: _____)
- 9. No consta

11. VALORACIÓN DE RIESGOS (para individuos a riesgo no afectos de neo de mama u ovario)

K1.1 Riesgo de cáncer de mama para el individuo (según modelo de Gail)

K1.2 Riesgo de cáncer de mama para el individuo (según modelo de Claus)

K1.3 Fecha de la valoración

ANNEX B. Qüestionari de recollida d'informació de la neoplàsia de mama

CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDITARIO
- Cuestionario A: HISTORIA de la NEOPLASIA DE MAMA -

1.0. Código-clave del individuo: F G I /

A.0. Grado de fiabilidad de la información del tumor de mama

1. verbal
2. informe médico
3. informe anatomía patológica
4. registro civil (certificado de defunción)
9. no consta

A.1. Número de diagnóstico del tumor de mama

A.4. Hospital del primer diagnóstico

1. es el primer tumor de mama diagnosticado a este individuo
2. es el segundo tumor de mama diagnosticado

A.2. Fecha del diagnóstico de la neoplasia de mama

A.3. Edad al diagnóstico de neo de mama

1. Otro Hospital→ ir a siguiente pregunta A.5
2. HSP
3. Otro hospital, pero revisado en HSP
4. No procede
9. No consta

A.5. Nombre Hospital (no HSP)

A.6. Nº de AP de la biopsia previa a cirugía -

(en caso de estar revisado en HSP, solo indicar el nº AP de este hospital)

0. No tiene biopsia/citología
9. No consta

A.7. Estado menstrual al diagnóstico de la neoplasia de mama

1. Premenopausia
2. Perimenopausia (mínimo de 6 meses con alternancia de menstruaciones y fallos de la misma de 1, 2 ó 3 meses, en mujeres de 45-55 años)
3. Menopausia (más de 12 meses continuados sin menstruación)
9. No consta.

A.8. Método de diagnóstico

1. Autodetección (sin protocolo de cribado)

2. Mamografía esporádica (sin protocolo de cribado)
3. Mamografía de cribado
4. Cáncer de intervalo (individuo en protocolo de cribado)
5. Hallazgo casual en cirugía profiláctica (o por patología benigna)
9. No consta

A.9. Características mamográficas previa al diagnóstico del tumor

0. Sin alteraciones
1. Microcalcificaciones
2. Nodular
3. Distorsionante sin nódulos
4. Fibrodistorsionante
5. Mixto (con micros)
6. Mixto (sin micros)
9. No consta

A.10. Lateralidad de la neo de mama

1. Derecha
2. Izquierda
9. No consta

A.11. ¿Es una neoplasia de mama bilateral sincrónica?

0. No.
1. Sí
9. no consta

A.12. ¿Es una neoplasia de mama contralateral metacrónica?

0. No.
1. Sí
9. no consta

A.12.1. ¿Es una neoplasia de mama ipsilateral metacrónica?

0. No
1. Sí
9. no consta

A.13. Localización

1. CSExt
2. CSInt
3. UCSup
4. CIExt
5. CIInt
6. UCInf
7. Axilar anterior
8. Retroareolar
9. Multifocal
10. UCExter
11. UCInter
99. No consta

A.13.1. cT

0. T0
1. T1
2. T2

- 3. T3
- 4. T4a,b,c
- 5. T4d
- 6. T in situ
- 7. Tx
- 9. No consta

A.13.2. cN

- 0. N0
- 1. N1
- 2. N2
- 3. N3
- 4. Nx
- 9. No consta.

A.13.3. cM

- 0. M0
- 1. M1 → siguiente pregunta: A.13.4.
- 9. No consta

A.13.4. Tipo de metástasis

- 1. Óseas
- 2. Pleuropulmonares
- 3. Hepáticas
- 4. Múltiples
- 5. Ganglionares
- 6. Cerebrales
- 9. No consta

A.14. Primer tratamiento

- 0. No tratamiento
- 1. Mastectomía
- 2. Cirugía Conservadora
- 3. QMT neoadyuvante + Mastectomía
- 4. QMT neoadyuvante + Cgia. Conservadora
- 5. Sólo QMT por Estadío IV de inicio
- 6. Sólo hormonoterapia
- 7. RTP hemostática +/- Mastectomía
- 8. Otros (especificar: _____)
- 99. No consta.

