

Mastectomía reductora de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/BRCA2* frente a otras opciones preventivas

Risk-Reduction Mastectomy versus other preventive options in *BRCA 1* and *BRCA 2* mutation carriers

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Mastectomía reductora de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/BRCA2* frente a otras opciones preventivas

Risk-Reduction Mastectomy versus
other preventive options in *BRCA 1*
and *BRCA 2* mutation carriers

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Mastectomía reductora de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/BRCA2* frente a otras opciones preventivas– Paula Cantero Muñoz, Yolanda Triñanes Pego. — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-17-074-7

Depósito Legal: C 1283-2017

1. Mastectomía simple I. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: Rosendo Bugarín González.

Autoría: Paula Cantero Muñoz, Yolanda Triñanes Pego.

Documentalista: Beatriz Casal Acción, Teresa Mejuto Martí.

Administrativa: Noa Raña Villar.

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t)**, unidad dependiente de la **Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del *Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe: 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. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2017.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece a la **Dra. Begoña Graña Suárez** del Servicio de Oncología del Hospital Universitario de A Coruña, al **Dr. Benigno Acea Nebriil**, del Servicio de Cirugía del Hospital Universitario de A Coruña y a la **Dra. Paula López Vázquez** del Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación de los contenidos.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: junio 2017

Edita: Santiago de Compostela. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t

Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO: 680-17-074-7

Depósito legal: C 1283-2017

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Mastectomía reductora de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/BRCA2* frente a otras opciones preventivas

Risk-Reduction Mastectomy versus
other preventive options in *BRCA 1*
and *BRCA 2* mutation carriers

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Resumen	11
Summary	15
Lista de abreviaturas	19
Lista de tablas	21
Lista de figuras	21
Justificación	23
1 Introducción	25
1.1 Descripción del problema de salud	25
1.1.1 Problema de salud	25
1.1.2 Manejo actual	32
1.1.3 Población diana	33
1.2 Descripción y características de la intervención	34
1.2.1 Características de la intervención	34
1.2.2 Utilización	37
1.2.3 Requerimientos de la técnica	38
1.2.4 Financiación de la tecnología	39
2 Alcance y objetivo	41
2.1 Alcance	41
2.2 Objetivo	42
3 Método	43
3.1 Metodología de elaboración del informe	43
3.1.1 Criterios de selección de estudios	43
3.1.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica	44
3.1.3 Extracción de datos y síntesis de la evidencia	45
3.1.4 Valoración de la evidencia	45

4 Resultados	47
4.1 Descripción de la evidencia disponible	47
4.1.1 Resultados de la búsqueda	47
4.1.2 Descripción de la calidad y características generales de los estudios seleccionados.	48
4.2 Efectividad clínica de la mastectomía de reducción de riesgo	52
4.2.1 Incidencia	52
4.2.2 Mortalidad	54
4.2.3 Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y otras variables psicosociales	57
4.2.4 Satisfacción	59
4.3 Seguridad de la mastectomía de reducción de riesgo	60
4.3.1 Seguridad de la paciente	60
4.4 Estudios en marcha	62
5 Consideraciones de implementación	65
5.1 Aspectos económicos	65
5.2 Aspectos organizativos	66
6 Aspectos éticos, sociales y legales	69
6.1 Aspectos éticos	69
6.2 Aspectos sociales	72
6.3 Aspectos legales	73
7 Discusión	75
7.1 Discusión de la metodología	75
7.2 Discusión de la validez de los estudios y limitaciones metodológicas	77
7.3 Discusión los resultados de efectividad	79
7.4 Discusión de los resultados de seguridad	84
7.5 Discusión de los aspectos económicos y organizativos	86
7.6 Discusión de los aspectos éticos, sociales y legales	87
8 Conclusiones	89
Bibliografía	93

Anexos	105
Anexo A. Estrategia de búsqueda.	105
Anexo B. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios	111
Anexo C. Perfiles de evidencia GRADE.....	115
Anexo D. Tablas de evidencia	119
Anexo E. Artículos excluidos	131

Resumen

Introducción: en las mujeres, el cáncer de mama representa en España el 29% del total de tumores. En la población femenina española es el más frecuente y también la primera causa de muerte por cáncer. El riesgo acumulado que presenta una mujer sana de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida es de aproximadamente el 10%, sin embargo, en las mujeres portadoras de una mutación deletérea en el gen *BRCA1* y/o *BRCA2* aumenta hasta el 50%-80% por lo que se consideran de alto riesgo. Para ellas, existen estrategias de manejo específicas, que incluyen la cirugía de reducción de riesgo, la quimioprevención y las medidas de detección precoz o estrategias de vigilancia intensiva. Sin embargo, existe cierta incertidumbre sobre qué estrategia ofrece el mayor beneficio, en términos globales y de supervivencia. En los últimos años, se ha observado un aumento considerable del uso de la mastectomía de reducción de riesgo, a pesar de que el grado de protección que proporciona frente al cáncer no es absoluto y de sus implicaciones quirúrgicas, psicológicas y de calidad de vida. Esta tendencia parece estar influida por diversos factores, entre los que destacan el acceso al test genético, la percepción individual del riesgo o el efecto social denominado “Efecto Jolie”. Para poder valorar la situación actual de esta intervención en el Sistema Nacional de Salud, se propone una evaluación crítica de la evidencia científica de la efectividad de la mastectomía reductora de riesgo frente a las demás estrategias preventivas y de diagnóstico precoz.

