

REVISIÓN

Mastectomía contralateral profiláctica

Ventura Amador Barrameda



Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Insular Nuestra Señora de Los Reyes, El Hierro, Santa Cruz de Tenerife, Canarias, España

Recibido el 11 de julio de 2020; aceptado el 16 de septiembre de 2020
Disponible en Internet el 23 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
BRCA;
Mastectomía
profiláctica

Resumen El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer. La mayoría de los carcinomas son esporádicos (70-80%)¹, siendo una menor proporción los relacionados con antecedentes familiares y hereditarios (15-20%)¹. En 1991 el *National Institutes of Health* publica un consenso en el que considera la cirugía conservadora del cáncer de mama en estadios iniciales (I-II), la primera opción frente a la mastectomía, dado que la supervivencia era equiparable en las 2 opciones quirúrgicas². La *National Comprehensive Cancer Network*³ también comparte este consenso. Sin embargo, en las 2 últimas décadas, la mastectomía contralateral profiláctica ha aumentado como cirugía reductora de riesgo. El objetivo de este estudio es realizar una revisión actualizada de la literatura científica más relevante sobre la mastectomía contralateral profiláctica como cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama. Se analiza el riesgo de sufrir un cáncer de mama contralateral, así como la supervivencia global. Se abordan aspectos referentes al estudio de los factores influyentes en el aumento de las mastectomías contralaterales profilácticas, las técnicas relevantes de mastectomía y reconstrucción mamaria en la cirugía reductora de riesgo junto a sus complicaciones. Por último, se estudia el grado de satisfacción y de calidad de vida tras cirugía reductora de riesgo y el análisis de costes.

© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast Cancer;
BRCA;
prophylactic
mastectomy

Contralateral prophylactic mastectomy

Abstract Breast cancer is the most common tumour in women. The majority of carcinomas are sporadic (70%-80%)¹, and a smaller proportion is related to family and hereditary history (15%-20%)¹. In 1991, the National Institutes of Health published a consensus that recommended conservative surgery for early stage breast cancer (I-II) as the first option over mastectomy, given that survival was similar in the 2 surgical options². This recommendation is also made by the National Comprehensive Cancer Network³. However, in the last 2 decades, there has been an increase in the practice of prophylactic contralateral mastectomy as risk-reducing surgery. The aim of this study was to provide an up-to-date review of the most relevant scientific literature on prophylactic contralateral mastectomy and surgery to reduce the risk of breast cancer. The

Correo electrónico: dr.venturaamador@yahoo.es

<https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.09.008>

0214-1582/© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

risk of contralateral breast cancer is analysed, as well as overall survival. The review discusses aspects related to the study of the factors influencing the increase in prophylactic contralateral mastectomies, the techniques of mastectomy and breast reconstruction in risk-reducing surgery, and its complications. Finally, we analyse the degree of satisfaction and quality of life after risk-reducing surgery and provide a cost analysis.

© 2020 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en la mujer, representando en España el 29% del total de tumores en mujeres, según los datos de la *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*¹. A pesar de que su mortalidad ha disminuido en los últimos años, continúa siendo la primera causa de fallecimiento en la población femenina¹. La mayoría de los carcinomas son esporádicos (70-80%)¹, siendo una menor proporción los relacionados con antecedentes familiares y hereditarios (15-20%)¹. La agregación familiar no siempre se asocia a mutación de riesgo, sino que puede ser debida a factores ambientales o estilos de vida compartidos, entre otros¹.

El riesgo acumulado de desarrollar un CM en la población general está en torno al 10%, mientras que en los portadores de mutaciones *BRCA1* estaría próximo al 60% y en los vinculados al *BRCA2* próximo al 50%, siendo menor en el resto de síndromes hereditarios (*p53*, *PTEN*, *STK11* o *RAD51C*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM* y *BRIP1* en fase de validación clínica)¹.

En 1991 el *National Institutes of Health* publica un consenso en el que considera la cirugía conservadora del CM en estadios iniciales (I-II) la primera opción frente a la mastectomía, dado que la supervivencia era equiparable en las 2 opciones quirúrgicas². La *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*³ también comparte este consenso. A pesar de lo referido, la mastectomía contralateral profiláctica (MCP) aumentó en las 2 últimas décadas, lo cual es paradójico según el consenso dictado por el *National Institutes of Health* y la *NCCN*^{2,3}.

La MCP extirpa todo el tejido sano contralateral, teniendo como principal objetivo reducir el riesgo de CM metacrónico contralateral (CMMC) y aumentar la supervivencia. La MCP es una opción quirúrgica dirigida a las pacientes ya tratadas de un CM que solicitan una cirugía reductora de riesgo contralateral. El riesgo de padecer un CMMC difiere entre la población general y la que presenta antecedentes familiares y hereditarios de CM (producto de mutaciones en la línea germinal que se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante y se estima que representan entre el 5-10% del total de cánceres de mama)¹. El riesgo acumulado de desarrollo de CMMC en no portadoras de *BRCA1/2* es del 3% a 5 años, del 5% a los 10 años, mientras que en mujeres portadoras es del 14% a los 5 años y del 22% a los 10 años⁴. Las mujeres pertenecientes a familias *BRCA1* presentan un riesgo de CM contralateral (CMC) 1,6 veces superior a las pertenecientes a familias *BRCA2*¹.

