

GENES BRCA Y MUTILACIONES PREVENTIVAS. UNA RESPUESTA EXCESIVA SI SE POPULARIZA

Juan Gervas, médico general, Equipo CESCA, Madrid, España

jgervasc@meditex.es mpf1945@gmail.com @JuanGrvas www.equipocesa.org

RESUMEN

Los genes BRCA son "normales" y necesarios (son "supresores" de tumores). Algunas de sus mutaciones se asocian a mayor probabilidad de cáncer, especialmente de mama y de ovario. Se pueden estudiar estas mutaciones con una determinación (test) que tiene patentada una empresa de Estados Unidos, que ejerce un monopolio de ventas pero también un control de la información científica al respecto.

Las mutaciones de los BRCA son raras en la población general (el 98% de las mujeres tienen genes BRCA normales). Dichas mutaciones son más frecuentes en las mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama (por ejemplo, dos o más familiares directos con cáncer de mama y uno de ellos antes de los 50 años). El grupo de mujeres con alto riesgo familiar es pequeño, el 0,4% del total de las mujeres.

La prevalencia de las mutaciones perjudiciales de los genes BRCA es 72 veces mayor en las mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama (comparadas con las de bajo riesgo, 0,12 contra 8,7%).

Así pues, si se hace el test de los BRCA sólo a las mujeres que tienen alto riesgo familiar, es esperable que tengan mutaciones el 8,7% de ellas. Eso representa el 0,04% del total de la población (unas 40 por 100.000). Es decir, afecta a unas 8.000 españolas (de 23 millones).

La posibilidad de desarrollar cáncer de mama y ovario se incrementa especialmente en las mujeres que al tiempo: 1/ forman parte del grupo de alto riesgo familiar y 2/ tienen mutaciones perjudiciales de los genes BRCA. Son esperables muchos más cánceres de mama y ovario en las mujeres portadoras de mutaciones perjudiciales de los genes BRCA y que tienen alto riesgo familiar; estas mujeres tienen 60 veces más casos de cáncer de mama y 37 veces más de cáncer de ovario (comparadas con las mujeres portadoras de mutaciones de los genes BRCA pero con riesgo familiar bajo, respectivamente 82 contra 4925, cánceres de mama, y 38 contra 1432, cánceres de ovario). El aumento del número de cánceres de mama y ovario no se acompaña de aumento de gravedad y/o agresividad de los mismos, pues de hecho suelen responder mejor al tratamiento que cánceres comparables en mujeres sin mutaciones de los genes BRCA.

En las mujeres de alto riesgo familiar y portadoras de mutaciones perjudiciales de los genes BRCA

(aproximadamente 40 por cada 100.000 mujeres, en total unas 8.000 en España), caben varias alternativas preventivas pero no hay fundamento científico sólido para justificarlas, ni para elegir. Lamentablemente, se está creando una opinión que lleva a la determinación general, en toda la población femenina, de las mutaciones de los genes BRCA. Los pechos y ovarios se empiezan a ver como "peligrosos", órganos a extirpar para evitar "males mayores". Durante siglos fue la (falsa) religión la que vio la sexualidad como pecaminosa; hoy es la (falsa) ciencia la que ve todo ello como peligroso, y ambas visiones llevan en algunos casos a la mutilación genital femenina.

NOTA

Este texto científico pretende aclarar las dudas que ha provocado un texto en el "New York Times" publicado por una actriz estadounidense

<http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html? r=0>

No hay nada que comentar respecto al caso personal, su impacto en la salud y su respuesta individual. La enfermedad nos hace frágiles y las decisiones que tomamos son respetables, salvo que se haga daño a terceros.

Por el daño a terceros es imprescindible comentar el "destilado" del caso cuando se pone de ejemplo y los consejos que se incluyen en el texto.

Conviene aclarar que el antecedente de la madre con cáncer de mama (o de ovarios) antes de los 50 años no conlleva por sí la inclusión en el grupo de alto riesgo por la historia familiar.

Además, el riesgo que se comenta (87% para cáncer de mama y 50% para cáncer de ovario) se refiere al "riesgo acumulado a los 75 años", no al riesgo en los próximos años. Y se refiere al riesgo de que se presente el cáncer, no al riesgo de muerte por el mismo.

