

Riesgos del cáncer de mama , ovario y contralateral para las portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2

Karoline B. Kuchenbaecker, PhD; John L. Hopper, PhD; Daniel R. Barnes, PhD, et al.; Kelly - Anne Phillips, MD; Thea M. Mooij, MSc; Marie-José Roos-Blom, MSc; Sarah Jervis, PhD; Flora E. van Leeuwen, PhD; Roger L. Milne, PhD; Nadine Andrieu, PhD; David E. Goldgar, PhD; Mary Beth Terry, PhD; Matti A. Rookus, PhD; Douglas F. Easton, PhD; Antonis C. Antoniou, PhD; y el Consorcio de Cohorte BRCA1 y BRCA2

JAMA. 2017; 317 (23): 2402-2416. Doi: 10.1001 / jama.2017.7112

¿Cuáles son los riesgos de cáncer de mama y ovario para las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 y están relacionados con antecedentes familiares de cáncer y posición de mutación?

Hallazgos. De una cohorte prospectiva de 9856 portadoras de mutaciones, principalmente comprobada a través de clínicas genéticas de cáncer, el riesgo acumulado de cáncer de mama a la edad de 80 años fue de 72% para BRCA1 y 69% para portadoras de BRCA2. El riesgo acumulado de cáncer de ovario a la edad de 80 años fue de 44% para BRCA1 y 17% para las portadoras de BRCA2. Los riesgos de cáncer diferían según la historia familiar del cáncer y la posición de la mutación.

Significado. Estos hallazgos proporcionan patrones de riesgo de cáncer basados en el estado de BRCA usando datos prospectivos. La historia familiar y la posición de la mutación son variables adicionales importantes en la evaluación del riesgo.

Resumen

Importancia. El manejo clínico de las portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2 requiere estimaciones exactas y prospectivas del riesgo de cáncer.

Objetivos. Estimar los riesgos específicos de la edad en el cáncer de mama, de ovario y de mama contralateral para las portadoras de mutaciones y para evaluar la modificación del riesgo por la historia del cáncer familiar y ubicación de la mutación.

El estudio de cohorte prospectivo de 6036 mujeres portadoras de BRCA1 y 3820 BRCA2 (5046 no afectadas y 4810 con cáncer de mama u ovario o ambos en la línea de base) reclutadas en el periodo de 1997-2011 a través de la International BRCA1/2 Carrier Cohort Study, el cáncer de mama Family Registry y el Consorcio de la Fundación Kathleen Cuninghame para la Investigación del Cáncer de Familiar de mama , con pruebas a través de clínicas familiares (94%) y estudios poblacionales (6%). La mayoría eran de grandes estudios nacionales en el Reino Unido (EMBRACE), los Países Bajos (HEBON) y Francia (GENEPSO). El seguimiento fue finalizado en diciembre de 2013. La mediana de seguimiento fue de 5 años.

Exposiciones de mutaciones BRCA1/2, historia familiar de cáncer, y la ubicación de la mutación.

Principales resultados y medidas. Incidencias anuales, tasas de incidencia estandarizadas y riesgos acumulados de cáncer de mama, ovario y contralateral.

Entre 3886 mujeres (mediana de edad, 38 años, rango intercuartílico [IQR], 30-46 años) elegibles para el análisis de cáncer de mama, 5066 mujeres (edad mediana, 38 años, IQR, 31-47 años) elegibles para el cáncer de ovario y 2213 mujeres (mediana de edad, 47 años, IQR, 40-55 años) elegibles para el análisis de cáncer de mama contralateral, 426 fueron diagnosticadas con cáncer de mama, 109 con cáncer de

ovario y 245 con cáncer de mama contralateral durante el seguimiento.

El riesgo acumulado de cáncer de mama a la edad de 80 años fue de 72% (IC del 95%, 65-79%) para BRCA1 y 69% (IC del 95%, 61-77%) para las portadoras de BRCA2. Las incidencias de cáncer de mama aumentaron rápidamente en la edad adulta temprana hasta los 30 a 40 años para BRCA1 y hasta los 40 a 50 años para las portadoras de BRCA2, luego permanecieron en una incidencia constante similar (20-30 por 1000 personas-año) hasta los 80 años. El riesgo acumulativo de cáncer de ovario a los 80 años fue de 44% (IC del 95%, 36-53%) para BRCA1 y 17% (IC del 95%, 11-25%) para las portadoras de BRCA2.

Para el cáncer de mama contralateral, el riesgo acumulado 20 años después del diagnóstico de cáncer de mama fue de 40% (IC del 95%, 35-45%) para BRCA1 y 26% (95% CI, 20-33%) para las portadoras de BRCA2. [HR] para comparar BRCA2 vs. BRCA1, 0,62; IC del 95%, 0,47-0,82; P = 0,001 para la diferencia).

El riesgo de cáncer de mama creció con el aumento del número de parientes de primer y segundo grado diagnosticadas de cáncer de mama tanto para BRCA1 (HR para ≥ 2 frente a 0 parientes afectadas, 1,99, IC95%, 1,41-2,82, P <,001 para la tendencia) como para las portadoras de BRCA2 (HR, 1,91, IC del 95%, 1,08-3,37, P = 0,02 para la tendencia).

El riesgo de cáncer de mama fue mayor si las mutaciones se localizaron fuera vs. dentro de las regiones delimitadas por las posiciones c.2282-c.4071 en BRCA1 (HR, 1,46, IC 95%, 1,11-1,93, P = ,007) y c.2831-c 0,6401 en BRCA _ {2} (HR, 1,93; IC del 95%, 1,36-2,74; P & lt; 0,001).

Conclusiones y Relevancia. Estos hallazgos proporcionan estimaciones del riesgo de cáncer de mama y ovario basadas en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, y en la utilización de la recopilación de datos prospectivos, para demostrar así la importancia potencial de la historia familiar y la ubicación de la mutación en la evaluación de riesgos.