Material y método

Se realizó un trabajo de revisión basado en la búsqueda de la literatura científica relevante para la MCP en el CM. Se diseñó una estrategia de búsqueda específica que incluía la bibliografía publicada en inglés y español entre los años 2014 y 2018, en Medline, PubMed, Sciencedirect, SciELO, NCCN versión1. 2018, Ovid, Cochrane library, Google. Se utilizó como objeto de búsqueda los siguientes descriptores: mastectomía reductora de riesgo, MCP, mastectomía bilateral profiláctica, cirugía reductora de riesgo en el CM, mastectomía profiláctica y supervivencia, mastectomía profiláctica en portadoras de mutaciones *BRCA1/2*, mastectomía profiláctica en CM esporádico, mastectomía profiláctica y costes, mastectomía profiláctica y complicaciones, mastectomía profiláctica y calidad de vida, mastectomía profiláctica y efecto Angelina Jolie.

Resultados

Se identificaron 26 publicaciones de las que 18 son estudios observacionales de cohorte: 15 son retrospectivos y 3 son prospectivos; 7 revisiones y uno es una guía de manejo oncológico.

Riesgo de cáncer de mama contralateral

Basu et al.⁵ resumieron los factores que incrementan el riesgo de CMC (tabla 1)

El riesgo anual de CMC en la población general oscila entre el 0,5% y el 0,75%⁶. Esto implica que un CM en una mujer joven con una esperanza de vida > 40 años tenga un riesgo acumulado de CM en su vida en torno a un 20%⁶. Si además de un diagnóstico a una edad temprana se suma una historia familiar de CM aunque no sean portadoras de mutaciones genéticas, puede ser razonable la MCP⁷. La mayoría de los CMC suelen presentar un estadio igual o inferior al CM primario⁶. En las pacientes con historia familiar de CM sin ser portadoras de *BRCA1/2* su riesgo de CMC aumenta, siendo el riesgo en las pacientes de primer grado similar al de las portadoras *BRCA1/2*⁸.

La utilización de modelos de predicción de riesgo como el de Gail, el más utilizado, proporciona una evaluación más completa del riesgo de CM.

Schaapveld et al.⁶ en su estudio sobre las pacientes holandesas diagnosticadas de CM entre 1989 y 2002 con

Tabla 1 Factores que incrementan el riesgo de CMC

<i>Mutación genética:</i> las pacientes portadoras de <i>BRCA1/2</i> , p53 (síndrome de Li-Fraumeni) tienen un riesgo de desarrollar CMC de entre el 2% y el 3% por año
<i>Historia Familiar de CM:</i> sobre todo con familiares de primer grado tienen 3 veces más riesgo de desarrollar una recurrencia en comparación con las que no tienen historia familiar
<i>Mujeres jóvenes en el momento del diagnóstico de CM:</i> las pacientes < 30 años tienen un riesgo de desarrollo de CMC entre el 0,5% y el 1,3% por año
<i>Factores histológicos y biológicos:</i> tumores de alto grado, histología lobulillar, tamaño de la neoplasia y número de ganglios afectados, patrones RE-negativos, HER2-positivo o Triple negativo muestran un incremento de riesgo de CMC
<i>Las pacientes que hayan sido tratadas con radioterapia en el tórax</i>

Fuente: Boccardo y Gentilini⁵.

estadio I-IIIa, con una media de seguimiento de 5,8 años, informan de un aumento de la incidencia de CMC en mujeres menores de 40 años. En la revisión de Cantero y Triñanes¹ de los estudios de van Sprundel et al., Evans et al., Metcalfe et al. y Heemskerk-Gerritsen et al., se evalúan un total de 1.607 mujeres con CM unilateral (CMU) y portadoras de mutaciones *BRCA1/2* intervenidas con MCP. Los resultados de los estudios mencionados fueron concordantes, mostrando una reducción significativa del CMC del 93%, tanto a corto como a largo plazo (RR: 0,07; IC95%: 0,04-0,15)¹. Se observó un desarrollo de CMC en el 1,3% tras la MCP y en el 21% de las sometidas a vigilancia intensiva¹.

Nichols et al.⁶ reportan en su estudio sobre la *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, desde 1990 a 2016, una incidencia aumentada de CMC para *RE-negativos* frente a *RE-positivos*.

Influencia de la mastectomía contralateral profiláctica en la supervivencia

En la revisión de Agarwal et al.⁹, usando la base de *SEER* entre 1998 y 2002 con un seguimiento hasta 2012, para *cáncer ductal infiltrante unilateral*, concluyen que el aumento de la supervivencia en la MCP no es estadísticamente significativo frente a la mastectomía unilateral del CM primario. Es un estudio con muchos sesgos, entre ellos no diferenciar la población con aumento de riesgo de CMMC por predisposición genética e historia familiar, ni las pacientes sometidas a diferentes tratamientos como la quimioterapia que influye en la supervivencia, ni tener en cuenta factores como invasión linfovascular y estando limitado solo a un tipo histológico de cáncer de CM⁹.

Chung et al., Peralta et al. en sus estudios encontraron un aumento de la supervivencia global asociado a la MCP¹⁰. Boughy et al. en un estudio de la Clínica Mayo y Herrinton et al. en su estudio sobre *Cancer Research Network* encontraron un aumento de la supervivencia global asociado a la MCP¹⁰. Los datos obtenidos de estos estudios deben ser interpretados con precaución ya que el aumento de la

supervivencia está relacionado con otras causas como el tratamiento adyuvante más que con MCP, presentado estos estudios limitaciones. Yao et al.⁶ usando la base de datos del *National Cancer* con un seguimiento de 5 años estiman un beneficio estadísticamente significativo para la supervivencia global del 2% y una reducción del riesgo relativo del 12% en las pacientes que se someten a MCP.