A.15. Fecha del 1º tratamiento

A.16. ¿Cirugía en el HSP?

- 0. No → siguiente preg.
- 1. Sí → ir a pregunta A.17

A.17. Nombre hospital de cirugía (no HSP)

A.18. Nº de Anatomía Patológica de la cirugía

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL TUMOR

A.19. Tamaño tumoral en mm.

 mm

- 0. Multifocal no medido
- 999.No consta

A.20. Márgenes quirúrgicos.

- 0. No cirugía
- 1. Libres
- 2. Afectos tumor infiltrante
- 3. ECID
- 4. Lesión benigna atípica
- 9. No consta

A.21. Calcificaciones.

- 0. No
- 1. Sí
- 9. No consta

A.22. Tipo histológico del tumor

- 1. CDIS
- 2. CDI
- 3. Otros (especificar:)
- 4. CLI
- 5. CDI+ECID
- 6. Medular
- 7. Mucinoso
- 8. Tubular
- 9. Carcinoma mal diferenciado
- 10. Carcinoma inflamatorio
- 99. No consta

A.23. Tipo de ductal in situ.

- 0. No ductal in situ
- 1. Comedo
- 2. Micropapilar
- 3. Cribiforme
- 4. Escirro
- 5. Clinging
- 6. Sólido
- 9. No consta

A.24. Grado histológico

- 1. I
- 2. II
- 3. III
- 9. No consta

A.25. Necrosis tumoral

- 0. No
- 1. Escasos focos de necrosis isquémica
- 2. Extensos focos de necrosis isquémica
- 9. No consta

A.26. Componente intraductal extenso (>25%)

- 0. No
- 1. Sí
- 9. No consta

A.27. Invasión de vasos sanguíneos.

- 0. No
- 1. Sí
- 9. No consta

A.28. Invasión de los vasos linfáticos.

- 0. No
- 1. Sí
- 9. No consta

A.29. Invasión del pezón.

- 0. No
- 1. Sí
- 9. No consta

A.30. Invasión de la piel.

- 0. No
- 1. Sí
- 9. No consta

A.31. Invasión perineural.

- 0. No
- 1. Sí
- 9. No consta

A.32. Multifocalidad.

- 0. No
- 1. Sí
- 9. No consta

A.33. N° de ganglios extirpados.

- 99. No consta

A.34. N° de ganglios positivos.

- 99. No consta

A.35. Tejido mamario periférico sin Ca. invasor

0. Tejido normal
1. Lesiones no proliferativas.
2. Lesiones proliferativas sin atipias
3. Lesiones proliferativas con atipias (Hiperplasia ductal atípica)
4. Carcinoma in situ
5. Fibroadenoma
6. Mastopatía fibroquística
7. Ca lobulillar in situ
9. No consta

A.36. pT

0. T0
1. T1
2. T2
3. T3
4. T4a,b,c
5. T4d
7. T in situ
8. Tx
9. No consta

A.37. pN

0. N0
1. N1
2. N2
3. N3
4. Nx
9. No consta.

A.38. pM

0. M0
1. M1→ siguiente pregunta: A.37.1
9. No consta

A.39. Tipo de metástasis

1. Óseas
2. Pleuropulmonares
3. Hepáticas
4. Múltiples
5. Ganglionares
6. Cerebrales
9. no consta

A.40. Estadío

0. Ca.in situ/enf. de Paget
sin tumor invasivo
- 1.
2. II
3. III
4. IV
9. No consta

A.41. Receptores hormonales estrogénicos.