Por otra parte se da el nombre de una clínica concreta, lo que es innecesario e irrelevante, y al tiempo se propone una cirugía complicada y cara que se presenta como ideal y exenta de complicaciones a corto y largo plazo, lo que no es cierto.

Se propone la determinación de las mutaciones de los genes BRCA como un "seguro" para tomar decisiones que no sólo disminuyen la frecuencia del cáncer de mama, sino que evitan la mortalidad por tal enfermedad. Parece que todo cáncer de mama sea mortal y que con la determinación de los genes BRCA se pueden tomar decisiones que "erradiquen" los cánceres de mama y ovario, todo ello bien lejos de la realidad.

Por último, se promueve el uso del cribado (determinación de las mutaciones de los genes BRCA) en todas las mujeres, de todos los países. Es una recomendación sin fundamento científico, que llevará a un uso indiscriminado de una prueba genética. La beneficiada con tal recomendación ha

sido la industria que tiene la patente de la determinación (test) de las mutaciones de los genes BRCA.

No puede faltar, claro, la alusión a los "grandes números", al citar al medio millón de mujeres que fallecen en el mundo por cáncer de mama (lo que es terrible, pero conviene poner en situación recordando que en el mundo hay casi 4.000 millones de mujeres, de las que mueren anualmente unos 180 millones, y que la mortalidad más importante e impactante es la que provocan la pobreza, el hambre y la falta de acceso al agua, más las guerras).

1.- Todos tenemos genes BRCA.

Los genes BRCA son genes normales y necesarios que todos tenemos en todas las células, que heredamos y que pasamos a la descendencia. El gen BRCA1 se encuentra en el cromosoma 17 y el gen BRCA2 se encuentra en el cromosoma 13. Ambos genes producen proteínas que reparan los errores en la replicación del ADN (genes). Son genes "supresores de tumores".

En síntesis: Los genes BRCA forman parte del conjunto normal de genes de todas las células humanas, y su función ayuda a reparar errores en la síntesis de los propios genes.

2.- Algunas mutaciones de los genes BRCA son perjudiciales.

A veces los genes BRCA mutan de forma que se altera su función. Es decir, pueden no corregirse algunos errores en la replicación del ADN, lo que algunas veces lleva al desarrollo de cánceres.

Hay cientos de mutaciones de los genes BRCA, y muchas no se asocian a ningún trastorno ni problema. Sin embargo, algunas mutaciones se asocian a mayor frecuencia de cáncer. En concreto, el gen BRCA1 se descubrió porque tiene mutaciones que se encuentran con frecuencia en las mujeres con cáncer de mama y de ahí viene su acrónimo, del inglés "BReast CAncer". El gen BRCA2 se asocia más a cáncer de ovario y de trompa de Falopio. Hay otros cánceres ligeramente más frecuentes en las personas con mutaciones perjudiciales de los genes BRCA, como cáncer de estómago, páncreas, testículo, próstata, melanoma, etc.

Algunas poblaciones tienen más frecuencia de estas mutaciones como holandeses, noruegos, judíos askenacías (del centro y este de Europa) y otros.

Tener una mutación perjudicial de los genes BRCA no siempre se sigue del perjuicio. No sabemos por qué algunas mutaciones de los BRCA se siguen de cáncer, y otras no, ni por qué ello depende de características personales y familiares. Tampoco sabemos la interacción de factores ambientales, familiares e individuales en la "expresión" (penetrancia) de los BRCA, en su capacidad de

"producir" cáncer. Es la "paradoja de la predicción", clave en genética

<http://equipocesca.org/new/wp-content/uploads/2009/04/etica-y-practica-del-diagnostico-y-de-la-terapeutica-genetica.pdf>

En síntesis: Los genes BRCA pueden mutar, y algunas mutaciones se asocian a desarrollo de cánceres. No conocemos bien las razones de dicha asociación, que es más frecuente en algunas poblaciones, familias e individuos.

3.- Cada vez hay más cáncer de mama, pero la mortalidad por cáncer de mama disminuye poco.