Bedrosain et al. usando la base de datos *SEER* para el estudio de las pacientes con CMU desde 1998 a 2002 con un seguimiento hasta 2005 encontraron una reducción de la mortalidad de las pacientes sometidos a mastectomía bilateral frente a la unilateral del cáncer primario (0,84 vs. 1; IC95%: 0,76; 0,92)⁹. Observaron que las pacientes jóvenes (< 50 años) con CMU en estadios iniciales (I-II), con *RE-negativos* presentaron una mayor supervivencia global (4,8%)¹⁰. El estudio presenta algunas limitaciones como un corto tiempo de seguimiento, siendo necesarios seguimientos más largos que se traduzcan en un aumento de supervivencia significativo; no diferencian la población con aumento de riesgo de CMMC por predisposición genética e historia familiar; los datos obtenidos de estos estudios deben ser valorados con precaución ya que el aumento de la supervivencia está relacionado con otras causas como el tratamiento adyuvante más que con MCP. Jatoi y Parsons^{11,12} en su estudio retrospectivo en la *SEER* en las pacientes con CMU en estadio I-III, encontraron una asociación entre la MCP y la disminución de la mortalidad por CM. El estudio presenta limitaciones en cuanto al número de MCP realizadas en estadio III, cirugía inicial sobre el CMU primario (conservadora o mastectomía), no diferencian la población con aumento de riesgo de CMC, así como otras covariables: estatus socioeconómico, comorbilidades. El grupo de Kurian et al.⁹ en su estudio de la *SEER* sobre mujeres con CMU en estadio 0-III, con un seguimiento de 10 años, reporta que las pacientes sometidas a mastectomía bilateral profiláctica tenían similar riesgo de mortalidad que las sometidas a cirugía conservadora con radioterapia (RT) adyuvante, presentando una mortalidad significativamente reducida las pacientes sometidas a mastectomía bilateral profiláctica frente a las intervenidas con mastectomía unilateral. Indican la importancia de la RT en el tejido mamario residual y que la MCP no aportó una supervivencia estadísticamente significativa frente a la cirugía conservadora con RT adyuvante. Entre las limitaciones del estudio, no diferencian la población con aumento de riesgo de CMC.

Wong et al.⁹ obtienen usando la base de datos *SEER* los mismos resultados que Kurian et al. Estos resultados son debidos a que la cirugía conservadora de mama conlleva la RT como tratamiento complementario, mientras que las indicaciones de RT en ambas mastectomías mantienen las mismas indicaciones.

Portschy et al.⁸ mostraron una supervivencia a 20 años menor del 1% en mujeres no portadoras de *BRCA1/2* sometidas a MCP en las pacientes con estadio I e incluso menor beneficio para las pacientes con estadio II, no siendo significativo.

En el metaanálisis de Fayanju et al.¹⁰ se pone de manifiesto que la MCP en las pacientes con CMU disminuye el riesgo de CMC pero no aporta beneficio en la supervivencia. Este grupo recomienda la MCP en las pacientes con factores de riesgo genético e historia familiar de CM

Tabla 2 Posibles indicaciones de la MCP (*Sociedad de Cirugía Oncológica [SSO]*)

Mutación *BRA1/2* u otras mutaciones conocidas y en historia familiar de cáncer de mama u ovario en al menos 2 familiares de primer grado
 Dificultad de seguimiento (clínico y mamográficamente) de mamas con tejido de alta densidad o con microcalcificaciones indeterminadas y difusas
 Deseo de mejorar la simetrización en la reconstrucción mamaria

Fuente: Davies et al.⁶

y no la recomiendan para el resto de la población con CMU.

Davies et al. muestran en su estudio, en la *SEER* sobre las pacientes de la *Universidad de Texas MD Anderson Cancer Center*, una mejora significativa (reducción del riesgo relativo de un 25%) en la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes que se someten a MCP frente a las que no, siendo mayor en los *RE-negativos* que en los *RE-positivos*⁶.

En su revisión de los estudios de van Sprundel et al., Evans et al., Metcalfe et al. y Heemskerk-Gerritsen et al., con un reclutamiento de 1.637 pacientes en total, de mujeres con CMU, portadoras de mutaciones *BRCA* e intervenidas con MCP, Cantero y Triñanes¹ informaron de una reducción significativa de la mortalidad general, próxima al 49% en comparación con las pacientes sometidas a vigilancia intensiva (HR: 0,512 [0,368-0,714])¹. Los resultados están expresados en términos relativos pudiendo estar sobreestimados¹.

Un análisis de la *Cochrane* publicado en 2009 concluye que la MCP no aporta beneficio en la supervivencia global².

Existen diferentes estudios que establecen que el pronóstico en las pacientes con CM está fuertemente relacionado con las características del primer tumor¹³. El riesgo de metástasis distales del CM primario supera el riesgo de CMC⁶, por lo que la MCP en las pacientes con CM no aumenta la supervivencia global, incrementando únicamente el tiempo libre de enfermedad. La MCP reduce el riesgo de desarrollo de CMC en un 94%, siendo mayor para *CM RE-negativo* frente a los *RE-positivos*⁶.

Factores influyentes en el aumento de las mastectomías contralaterales profilácticas.

En 1993 la *Sociedad de Cirugía Oncológica (SSO)*⁶ publica las guías para la cirugía reductora de riesgo, actualizadas en 2007, sobre las posibles indicaciones la MCP (tabla 2).

A pesar de no existir una evidencia en el aumento de la supervivencia con la MCP en mujeres sin predisposición genética y no estar indicada por la *NCCN*, las MCP continúan aumentando¹⁴. Muchas mujeres eligen someterse a MCP por desconocimiento y considerando que esta técnica aumentará su supervivencia.