- 0. Negativo.($<10\text{fmol}$)
- 1. + leve.($10-75\text{fmol}$)
- 2. ++ moderado.($75-100\text{fmol}$)
- 3. +++ intenso.($>100\text{fmol}$)
- 9. No consta.

A.42. Porcentaje de células con receptores estrogénicos

%

999. No consta

A.43. Receptores hormonales progesterona.

- 0. Negativo.($<10\text{fmol}$)
- 1. + leve.($10-75\text{fmol}$)
- 2. ++ moderado.($75-100\text{fmol}$)
- 3. +++ intenso.($>100\text{fmol}$)
- 9. No consta.

A.44. Porcentaje de células con receptores progesterona

%

999. No consta

A.45. p53.

- 0. Negativo
- 1. Positivo→ siguiente pregunta
- 9. No consta

A.46. Porcentaje de células con p53

%

999. No consta

A.47. CD31.

- 0. Negativo.
- 1. Positivo→ siguiente pregunta
- 9. No consta.

A.48. Porcentaje de células, CD31

%

999. No consta

A.49. Ki67.

- 0. Negativo.
- 1. Positivo→ siguiente pregunta
- 9. No consta.

A.50. Porcentaje de células con Ki67

%

999. No consta

A.51. PRb.

- 0. Negativo.
- 1. Positivo→ siguiente pregunta

9. No consta.

A.52. Porcentaje de células con PRb

%

999. No consta

A.53. HER 2/neu.

- 0. Negativo.
- 1. Positivo→ siguiente pregunta
- 9. No consta.

A.54. Porcentaje de células con HER 2/neu

%

999. No consta

A.55. Ploidía por citometría de imagen.

- 1. Aneuploide.
- 2. Diploide.
- 9. No consta.

A.56. N° células en fase S

%

999. No consta

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

A.57. Tratamiento complementario con quimioterapia (QT)

- 0. No tto complementario con QT
- 1. CMF.
- 2. CAF/FEC (antraciclinas)
- 3. QAD
- 4. Adriamicina/Taxol
- 5. Taxanos
- 9. No consta

A.58. Tratamiento complementario con radioterapia (RT)

- 0. No tto complementario con RT
- 1. Sí
- 9. No consta

A.59. Tratamiento complementario hormonal

- 0. No tto complementario hormonal
- 1. Tamoxifeno
- 2. Supresión ovárica quirúrgica

3. Supresión ovárica radioterápica → A.59.1. Dosis Radiación ovárica: Gy

4. Tamox + supresión ovárica quirúrgica

5. Tamox + supresión ovárica RT

6. Otros (especificar: _____)

7. Análogos LHRH

9. No consta.

EVOLUCIÓN DE LA NEOPLÁSIA DE MAMA

A.60. Valoración de la respuesta tras tratamiento de la neo de mama

- 1. RC
- 2. RP
- 3. EE
- 4. Progresión
- 9. no consta

A.61. Fecha de la valoración

A.62. ¿Ha habido recidiva o progresión de la neo de mama?

- 0. No→ ir a pregunta B.7
- 1. Sí.
- 9. no consta

A.62.1. Fecha de la recidiva o progresión

A.62.2. Tipo de recidiva o progresión

- 1. local
- 2. regional
- 3. locoregional
- 9. No consta

A.62.3. Tratamiento de la recidiva o de la progresión

- 0. no tratamiento
- 1. cirugía
- 2. QT
- 3. RT
- 4. Hormonoterapia (HT)
- 5. Cirugía + QT + HT
- 6. QT + HT
- 9. No consta

A.63. ¿Ha habido metástasis de la neo de mama?