En España y en otros países desarrollados hay "fiebre diagnóstica" del cáncer de mama, de forma que, por ejemplo, en 2007 se diagnosticaron 15.000 nuevos casos y en 2011 la cifra subió a 22.000. Tal fenómeno se asocia al cribado ("screening") con mamografía, que "adelanta" el diagnóstico en la esperanza de facilitar la curación mediante el "diagnóstico precoz". Pero, lamentablemente, tal fiebre diagnóstica no se sigue de un decrecimiento proporcional de la mortalidad por cáncer de mama.

La mortalidad ha disminuido ligeramente, pero sobre todo por las mejoras en el proceso diagnóstico clínico y en la terapéutica consiguiente. De hecho, el cribado con mamografía aumenta el número de cánceres porque diagnostica muchos que desaparecerían espontáneamente, no crecerían o no darían metástasis nunca, de forma que se hace un flaco favor al diagnosticarlo. Este "sobrediagnóstico" llega en Cataluña, en algún grupo de edad, hasta el 47%

<http://breast-cancer-research.com/content/12/4/R58>

Es decir, muchos cánceres de mama diagnosticados y tratados no son cánceres biológicos (peligrosos para la vida) sino cánceres histológicos (no peligrosos para la salud). Se dice que el cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres, pero gran parte de dicha frecuencia es falsa, de cánceres no peligrosos para la salud.

En 2011 murieron en España 188.000 mujeres, de ellas unas 6.300 por cáncer de mama. Es decir, el 97% de las mujeres no murieron por cáncer de mama. También hubo varones muertos por cáncer de mama (exactamente 85, de un total de casi 200.000 defunciones, de forma que el 99,96% de los hombres no muere de cáncer de mama)

<http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>

La muerte por cáncer de mama es, además, cuestión que afecta básicamente a las ancianas. Es absurdo que las mujeres jóvenes miren sus pechos con aprensión. Para tener idea, se ha calculado que en Estados Unidos, de cada 1.000 mujeres no fumadoras, morirán en los próximos 10 años

según su edad:

Edad	Enfermedad cardíaca	Cáncer de mama	Cáncer de ovario	Accidentes	Total
35 años	1	1	0	2	14
45 años	2	3	1	2	25
55 años	8	6	2	2	55
65 años	25	8	3	3	131
75 años	89	11	5	7	335

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298961/>

En España, para las mujeres menores de 50 años la probabilidad de morir por cáncer de mama es la mitad que la probabilidad de morir por accidentes domésticos.

En síntesis: Las mujeres de menos de 50 años pueden sentirse "amenazadas" por la mortalidad por cáncer de mama, pero ello no se corresponde con los hechos. Ha aumentado en mucho el diagnóstico de cáncer de mama, pero sin disminución correspondiente de la mortalidad. Muchos cánceres de mama diagnosticados precozmente son sólo cánceres "histológicos", que desaparecen espontáneamente o no se desarrollarían nunca.

4.- El sobre-diagnóstico crea un ejército de falsas sobrevivientes al cáncer de mama.

De media, se estima en algo más del 30% el sobre-diagnóstico del cáncer de mama por el cribado de cáncer de mama. Esto representa, por ejemplo, que en Estados Unidos se haya convertido falsamente a 1.300.000 mujeres en sobrevivientes al cáncer de mama en los últimos 30 años

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1206809>

Son mujeres "sobrevivientes" que sufren todo el tratamiento y el seguimiento sin necesidad. Por ello el cribado con mamografía produce un aumento artificial de la "supervivencia a los 5 años", pues mucha "supervivencia" es falsa (son cánceres que nunca hubieran amenazado la vida) y de hecho produce unos años terribles, siempre pendiente "del cáncer". El cribado con mamografía ni disminuye la mortalidad ni alarga la vida, y disminuye innecesariamente su calidad. Por consecuencia, se pide que no se emplee la "supervivencia a los 5 años" como prueba de eficacia de los cribados de cáncer

<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f548>

La epidemia de diagnóstico de cáncer de mama crea un miedo inmenso al cáncer de mama, y las mujeres terminan mirando sus pechos como algo peligroso. Pero el ejército de sobrevivientes al

cáncer de mama produce otros daños. El principal es que contribuye a aumentar "el riesgo" de sus familiares, también en falso.