La mayoría de las mujeres que se someten a una MCP no tienen predisposición genética ni factores de riesgo familiar que aumenten el riesgo de CMMC¹⁵. En el estudio retrospectivo de Fu et al. el 83,4% de las mujeres sometidas a MCP no eran portadoras de

mutaciones de *BRCA*¹⁶. En un estudio retrospectivo de cohorte realizado por Roberts et al.¹⁷ con un total de 811 mujeres canadienses sometidas mastectomía unilateral por carcinoma primario unilateral, desde el 2004 al 2010, mostró que la tendencia en este país a la MCP permanecía estable y con menor tendencia que en Estados Unidos. Los factores más influyentes en la MCP fueron: ser mujer joven con historia familiar de CM; Siendo la tendencia a MCP mucho menor en países como Reino Unido y Suiza en comparación con Estados Unidos. El modelo económico sanitario restrictivo hace que la tasa de MCP se menor debido a que al no existir una evidencia significativa de supervivencia no suele ser ofrecida por los médicos vinculados al tratamiento del CM. Otro factor influyente es el menor acceso a la reconstrucción inmediata.

Factores responsables de este aumento son: el temor a desarrollar un nuevo CM, pruebas altamente sensibles como la RM, mejoras en el diagnóstico genético de las pacientes portadoras de *BRCA1/2* y facilidades para la reconstrucción mamaria⁹.

El *New York Times*¹ publicó en el 2013 que la actriz Angelina Jolie se iba someter a una mastectomía profiláctica tras conocer que era portadora de una mutación *BRCA1*. Esta publicación supuso un aumento del interés a nivel internacional

por la pruebas genéticas, por el CM hereditario y la cirugía reductora de riesgo, lo que se denominó «*El efecto Jolie*»¹. Diferentes estudios han reportado un aumento de mastectomías profilácticas y de mujeres derivadas a consejo genético por este efecto. La influencia que las «celebrities» ejercen como modelos a seguir en la sociedad pueden influir en la toma decisiones precipitadas en las mujeres con CM.

Las mujeres de raza blanca son las que con mayor frecuencia eligen someterse a una MCP, en una relación (2:1) frente a las de raza negra¹⁴. Esto se debe a que la mayoría pertenece a un nivel socioeconómico más alto con mayor acceso a los servicios sanitarios privados, pruebas y accediendo a una mayor variedad de información, lo que las lleva a sobreestimar el riesgo de padecer un CMMC. Las mujeres de raza negra suelen tener menor percepción de riesgo de CMMC¹⁷. Sin embargo mujeres con bajos ingresos con indiferencia de la raza suelen elegir ser sometidas a MCP para evitar los costes derivados del tratamiento y seguimiento de un CMMC, que además las llevaría a una incapacidad temporal para trabajar. Otras mujeres eligen la MCP para no ser sometidas a seguimientos médicos y evitar tratamientos si son diagnosticadas de un CMMC. Parece que esta opción es elegida por mujeres que han sufrido un CM invasivo y han sido sometidas a tratamientos sistémicos, vaciamentos axilares, no queriendo volver a pasar por ellos si son diagnosticadas de un CMMC. Mujeres jóvenes < 40 años, con mayor nivel de educación suelen elegir someterse a MCP por temor sufrir un CMMC y conseguir una mejor simetrización con la mama contralateral en la reconstrucción, mejorando el impacto sobre la apariencia física¹⁴. En el estudio retrospectivo de Fu et al.¹⁶ encuentran que mujeres con más edad y con estadios más avanzados están menos interesadas en la MCP y en la reconstrucción mamaria. El grupo de Rosenberg et al.¹⁸ en un estudio de cohorte prospectivo con mujeres de 40 años o menores diagnosticadas de CM (0-III de estadio), encuentran que la probabilidad de elección de MCP es mayor en mujeres con menor IMC frente a cirugía con-

servadora. Probablemente esta elección esté relacionada con el mayor índice de complicaciones en la reconstrucción mamaria en las pacientes con mayor IMC¹⁸. Howard-McNatt et al.¹⁹ encuentran en su estudio de mujeres con CM invasivo y *BRCA-negativos*, una mayor tendencia a la MCP en las mujeres casadas frente a las que no lo estaban. Esto probablemente se deba a un mayor apoyo por parte de su parejas y a la estabilidad de su relación, repercutiendo en un menor impacto sobre su imagen corporal frente al que puede suponer en una mujer soltera¹⁹.

En la revisión de Dutta et al. en un estudio de cohortes sobre las pacientes registradas en la base de datos «*The National Cancer Database*» (NCDB) que incluye el 70% de las pacientes diagnosticadas de CM en Estados Unidos, observaron una tendencia a la mastectomía y MCP en las pacientes con *HR+/HER2+* y *HR-/HER2+*³, decisión influenciada por mayor recurrencia locorregional. En una revisión de SEER además de observar un aumento en la tendencia a elegir MPC desde 1998 a 2003 en CM invasivos, encuentran que este incremento también se observa en las pacientes con DCIS¹⁶. El riesgo de CMC invasivo o DCIS contralateral en las pacientes con DCIS es del 0,6% por año en el CM esporádico²⁰. Elsayegh et al. en su estudio retrospectivo sobre 165 mujeres con DCIS informaron de que un 25% se sometía a MCP sin ser portadoras de mutaciones genéticas ni tener historia familiar de cáncer de ovario²⁰. Goldflam et al. en su estudio retrospectivo muestran que la historia familiar de cáncer de ovario es más sugestiva de ser portadora de *BRCA* que la historia familiar de CM. Informan que las pacientes con CM en estadio inicial que más tendencia tienen a someterse a MCP son aquellas que tienen historia familiar de CM²⁰.