- 0. No→ ir a preg. B.11.
- 1. Sí
- 9. no consta

A.63.1. Fecha de la metástasis

A.63.2. Tipo de metástasis

- 1. ganglionar
- 2. pleuropulmonar
- 3. ósea
- 4. SNC
- 5. hepática
- 6. cutánea
- 7. abdominal
- 8. cerebral

- 9. (2+3)
- 10. múltiples (excep. 2+3)
- 99. No consta

A.63.3. Tratamiento de la metástasis

- 0. no tratamiento
- 1. QT
- 2. Hormonoterapia
- 3. QT + hormonoterapia
- 4. Cirugía
- 5. Radioterapia
- 9. no consta

A.64. Fecha del último control

A.65. Estado último control

- 1. VSE
- 2. VCE
- 3. MSE
- 4. MCE
- 5. PSE
- 6. PCE
- 9. no consta

ANNEX C. Qüestionari de recollida d'informació de la neoplàsia d'ovari

CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDITARIO
- Cuestionario B : HISTORIA de la NEOPLASIA de OVARIO -

1.0. Código-clave del individuo:

B.0. Grado de fiabilidad de la información del tumor de ovario

- 1. verbal
- 2. informe médico
- 3. informe anatomopatológico
- 4. registro civil (certificado de defunción)
- 9. no consta

B.1. Fecha diagnóstico neo de ovario

B.2. Edad al diagnóstico
 99. No consta

B.3. Método de diagnóstico

- 1. Por sintomatología
- 2. Alteración marcadores (prog de cribado)
- 3. Ecografía transvaginal (prog de cribado)
- 4. Ambos (2+3)
- 5. Hallazgo casual en cirugía profiláctica
- 9. No consta

B.4. Fecha 1º tratamiento

B.5. Primer tratamiento

- 0. No tratamiento
- 1. Cirugía radical
- 2. Cirugía parcial (debulking)
- 3. QT neoadyuvante + Cgía
- 4. Solo QT
- 9. No consta

B.6. Nº de anatomía patológica del tumor de ovario -

- 0. No cirugía
- 9. No consta

B.7. Tratamiento complementario neo de ovario

- 0. No Tto complementario
- 1. QT
- 2. RT
- 3. QT+Cirugía 2ºlook+QAD
- 4. QT + RT
- 9. No consta

B.8. Histología neoplasia ovario

1. Adenocarcinoma serosopapilar
2. Adenocarcinoma mucinoso(CistoAdca mucíparo)
3. Endometrioide
4. Adenocarcinoma de células claras
5. Carcinoma escamoso
6. Adenocarcinoma mal diferenciado
7. Tumor germinal de ovario
8. Tumor de las células de la granulosa
9. Otros (especificar: -----)
99. No consta

B.9. Grado histológico

1. I 2. II 3. III 9. No consta

B.10. Estadío.

1. I a	4. II a	7. III a	10. IV
2. I b	5. II b	8. III b	99. No consta
3. I c	6. II c	9. III c	

B.11. Tamaño (en mm) mm

999. No consta

EVOLUCIÓN DE LA NEOPLASIA DE OVARIO

B.12. Valoración de la respuesta tras tratamiento de la neo de ovario

1. RC
2. RP
3. EE
4. Progresión (PD)
9. no consta

B.13. Fecha de la valoración

B.14. ¿Ha habido recurrencia de la neoplasia de ovario?

1. No→ ir a preg. B.17.
2. Sí
9. no consta

B.15. Fecha de la recurrencia

B.16. Tipo de metástasis

1. ganglionar
2. pleuropulmonar
3. abdominal
4. múltiples
5. otras (especificar: -----)
9. no consta

B.17. Tratamiento de la metástasis

- 0. no tratamiento
- 1. QT
- 2. Hormonoterapia
- 3. QT + hormonoterapia
- 4. Cirugía
- 5. Otro (especificar: _____)
- 9. no consta

B.18. Fecha del último control

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

B.19. Estado último control

- | | |
|--------|--------|
| 1. VSE | 4. MCE |
| 2. VCE | 5. PSE |
| 3. MSE | 6. PCE |
9. No consta