Así, por ejemplo, una mujer se considera que tiene alto riesgo familiar de cáncer de mama si cuenta al menos con dos familiares directos (madre, hermana, hija) con cáncer de mama y una de ellas lo tuvo antes de los 50 años. Este cálculo depende de que "realmente" tengan cáncer de mama los familiares, pero con tanta sobreviviente en falso, muchas mujeres serán etiquetadas erróneamente como de alto riesgo. Estas mujeres de alto riesgo son seguidas intensamente, lo que facilita que sufran ellas mismas sobre-diagnóstico, en un círculo infernal que aumentará erróneamente "el riesgo" de sus familiares.

En síntesis: El sobre-diagnóstico del cáncer de mama provoca inmensos daños a millones de mujeres en el mundo, diagnosticadas en falso como si tuvieran un cáncer "biológico" (amenazante para la vida). Además, tal sobre-diagnóstico aumenta en falso el riesgo familiar para el cáncer de mama, pues sus casos distorsionan los cálculos, en el sentido de incrementar dicho riesgo.

5.- La determinación de los genes BRCA se debería hacer sólo en las mujeres de alto riesgo para cáncer de mama y de ovario.

En la población general es muy baja la frecuencia de las mutaciones perjudiciales de los genes BRCA pues se ve en aproximadamente el 2%.

Según el riesgo familiar, en los Estados Unidos, la prevalencia de estas mutaciones es del 0,12% en la población de bajo riesgo familiar, del 1,5% en la de riesgo familiar moderado y del 8,7% en las de alto riesgo familiar de tener cáncer de mama.

<http://annals.org/article.aspx?articleid=718714>

El riesgo de padecer cáncer se calcula para una mujer que viva hasta los 75 años (riesgo acumulado de padecer cáncer). Tal riesgo depende de tener una mutación perniciosa de los genes BRCA, y de sus antecedentes familiares. La historia familiar de una mujer se determina según la presencia de cáncer en sus familiares. Por ejemplo, lleva a alto riesgo familiar el tener 1/ un familiar directo (padre, hermano, hijo) varón con cáncer de mama, 2/ dos familiares directos con cáncer de mama, y uno antes de los 50 años, 3/ una familiar directa con cáncer de mama bilateral, 4/ una familiar directa con cáncer de mama y cáncer de ovario, 5/ tres familiares directos y/o segundo grado (abuelas, tías) con cáncer de mama, 6/ dos o más familiares directos y/o segundo grado con cáncer de mama y cáncer de ovario (un tipo de cáncer por persona) y 7/ dos o más familiares directos y/o segundo grado con cáncer de ovario

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>

Se calcula que el 92,7% de las mujeres tienen un riesgo bajo familiar de cáncer de mama, el 6,9% un riesgo moderado familiar y el 0,4% un riesgo alto familiar. Es decir, de 100.000 mujeres de la población general, 92.707 pertenecen al grupo de bajo riesgo familiar, 6.862 al grupo de riesgo familiar moderado y 431 al grupo de alto riesgo familiar.

Por otra parte, en 100.000 mujeres de cada grupo de riesgo, hay unas 250 portadoras de mutación de los genes BRCA entre las que tienen bajo riesgo familiar, 1.800 entre las que tienen riesgo moderado y 8.700 entre las que tienen riesgo alto familiar. Se puede calcular que entre estas mujeres portadoras de mutaciones perniciosas de los genes BRCA, a los 75 años y sin ninguna intervención preventiva, habrá 82 cánceres en las mujeres de bajo riesgo, 748 en las de riesgo moderado y 4.925 en las de alto riesgo. Respecto al cáncer de ovario, las cifras respectivas son 38, 616 y 1.432. Los cánceres se concentran, pues, en el pequeño grupo de mujeres de alto riesgo (0,4% del total de la población de mujeres).

Así pues, si se hace el test de los BRCA sólo a las mujeres que tienen alto riesgo familiar, es esperable que tengan mutaciones el 8,7% de ellas. Eso representa el 0,04% del total de la población (unas 40 por 100.000). Es decir, afecta a unas 8.000 españolas (de 23 millones).