Katipamula et al.¹⁶ demostraron que un incremento del 50% en el uso de RM en el CM implicaba un aumento simultáneo de mastectomías en su institución. Miller et al.¹⁶ también informan de un aumento de mastectomías cuando se usa la RM en la planificación de la cirugía. Sobrero et al.¹⁶ observan un aumento de mastectomías profilácticas cuando se usa la RM en el preoperatorio. Lo referido está en relación con la alta sensibilidad de la RM.

Técnica de mastectomía y reconstrucción mamaria en la cirugía reductora de riesgo

Kurian et al.²¹ en su estudio sobre 157.592 mujeres con CMU en estadios entre 0-III, de la base de datos del *California Cancer Registry*, con una media de seguimiento de 7,9 años, informan que las mastectomías conservadoras de piel y complejo areola-pezones (MC-CAP) aumentaron con el tiempo en las pacientes más jóvenes, con mayor estatus económico y en estadios iniciales, concluyendo que las MC-CAP no fueron asociadas a una mayor mortalidad frente a la no-MC-CAP. La MC-CAP fue asociada a una mejor imagen corporal y a una mejor función sexual. En la *NCCN versión 1.2018*²² recomiendan considerar la posibilidad de una mastectomía conservadora de piel y pezones para la reducción del riesgo. Se deben hacer esfuerzos para minimizar la cantidad de tejido mamario residual. La mastectomía conservadora de piel, donde se elimina el CAP conservando el envoltorio cutáneo y surco submamario para facilitar la reconstrucción, ofrece seguridad oncológica. Se recomienda en mamas no ptósicas y no muy voluminosas.

En la revisión Jaggi et al.⁵ informan de un incremento en la reconstrucción mamaria con implantes frente a flap de tejido autólogo. El grupo de Fu et al.¹⁶ en su estudio retrospectivo informan de un mayor uso de expansores e implantes que de flap de tejido autólogo en la reconstrucción mamaria después de MB.

Complicaciones tras mastectomía contralateral profiláctica

La MCP supone una mayor morbilidad para la paciente, que se traduce en una mayor estancia hospitalaria, mayor riesgo de infecciones, necrosis del CAP, sangrado, mayor índice de transfusiones, reoperaciones y complicaciones, implicando un mayor coste a corto plazo. Las complicaciones a corto plazo pueden retrasar el tratamiento adyuvante. Las mastectomías pueden generar dolor crónico así como insatisfacción estética, influyendo negativamente en la calidad de vida.

Frost et al.²³ informaron de un 27% de reintervención en las mujeres sometidas a MCP. Crosby et al. informaron que entre el 27%-66% de las mujeres sometidas a MCP tuvieron al menos una complicación⁶. - Jaggi et al.⁵ en su análisis sobre 14.894 mujeres reportaron complicaciones en los 2 primeros años postoperatorios en un 2,3% de las pacientes sin reconstrucción con un 12,7% de infección, en un 4,4% de las pacientes reconstruidas con implantes con un 20,5% de infección y en un 9,5% de las reconstruidas con tejido autólogo con un 20,7% de infección ($p < 0,0001$). Colwell et al. informan de un 12,4% de complicaciones sobre 482 mastectomías con y sin reconstrucción: necrosis del colgajo de piel (5,2%), necrosis del CAP (4,4%), infección (3,3%), seroma (1,7%), hematoma (1,7%), pérdida de implante (1,9%) y 12 requirieron reintervención y/o reingreso en los primeros 30 días postratamiento⁵. Liu et al. reportan una media de incidencia de contractura capsular entre el 3% y el 30% dependiendo del tipo de implante, estando más relacionado con los implantes lisos⁵.

El seroma es una de las principales complicaciones con una incidencia media entre el 25-60%, existiendo series con una incidencia de hasta el 85%⁵. Suelen generar mal-estar y ansiedad en la paciente. Pueden aparecer rupturas de los implantes que se incrementan con el tiempo de la reconstrucción, siendo la mayoría de las rupturas silentes⁵. Diferentes estudios retrospectivos muestran una media de incidencia del 2-22% de necrosis del colgajo de piel⁵.

Las pacientes sometidas a reconstrucción mamaria con tejido autólogo tienen mayor índice de complicaciones que las reconstruidas con implantes. Un mayor IMC ha sido asociado a mayor índice de complicaciones en la reconstrucción mamaria¹⁸.

Miller et al.¹² cuantificaron el exceso de riesgo asociado a la MCP como de 2,7 comparado con las mastectomías unilaterales terapéuticas. La mayoría de las complicaciones estaban asociadas a la MCP, graves y requiriendo reingreso o reintervención en aproximadamente la mitad de los casos. La mayoría de las complicaciones se localizaron en la mama con CM frente a la mama sana sometida a cirugía reductora de riesgo. Las pacientes que son intervenidas con MCP diferida tras un tratamiento conservador del CMU y habiendo recibido RT presentan un mayor índice de complicaciones,

destacando la fibrosis, así como limitaciones en la técnica de reconstrucción.

Satisfacción y calidad de vida tras cirugía reductora de riesgo

La mayoría de los estudios muestran que entre un 80% y un 97% de las mujeres se encuentran satisfechas tras MCP². Varios estudios retrospectivos en mujeres con alto riesgo de CMC sometidas a MCP informaron de un alto grado de satisfacción y escaso arrepentimiento⁶.

Un largo estudio retrospectivo en mujeres con historia familiar de CM entre 1966 y 1993 sometidas a MCP, evaluando variables de imagen corporal, satisfacción del procedimiento, estado emocional e impacto en las relaciones sexuales, con una media de seguimiento de 10 años, informó que el 83% estaba satisfecha relacionando la insatisfacción con el tipo de mastectomía, reconstrucción, complicaciones y estrés general². En las insatisfechas, un 33% informó de un impacto negativo en su imagen corporal². Otro estudio con la misma cohorte de pacientes pero con un seguimiento más largo mostró una satisfacción del 92%, estando entre el 23% y el 31% de la insatisfacción relacionada con un impacto negativo en las relaciones sexuales, imagen corporal, sentimiento de feminidad².