ANNEX D. Qüestionari de recollida d'informació dels protocols de cribratge

C. PROTOCOLOS DE CRIBADO

1.0. Código-clave del individuo:

F G I

/

C.1. PROTOCOLO DE CRIBADO DE NEOPLASIA DE MAMA

C.1. 0. Motivo del cribado de neo de mama

- 0. no cribaje de neo de mama
- 1. Persona afecta de neo de mama y/u ovario previa (sin mutación indentificada)
- 2. Familiar a riesgo sano (sin mutación indentificada)
- 3. Persona afecta de neo de mama y/u ovario portadora de mutación
- 4. Familiar sano portador de mutación
- 9. no consta

C.1.1. Indicación mamográfica

- 0. No
- 1. cada 6 meses
- 2. anual
- 3. bianual
- 9. no consta

C.1.2. Indicación de ecografías mamarias

- 4. no
- 5. cada 6 meses
- 6. anual
- 7. bianual
- 8. 9. no consta

C.1.3. Indicación de RMN

- 9. no
- 10. cada 6 meses
- 11. anual
- 12. bianual
- 13. 9. no consta

C.1.4. Tipo de tratamiento preventivo de neoplasia de mama

- 14. No tto preventivo
- 15. Mastectomía profiláctica unilateral
- 16. Mastectomía profiláctica bilateral
- 17. Ovariectomía (por pat benigna o profiláctica)
- 18. Agonistas
- 19. Tamoxifeno
- 20. Otros (especificar: _____)
- 21. Ovariectomía por neoplasia de ovario
- 22. 9. no consta

C.1.5. Fecha del tratamiento preventivo

C.1.6. Duración en meses del tto. preventivo

EVOLUCIÓN DEL CRIBADO DE NEOPLASIA DE MAMA			
Fecha de la mamografía	Resultado mamografía	Resultado estudio histológico	Fecha prevista próxima mamog.
	0. no alteraciones 1. microcalcificaciones 2. nodular 3. distorsion.sin nodul. 4. Fibrodistorsionante 5. Mixto (con micros) 6. Mixto (sin micros) 7. Mastop. fibroquística 9. No consta	0. no estudio histológico 1. Lesiones no proliferativas 2. Les. proliferat.sin atipias 3. Les. proliferat. con atipias 4. Carcinoma in situ 5. Fibroadenoma 6. Mastop.fibroquística 7. Microcalcificaciones 8. Carc.de mama infiltrante 99. no consta	

Fecha de la eco mamaria	Resultado eco mamaria	Resultado estudio histológico (igual codificación que en apartado anterior)	Fecha prevista próxima eco mamaria
	0. sin alteraciones 1. quistes 2. nódulos aspecto benigno 3. nódulos aspecto maligno 9. no consta		

Fecha de la RMN	Resultado RMN	Resultado estudio histológico (igual codificación que en el apartado anterior)	Fecha prevista próxima RMN
	0. sin alteraciones 1. lesión sugestiva de benignidad 2. lesión sospechosa de malignidad 9. no consta		

C.2. PROTOCOLO DE CRIBADO DE NEOPLASIA DE OVARIO

C.2. 0. Motivo del cribado de neo de ovario

- 0. no cribaje de neo de ovario
- 1. Persona afecta de neo de mama previa (sin mutación identificada)
- 2. Familiar a riesgo sano (sin mutación indentificada)
- 3. Persona afecta de neo de mama previa y portadora de mutación
- 4. Familiar sano portador de mutación
- 9. no consta

C.2. 1. Indicación ecografías endovaginales

- 0. No
- 1. cada 6 meses
- 2. anual
- 3. bianual
- 9. no consta

C.2. 2. Control de marcadores CA 12.5 y CA 19.9

- 0. no
- 1. cada 6 meses
- 2. anual
- 3. bianual
- 9. no consta

C.2. 3. Tratamiento preventivo de neo de ovario

- 0. no

- 1. Cirugía → C.2.3.1.- Fecha de la cirugía:
- 2. ACO → C.2.3.2-1 Fecha inicio ACO
- C.2.3.2-2 Fecha final ACO