Hay tablas y algoritmos para determinar el riesgo de padecer el cáncer de mama. Lamentablemente, dichas tablas y algoritmos no han sido evaluadas respecto a su efectividad, ni acerca del posterior impacto en la supervivencia, y se desconoce la mejor forma de aplicarlos

<http://decisionaid.ohri.ca/AZsearch.php?criteria=brca&search=Go>

<http://summaries.cochrane.org/CD003721/cancer-genetic-risk-assessment-for-individuals-at-risk-of-familial-breast-cancer>

La determinación de los genes BRCA no es infalible. Por ejemplo, son falsos negativos el 12-15%; y aproximadamente en el 13% de los test "positivos" se desconoce el significado de la mutación (beneficioso, perjudicial, neutro).

El valor predictivo positivo (la probabilidad de que siendo positivo el test se desarrolle la enfermedad) es mucho mayor en la población de mujeres de alto riesgo. Por todo ello la recomendación es hacer la prueba para estudiar los genes BRCA sólo en las poblaciones de alto riesgo, no en la población general

<http://annals.org/article.aspx?articleid=718714>

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/brcatest/brgenfact.pdf>

Los datos sobre los tests genéticos (sensibilidad, especificidad y otros) no se conocen con precisión. Por ejemplo falta conocimiento sobre la importancia de la edad en que se hace la determinación, pues gran parte del conocimiento sobre la prueba de los genes BRCA están secuestrados por

Myriad Genetics. Esta empresa de Estados Unidos ha patentado la determinación (el test) y las propias mutaciones y no comparte la información como se suele compartir en ciencia e investigación, con el objetivo de mantener su monopolio y (también) artificialmente alto el precio (unos 3.000 dólares contra los 200 "lógicos"). Cuando expire la patente, la empresa espera mantener los ingresos en base a su conocimiento sobre bases de datos con la asociación de algunas mutaciones específicas y el pronóstico de los cánceres, información que no ha compartido nunca <http://www.genomicslawreport.com/index.php/2013/05/01/some-thoughts-on-myriad-after-the-supreme-court-argument/#more-12729>

Como era esperable, la publicación de la actriz estadounidense en el "New York Times" tuvo impacto positivo en el valor de las acciones de Myriad Genetics en la Bolsa de Nueva York, pues los accionistas anticiparon un incremento en el empleo del test de los genes BRCA

<http://www.marketwatch.com/story/jolie-gives-star-power-to-stock-2013-05-14>

<http://www.thenation.com/article/174397/cashing-breast-cancer-awareness#>

Es lo que se llama "efecto Angelina Jolie", similar al que consiguió Katic Courie con su colonoscopia en directo en la televisión, el año 2000, que se siguió de un aumento espectacular (y en su mayor parte innecesario) de dicha prueba

<http://commonsensemd.blogspot.ca/2013/05/breast-cancer-and-angelina-jolie-effect.html>

En síntesis: La prevalencia de las mutaciones perjudiciales de los genes BRCA es 72 veces mayor en las mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama (comparadas con las de bajo riesgo, 0,12 contra 8,7%). El grupo de mujeres con alto riesgo familiar es pequeño, el 0,4% del total. En total, de cada 100.000, son unas 40 mujeres las portadoras de mutaciones perjudiciales de los genes BRCA que tienen alto riesgo familiar (en España, en total unas 8.000 mujeres). Son esperables muchos más cánceres de mama y ovario en las mujeres portadoras de mutaciones perjudiciales de los genes BRCA y que tienen alto riesgo familiar; estas mujeres tienen 60 veces más casos de cáncer de mama y 37 veces más de cáncer de ovario (comparadas con las mujeres portadoras de mutaciones de los genes BRCA pero con riesgo familiar bajo, respectivamente 82 contra 4925, cánceres de mama, y 38 contra 1432, cánceres de ovario). Las pruebas para determinar las mutaciones de los genes BRCA están patentadas por una industria estadounidense, Myriad Genetics que por ese monopolio controla el precio y la información. El "efecto Angeline Jolie" ha provocado el aumento del valor de las acciones de dicha empresa.