Montgomery et al. reportan que un 6% de las mujeres sometidas a MCP se arrepienten de la decisión, refiriendo afectación en la esfera sexual por déficit de sensibilidad, no estar satisfecha con el aspecto estético y manifiestan haber recibido poca información sobre métodos alternativos²⁰.

Análisis de costes de la mastectomía contralateral profiláctica

La MCP en grupos de alto riesgo como mujeres portadoras de mutaciones genéticas *BRCA1/2* e historia familiar de CM se ha mostrado coste-efectiva cuando se compara con el seguimiento en términos de esperanza y calidad de vida⁶.

Zendejas et al. informaron en su estudio con mujeres con CMU de estadio inicial, con nodos negativos, que la MCP era más coste-efectiva en las pacientes hasta los 70 años no portadoras de *BRCA1/2* frente al seguimiento-cribado en relación con el tiempo libre de enfermedad²³. La MCP proporciona más años de vida ajustados por calidad que el seguimiento-cribado. Grann et al. reportan que la MCP en las pacientes portadoras de mutaciones *BRCA1/2* era más económica y proporcionaba más años de vida ajustados por calidad que el seguimiento-cribado¹.

Khoo et al.²³ informaron que la mastectomía con inmediata reconstrucción era significativamente menos costosa en términos económicos que la asociada a reconstrucción diferida⁶. Deshmukh et al.²³ en su estudio retrospectivo informaron que la MCP inmediata era más económica que la MCP diferida, debido a que los costes de la anestesia, estancia hospitalaria y complicaciones estaban marcados por la cirugía del CMU. Observaron que las pacientes con MCP inmediata se sometían menos a reconstrucción mamaria que en las que se realizaba MCP diferida, implicando un menor coste. Su estudio presenta limitaciones como un seguimiento hasta 2 años, no diferencia los costes de las complicaciones en las MCP y no-MCP así como no informan de

los costes según la categoría del hospital. La mayoría de los costes eran derivados directamente de los costes médicos, incrementándose el coste en la reoperaciones imprevistas por complicaciones.

Discusión

En relación con el aumento significativo del riesgo acumulado de CMC en las pacientes con factores riesgo frente a la población general, parece razonable que puedan optar por una cirugía reductora de riesgo.

La *NCCN 1.2018*²² propone la cirugía reductora de riesgo en: 1- Solo en mujeres con una mutación genética que confiera un alto riesgo de CM: *BRCA1/2*, historial familiar convincente o posiblemente con radiación torácica previa RT de terapia a < 30 años de edad²². (Se desconoce el valor de la mastectomía reductora de riesgo en mujeres con mutaciones deletéreas en otros genes asociados con un riesgo doble o mayor de CM [basado en grandes estudios epidemiológicos) en ausencia de un historial familiar convincente de CM])²². 2- El enfoque actualmente preferido para el LCIS es la terapia de reducción de riesgo²².

Sin embargo, la mayoría de las mujeres que solicitan MCP no se encuentran dentro de la población de riesgo para CMC. La ansiedad y el miedo a desarrollar un CMC que disminuya su supervivencia las conduce a tomar decisiones precipitadas y a elegir la MCP frente a otras alternativas como la vigilancia-seguimiento o la quimioprevención. Por otro lado, el aumento de MCP esta influido por la mejora en los test de diagnósticos genéticos, el mayor uso de RM para planificar la cirugía así como la mejora de las técnicas de reconstrucción mamaria. Además se ve favorecida por una mayor facilidad al acceso de pruebas genéticas y a la reconstrucción mamaria inmediata.

Prácticamente todos los estudios consultados con relación al grado de supervivencia global y libre de enfermedad para la cirugía reductora de riesgo con MCP, son estudios observacionales de cohorte retrospectivos. Esto supone que presentan limitaciones en el estudio como: sesgos de selección, corto seguimiento, ausencia de variables clínicas y de tratamiento; lo que explica muchas discrepancias en los estudios frente otros que usan una mejor metodología. En muchos de los estudios consultados la supervivencia en términos globales y libre de enfermedad está sobreestimada por las limitaciones propias de estos estudios, por lo que la interpretación de sus resultados debe ser valorada con precaución.

El pronóstico del CM está relacionado directamente con el estadio y las características biológicas del CM primario, siendo el riesgo de metástasis distales superior para el CM primario que para el CMC. Esto indica que la MCP en el CM no aumenta la supervivencia global sino el tiempo libre de enfermedad. Por tanto, la ausencia de beneficio en la supervivencia global en las pacientes sometidas a MCP esta en relación con que la mayoría de los CMC son detectados en estadios tempranos y curados²⁴. La vigilancia intensiva en las pacientes con aumento de riesgo de CMC disminuye «el cáncer de intervalo».

Los CM asociados a mutaciones genéticas e historia familiar presentan en su mayor parte un fenotipo más agresivo. Frecuentemente los *CM-BRCA-positivos* suelen afectar a

mujeres más jóvenes, ser de mayor grado histológico y tener receptores hormonales negativos. Los *BRCA 1* suelen aparecer en mujeres más jóvenes (<40 años) que los *BRCA2*, tener alto grado histológico, *RE*–, *RP*– y *HER2*– (triples negativos) y progresar directamente a enfermedad invasiva sin componente DCIS precanceroso, asociándose a un exceso de histología ductal infiltrante y medular, de tipo basal. Los *BRCA2*²⁵ suelen presentar alto grado histológico, tener receptores hormonales positivos, *HER2*– y suelen afectar a mujeres más jóvenes que los CM esporádicos. Los *BRCA1* han presentado en los estudios un aumento de la sensibilidad a la quimioterapia con fármacos citotóxicos²⁶. Los resultados de varios estudios publicados han mostrado que la deficiencia de reparación de ADN asociada con mutaciones *BRCA* implica una mayor sensibilidad a muchos agentes de quimioterapia, particularmente tasas más altas de respuesta a medicamentos basados en platino tanto para metástasis como neoadyuvancia²⁵.