Fecha ecografía endovaginal	Resultado eco endovaginal 0. normalidad 1. quiste 2. masa sólida 3. lesión mixta 9. no consta	Resultado estudio histológico 0. no estudio histológico 1. patología benigna 2. patología maligna 9. no consta	Fecha prevista próxima ecografía endovaginal

Fecha del análisis marcadores CA	Resultado marc. CA12.5 (en KU/l) 999. no consta	Resultado marc. CA 19.9 (en KU/l) 999. no consta	Resultado histolog (mismas opciones que anterior apartado)	Fecha prevista próximo análisis marcadores CA

C.3. PROTOCOLO DE CRIBADO DE NEOPLASIA DE ENDOMETRIO

C.3. 0. Motivo del cribado de neo de endometrio

- 0. no cribaje de neo de endometrio
- 1. Persona afecta de neo de mama y/u ovario previa (sin mutación identificada)
- 3. Familiar a riesgo sano (sin mutación indentificada)
- 4. Persona afecta de neo de mama y/u ovario previa portadora de mutación
- 5. Persona sana portadora de mutación
- 9. no consta

C.3. 1. Indicación ecografías endovaginales

- 0. No
- 1. cada 6 meses
- 2. anual
- 3. bianual
- 9. no consta

C.3. 2. Tipo de tratamiento preventivo de neo endometrial

- 0. no tto preventivo
- 1. histerectomía
- 9. no consta

EVOLUCIÓN DEL CRIBADO DE LA NEOPLASIA DE ENDOMETRIO

Fecha de la ecografía endovaginal	Resultado eco endovaginal 1. grosor normal 2. grosor aumentado 9. no consta	Resultado legrado endometrio 1. hiperplasia 2. pólipos 3. carcinoma de endometrio 9. no consta	Fecha prevista próxima eco endovaginal

ANNEX E. Criteris clínics seguits a l'Hospital de Sant Pau prèviament a la implementació del nou Registre de CMOH de 2001.

1. Famílies amb tres o més membres afectes:
 - 1.1. Tres o més casos de càncer de mama, 2 d'ells emparentats de 1r. grau, i mínim un cas diagnosticat abans dels 50 anys.
 - 1.2. Dos o més casos de càncer de mama i un cas de càncer d'ovari com a mínim.
2. Famílies amb dos membres afectes:
 - 2.1. Un cas de càncer de mama i un cas de càncer d'ovari, almenys un d'ells diagnosticat abans dels 40 anys.
 - 2.2. Dos o més casos de càncer d'ovari, almenys un d'ells diagnosticat abans dels 50 anys.
 - 2.3. Dos casos de càncer de mama, un d'ells masculí (1r. o 2n. grau).
3. Casos únics, sense història familiar de càncer:
 - 3.1. Càncer d'ovari diagnosticat abans dels 45 anys.
 - 3.2. Càncer de mama i càncer d'ovari en la mateixa dona, almenys 1 diagnosticat abans dels 50 anys.
 - 3.3. Càncer de mama bilateral, ambdós diagnosticat abans dels 40 anys.
 - 3.4. Càncer de mama masculí.

ANNEX F. Criteris clínics de Càncer de Mama i Ovari Hereditaris de l'Oncoguia de l'Assessorament i Consell Genètic en Càncer Familiar.

- Tres o més familiars de primer grau* afectes de càncer de mama i/o ovari
- Dos casos entre familiars de primer/segon grau*:
 - Dos casos de càncer d'ovari
 - Un cas de càncer de mama i un altre de càncer d'ovari
 - Un cas de càncer de mama en home i un altre de càncer de mama/ovari
 - Dos casos de càncer de mama en menors de 50 anys
 - Un cas de càncer de mama bilateral i un altre de càncer de mama (un menor de 50 anys)
- Un cas de càncer:
 - Càncer de mama diagnosticat abans dels 30 anys
 - Càncer de mama i ovari en una mateixa pacient
 - Càncer de mama bilateral diagnosticat abans dels 40 anys

*No considerar els homes en comptabilitzar el grau de parentesc.