6.- Tener genes BRCA aumenta la probabilidad de tener cáncer de mama y ovario, pero estos se curan mejor.

A lo largo de la vida, hasta los 75 años, la probabilidad de tener cáncer de mama en la mujer es del 10-12%. Cuando la mujer tiene mutaciones de los genes BRCA la probabilidad se multiplica por cinco, y pasa a ser del 50-60% (calculado para las mujeres que llegan a los 75 años). Se habla de "riesgo acumulado de cáncer de mama a los 75 años" y conviene que la mujer comprenda que la probabilidad se refiere al curso de una vida entera. En lo que respecta al cáncer de ovario, dicho riesgo se multiplica por 10-30 pues pasa del 1,4% en la población general al 15-40% entre las portadoras de las mutaciones. No obstante, todos estos datos se han obtenido de familias seleccionadas por tener cáncer, en las que la presencia de dichos cánceres es mayor de la normal.

Se ha calculado que la presencia de las mutaciones de los genes BRCA se acompaña de menor expectativa de vida, con mayor impacto el BRCA1. Para una mujer de 25 años en la que no se haga ningún estudio ni tratamiento, la expectativa de llegar a los 70 años baja del 84% al 71% (BRCA2) y al 53% (BRCA1). Lamentablemente todos estos cálculos son teóricos, no proceden del seguimiento de poblaciones sino de estudios observacionales

<http://jco.ascopubs.org/content/28/2/222>

Pese a todo, la evolución de los cánceres de mama y de ovario diagnosticados en mujeres portadoras de mutaciones perjudiciales de genes BRCA mutados es mejor que en las mujeres con genes BRCA no mutados. Se desconocen las razones para esta mayor supervivencia

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/5/70>

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1104901>

En general, las mujeres sobrestiman los beneficios del cribado con mamografía, y sobrestiman los perjuicios de las mutaciones de los BRCA. Tienen la idea (falsa) de que tales mutaciones llevan a cánceres que no se pueden tratar ni curar.

En síntesis: Las mujeres portadoras de mutaciones perjudiciales de los genes BRCA tienen mayor "riesgo acumulado de cáncer de mama y ovario a los 75 años", y su expectativa de vida es menor. Sin embargo, una vez que sufren cáncer de mama o de ovario, tienen mayor supervivencia que las mujeres con cánceres similares y sin mutaciones de los genes BRCA.

7.- Las mujeres de alto riesgo y con genes BRCA mutados pueden optar entre varias alternativas de prevención.

La mastectomía radical bilateral se ha difundido como "la alternativa" ante el resultado del test, ante la mutación de los genes BRCA. Incluso se ha difundido la extirpación contralateral de la mama sana en las mujeres que han tenido cáncer de mama (sin que sean portadoras de mutaciones de los genes BRCA). Sin embargo, estas intervenciones tienen problemas y lo esencial es que las mujeres

comprendan las limitaciones de la mastectomía

<http://summaries.cochrane.org/CD002748/women-should-be-aware-of-their-true-risk-of-developing-breast-cancer-and-the-limitations-of-current-evidence-when-considering-prophylactic-mastectomy>

Dichas pautas quirúrgicas "preventivas" cuentan con escaso fundamento científico, especialmente por la falta de ensayos clínicos (que se consideran éticamente inaceptables, en contra de la lógica), por los problemas en los estudios observacionales y por su falta de impacto en la mortalidad.

Hay estudios de cohortes que demuestran la efectividad de la mastectomía para disminuir el número de cánceres de mama, y de la ovariectomía con salpingoectomía para disminuir el número de cánceres de ovario y trompa de Falopio y su mortalidad

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=186510>

Ha revisado en conjunto la efectividad de la cirugías profilácticas el grupo de la Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnología Sanitaria que ha destacado, por ejemplo, los problemas de validez externa (para generalizar sus resultados)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471565>

Naturalmente, si eliminamos las mamas (por completo, o con el "vaciado" de su contenido, "adenomastectomía") disminuye la probabilidad de cáncer de mama. Es lo mismo que si cortamos las manos, disminuyen las posibilidades de cáncer de manos. Idem respecto al ovario. Sin embargo, no desaparece totalmente la posibilidad de cáncer, no se "erradica" el problema pues siempre pueden quedar restos entre las costillas, o en axilas. Por otra parte, la cirugía no deja de tener complicaciones, en el 21% de los casos. Las reintervenciones son frecuentes especialmente cuando se reconstruye la mama, del 4% en las mastectomías radicales sin reconstrucción y del 49% en las mastectomías radicales con reconstrucción.