El uso de terapias adyuvantes ha disminuido la incidencia anual de CMC, lo que indica un aumento de la media de supervivencia influenciada por las características biológicas del tumor y la efectiva respuesta a las terapias adyuvantes⁶. Tras el tratamiento sistémico con quimioterapia se tendría un beneficio absoluto de supervivencia del 5% y del 8% a los 5-10 años postratamiento¹². El metaanálisis de *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)*⁶ informó de una incidencia de CMC de un 6,5% para los *RE-positivo* y de un 7,1% para los *RE-negativos*. *EBCTCG* en un ensayo aleatorizado sobre el uso de tamoxifeno durante 5 años, estimó una reducción de riesgo de CMC del 48% ($p < 0,00001$) en los *RE-positivo*, con independencia de la edad. Esta reducción persiste hasta 10 años después de suspender el tamoxifeno⁶.

En Europa y en España la utilización de fármacos preventivos como el *tamoxifeno* o *raloxifeno* y/o *moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MRSE)* no ha sido expresamente autorizada por la *Agencia Europea del Medicamento (EMA)* como por la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)* y no poseen dicha indicación en su ficha técnica¹. Sin embargo la *NCCN*, la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *American Cancer Society (ACS)*, la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* y la *National Cancer Institute (NHI)* los recomiendan en mujeres con alto riesgo y mayores de 35 años durante un máximo de 5 años con fines preventivos¹. La *Food and Drug Administration (FDA)*¹ ha autorizado estos fármacos para la quimioprevención.

Arpino et al.²⁶ en su estudio retrospectivo no encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en mujeres con CMU con *BRCA-positivo* frente a CM esporádico (media de seguimiento de 70 meses). Copson et al.²⁵ realizaron un estudio de cohortes prospectivo, sobre mujeres con 40 años o menores con CM invasivo, reclutadas en 127 hospitales de Reino Unido y con un seguimiento anual después del primer año hasta el fallecimiento o pérdida de seguimiento. Terminaron el reclutamiento en el 2008. Reportaron que no existía diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad, ni en la supervivencia global entre las pacientes con mutaciones *BRCA1/2* y los *no-BRCA1/2*. Las portadoras de mutaciones *BRCA* que presentan el CM triple negativo podrían tener una mejoría en la supervivencia durante los

primeros años después del diagnóstico en comparación con las no portadoras.

La *NICE* no recomienda la cirugía reductora de riesgo en aquellas mujeres con CMU con comorbilidades que aumenten los riesgos de la cirugía, ni en aquellas que tengan su esperanza de vida limitada por el CM u otras enfermedades¹.

La mastectomía reductora de riesgo es una técnica irreversible, lo que implica que a la luz de nuevas evidencias científicas que puedan influir de forma positiva en el manejo y tratamiento del CM, no puedan ser aplicadas sobre esa mama. Se trata de una técnica con una morbilidad tanto física como psíquica, pudiendo influir de forma negativa en la calidad de vida y función sexual. La presencia de complicaciones a corto plazo pueden retrasar la terapia adyuvante lo que podría repercutir negativamente en la supervivencia. En general la mayoría de los estudios muestran satisfacción tras la mastectomía reductora de riesgo, desapareciendo la ansiedad y el miedo a desarrollar un CMC con el paso del tiempo. El mayor grado de insatisfacción está en relación con la imagen cosmética corporal que junto con la alteración de la sensibilidad repercuten negativamente en la función sexual. La insatisfacción también está generada por una mayor expectativa en los resultados, previa a la cirugía, que no se corresponden con el resultado final de la reconstrucción mamaria.

En cuanto al tipo de mastectomía reductora de riesgo, la *NCCN 1.2018*²² propone considerar la posibilidad de una mastectomía con preservación de piel y pezón, minimizando la cantidad de tejido mamario residual. Este tipo de mastectomía es segura desde el punto de vista oncológico y genera una mejor imagen corporal con una mejor repercusión en su función sexual.

En términos económicos, a corto plazo la mastectomía de reducción podría suponer un aumento de gasto, aunque a largo plazo podría generar un ahorro al reducir el número de diagnósticos de CM y el número de mujeres en el cribado¹. La evidencia indica que la cirugía en las pacientes *BRCA1/2* es más coste-efectiva que el cribado en años ganados de vida aunque el cribado es el que proporciona más años de vida ajustados por calidad¹. La reconstrucción mamaria inmediata es menos costosa en términos económicos que la diferida.

Conclusión

Según la evidencia científica la MCP es coste-efectiva en las portadoras de mutaciones deletéreas *BRCA1/2*, parece disminuir la incidencia de CMC y no ofrece mayor supervivencia global frente al seguimiento-cribado.

La prevención de un nuevo CM primario en el tratamiento del CM debe tener en cuenta las circunstancias y preferencias individuales, el probable pronóstico del tumor primario y las implicaciones físicas y psicológicas que implican una cirugía más extensa no exenta de complicaciones. Por tanto, es una decisión individual y personal por parte de la paciente.