Cabe la combinación de la mastectomía radical bilateral con la ovariectomía radical bilateral (con extirpación también de las trompas de Falopio, salpingoectomía). Los resultados dependen de la edad de la paciente, pero no se elimina la posibilidad de tener cáncer de ovario. En general, en el caso de mutaciones del BRCA1 lo más efectivo es la ovariectomía a los 40 años, que mejora en un 15% la perspectiva de riesgo acumulado, y respecto al gen BRCA2 es la mastectomía a los 40 años, que mejora en un 7% dicha perspectiva. Las dos cirugías a esa edad mejoran las perspectivas un 24% (BRCA1) y un 11% (BRCA2)

<http://jco.ascopubs.org/content/28/2/222>

También cabe el tratamiento preventivo con medicamentos (quimioterapia), con sus efectos adversos. Y también es posible seguir a estas mujeres con métodos diagnósticos, especialmente resonancia magnética nuclear anual.

Lamentablemente, todas estas actividades preventivas se basan en estudios con problemas, limitaciones y debilidades que hacen poco fiables su generalización. Las mujeres aceptan someterse a una mutilación genital y mamaria sin un sólido fundamento científico.

Entre 100.000 mujeres de la población general, para evitar 1 caso de cáncer de mama (no una muerte por cáncer de mama) el número de mujeres a "cribar" (hacer el test para determinar si tienen mutaciones de los genes BRCA) depende del riesgo familiar (bajo, moderado, alto) y de la pauta preventiva (quimioterapia, mastectomía, ovariectomía):

	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
Quimioterapia	12862	1419	211
Mastectomía	11049	1222	182
Ovariectomía	4100	452	68

<http://annals.org/article.aspx?articleid=718714>

Entre las mujeres portadoras de mutaciones perniciosas de los genes BRCA, a los 75 años, con mastectomía bilateral preventiva, se habrán evitado 9 cánceres de mama en las mujeres de bajo riesgo, 82 en las de riesgo moderado y 550 en las de alto riesgo (de un número esperado respectivamente de 82, 748 y 4.925 para 100.000 mujeres de cada grupo de riesgo). Si se emplea ovariectomía se evitarán 24 casos de cáncer de mama en las mujeres de bajo riesgo, 222 en las de riesgo moderado y 1.483 en las de riesgo algo.

Respecto al cáncer de ovario, con la ovariectomía se habrán evitado a los 75 años, 14 casos de cáncer de ovario en las mujeres de bajo riesgo, 230 en las de riesgo moderado y 530 en las de riesgo alto (de un número esperado respectivamente de 38, 616 y 1.432 para 100.000 mujeres de cada grupo de riesgo).

El efecto beneficioso se concentra, pues, en las mujeres de alto riesgo familiar y portadoras de mutaciones de los genes BRCA. En todo caso los datos se refieren a casos evitados de cáncer, no muertes evitadas de cáncer.

<http://annals.org/article.aspx?articleid=718714>

El "caso" de las mutaciones de los genes BRCA hace evidente los problemas de "la era de la genética", y especialmente las dificultades que tienen pacientes y profesionales para entender y dar respuesta adecuada al concepto de "riesgo genético"

<http://equipocesca.org/genetica-y-prevencion-cuaternaria-el-ejemplo-de-la-hemocromatosis/>

En síntesis: Las alternativas preventivas son agresivas y su fundamento científico es débil, a partir de extrapolaciones de estudios observacionales (no ensayos clínicos). Deberían ofrecerse sólo a las mujeres de alto riesgo familiar y portadoras de mutaciones perjudiciales de los genes BRCA, y

asegurarse de que entienden bien las limitaciones y problemas inherentes a cada alternativa. El comportamiento irracional puede potenciarse si la información es sesgada o incompleta.