La indicación de la MCP debe estar basada en los 4 principios de bioética: *beneficencia*, *no maleficencia*, *autonomía* y *justicia*. La paciente debe recibir una información clara, objetiva y veraz, basada en la evidencia científica actual

y las recomendaciones de las guías y sociedades médicas vinculadas al CM. Se debe informar sobre los beneficios y riesgos asociados a la MCP, dado que es una técnica irreversible y con una morbilidad física y psíquica que puede tener repercusión negativa en su calidad de vida y función sexual. Deben recibir información sobre las alternativas disponibles así como de su eficacia y seguridad para el manejo de la enfermedad. Todo esto hace que la paciente pueda tomar una decisión individual y personal respetando el principio de autonomía.

En base a la evidencia científica disponible y a las limitaciones metodológicas de muchos de los estudios, se hace necesario proponer estudios con diseños prospectivos, con mejor calidad muestral y con seguimientos largos que puedan establecer la cohorte de población que se beneficiaría de la MCP frente a las alternativas disponibles.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Consideraciones éticas

No es necesaria la evaluación por un comité de ética.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cantero Muñoz P, Triñanes Pego Y. Mastectomía reductora de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en BRCA1/BRCA2 frente a otras opciones preventivas. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*. 2017; 1-133.
- Yao K, Sisco M, Bredrosain I. Contralateral prophylactic mastectomy: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2016;8:213-23.
- Dutta SW, Trifiletti DM, Grover S, Romano KD, Janowski E-M, Showalter SL. The effect of receptor status on mastectomy and contralateral prophylactic mastectomy rates in early stage invasive breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*. 2017;12:1-7.
- Tuca F. Mastectomía bilateral en el cáncer de mama unilateral. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28:145-7.
- Boccardo C, Gentilini O. Contralateral risk reducing mastectomy in patients with sporadic breast cancer. Benefits and hazards. *EJSO*. 2016;42:913-8.
- Davies KR, Cantor SB, Brewster AM. Better contralateral breast cancer risk estimation and alternative options to contralateral prophylactic mastectomy. *Int J Womens Health*. 2015;7:181-7.
- Hegde JV, Wang X, Attai DJ. Assessing the effect of lifetime contralateral breast cancer risk on the selection of contralateral prophylactic mastectomy for unilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;1-8.
- Kalatu RD, Brewster AM, Bedrosian I, Parker PA, Crosby MA, Peterson SK, et al. Outcomes of contralateral prophylactic mastectomy in relation to familial history: a decision analysis (BRCR-D-16-00033). *Breast Cancer Res*. 2016;18:93.
- Agarwal S, Pappas L, Agarwal J. Association between unilateral o bilateral mastectomy and breast cancer death in patients with unilateral ductal carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2017;9:649-56.
- Fayanju OM, Stoll CRT, Fowle S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2014;260:1000-10.
- Jatoi I, Parsons H. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: Evidence for selection bias. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148:389-96.
- Brenes JM, Olivares ME, Merchán MJ, Moreno MA, Solabarrieta A, González B, et al. Cirugía reductora de riesgo en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28:136-42.
- Falco G, Rocco N, Bordoni D, Marano L, Accurso A, Buccelli C, et al. Contralateral risk reducing mastectomy in Non-BRCA-Mutated patients. *Open Med*. 2016;11:238-41.
- Baptiste DF, McGeorge EL, Venetis MK, Mouton A, Friley LB, Pastor R, et al. Motivations for contralateral prophylactic mastectomy as a function of socioeconomic status. *BMC Womens Health*. 2017;17:1-9.
- Tuttle TM, Barrio AV, Kimberg VS, Giuliano AE, Chavez-MacGregor M, Thompson Buom HA, et al. Guidelines for guidelines: An assessment of the American Society of Breast Surgeons Contralateral Prophylactic Mastectomy Consensus Statement. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1-2.
- Fu Y, Zhuang Z, Dewing M, Apple S, Chang H. Predictors for contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:3748-64.
- Roberts A, Sandhu L, Cil DT, Hofer OP, Zhong ST. Contralateral prophylactic mastectomy rate stable at major. Canadian breast cancer center. *World J Clin Oncol*. 2016;7:302-7.
- Rosenberg SM, Sepucha K, Ruddy KJ, Tamimi RM, Gelber S, Meyer ME, et al. Local therapy decision-making contralateral prophylactic mastectomy in young women with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3809-15.
- Elsayegh N, Profato J, Gutierrez Barrera AM, Lin H, Kuerer HM, Ardic C, et al. Predictor that influence election of contralateral prophylactic mastectomy among women with ductal carcinoma in situ who are BRCA-negative. *J Cancer*. 2015;6:610-5.
- Elsayegh N, Kuerer HM, Heather L, Gutierrez Barrera AM, Jackson M, Muse KI, et al. Predictors that influence contralateral prophylactic mastectomy election among women with ductal carcinoma in situ who were evaluated for BRCA genetic testing. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3466-72.
- Kurian AW, Canchola AJ, Gomez SL, Clarke CA. Equivalent survival after nipple-sparing compared to non-nipple-sparing mastectomy: Data from California, 1988-2013. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160:333-8.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guideline in oncology. Breast Cancer risk reduction. 2018.
- Deshmukh AA, Cantor SB, Crosby MA, Dong W, Shen Y, Bedrosian I, et al. Cost of contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2823-30.
- Angelos P, Bedrosian I, Euhus DM, Hermann VM, Katz SJ, Pusic A. Prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3208-12.
- Copson ER, Maishman TC, Tapper W, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19:169-80.
- Arpino G, Pensabene M, Condello C, Ruocco R, Cerillo I, Lauria R, et al. Tumor characteristic and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer*. 2016;16:924.