Objetivo: evaluar de forma comparada la eficacia/efectividad y seguridad de la mastectomía de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutaciones deletéreas en el gen *BRCA1* y/o *BRCA2*, frente a otras estrategias preventivas y de diagnóstico precoz. Además de la efectividad en términos de incidencia, mortalidad, supervivencia, calidad de vida, satisfacción y seguridad, se abordarán aspectos económicos, organizativos, éticos, sociales y legales.

Método: se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura científica sin limitación temporal y hasta julio de 2016 en diferentes fuentes como: repositorios de Guías de Práctica Clínica (Guiasalud, National Guidelines Clearinghouse, G-I-N International Guideline Library), bases de datos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y revisiones sistemáticas (CRD, INAHTA; HTA, ECRI, Cochrane Library Plus) y bases de datos generales (Medline, Embase, ISI Web of Science), así como de proyectos de investigación en marcha (Clinical trials.gov, EU Clinical Trial Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials y Registro español de Estudios Clínicos), metabuscadores y páginas web de sociedades científicas.

La selección de los estudios fue realizada por dos investigadoras de manera independiente y ciega en base a unos criterios de inclusión y exclusión previamente definidos y resolviendo por consenso los posibles desacuerdos. La información fue extraída en tablas de evidencia y analizada por pares, teniendo en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Se realizó un análisis descriptivo de los datos ya que dada la heterogeneidad de los estudios se descartó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa y meta-análisis. La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad y seguridad se realizó siguiendo la metodología GRADE.

Resultados: la búsqueda bibliográfica aportó más de 2000 referencias. Tras la lectura del título y el *abstract*, se seleccionaron 85 para su lectura a texto completo, de las cuales 14 cumplieron los criterios de inclusión. No se recuperó ningún ensayo clínico o de diseño aleatorizado. Se incluyeron 10 estudios de cohortes en los que se evaluó la efectividad de la cirugía de reducción de riesgo, bilateral (MPB) o contralateral (MPC), frente a las medidas de detección precoz o vigilancia intensiva. No se recuperó evidencia directa que comparase la eficacia de la quimioprevención con las demás estrategias. Además, se incluyeron 2 revisiones sistemáticas que evaluaron el impacto en la calidad de vida, variables psicosociales y de satisfacción y 2 estudios de evaluación económica. La valoración de la calidad de la evidencia de los estudios según la escala GRADE presentó globalmente un perfil de evidencia bajo.

En total, se incluyeron 1160 mujeres que se sometieron a mastectomía de reducción de riesgo (53% MPB y 47% MPC) y 3144 mujeres que optaron por un programa de vigilancia intensiva. Comparado con la vigilancia intensiva, tanto la MPB como la MPC, se asociaron con una reducción significativa del riesgo de desarrollar cáncer del 89% y 93%, respectivamente. En términos de mortalidad, sólo la MPC se asoció con una reducción de la mortalidad por todas las causas próxima al 49%. Globalmente, el porcentaje de complicaciones fue próximo al 40% y de ellas, el 14% fueron de carácter grave y precisaron el reingreso o la reintervención quirúrgica. Con respecto a las variables psicosociales, la evidencia sugiere que el malestar psicológico, la ansiedad y la preocupación por el cáncer disminuyen tras la cirugía de reducción de riesgo. La imagen corporal y la sexualidad pueden verse afectadas negativamente y no se observan cambios sustanciales en los síntomas depresivos. Finalmente, la satisfacción con la cirugía de reducción de riesgo y con los resultados estéticos fue alta, aunque su correspondencia con las expectativas previas fue menor. En términos económicos, los estudios analizados señalan que comparado con el cribado anual (mamografía y

resonancia magnética), la cirugía de reducción de riesgo sería la estrategia más coste-efectiva.

Discusión: la realización de la prueba genética está cada vez más instaurada en la práctica clínica y podría estar modificando la frecuencia de las intervenciones de reducción de riesgo. Además, hay que añadir que el estado de portador *BRCA* no es una enfermedad en sí misma sino una característica genotípica propia del individuo y que la protección que confieren estas estrategias no es total ni están exentas de riesgos. Aun así, el uso de la cirugía de reducción de riesgo (bilateral y contralateral) ha aumentado considerablemente en los últimos años. Esta estrategia quirúrgica parece reducir de forma eficaz la incidencia de cáncer de mama y mostrar, en algunos casos, un beneficio en la mortalidad. Sin embargo, esta eficacia no se traduce en claro beneficio en la supervivencia. Las limitaciones metodológicas detectadas podrían contribuir a una distribución heterogénea del riesgo y sesgar los resultados, magnificando el resultado final. Sin embargo, y pesar de la variabilidad encontrada y del bajo perfil de la calidad de la evidencia según la metodología GRADE, los resultados proporcionados por los estudios fueron concordantes por lo que no parece probable que el resultado final sea efecto exclusivo de las diferencias metodológicas de los estudios evaluados.

Conclusiones: comparado con las estrategias de cribado, la mastectomía reductora de riesgo en portadoras de mutación *BRCA* disminuye de forma eficaz la incidencia de cáncer de mama, parece ofrecer un beneficio en la mortalidad, especialmente la cirugía contralateral, pero todo ello no se traduce en una mejora de la supervivencia. Además, éste tipo de intervención quirúrgica confiere una morbilidad adicional, que parece localizarse con mayor frecuencia en la mama extirpada con carácter preventivo. A pesar de las ventajas que parece ofrecer esta estrategia, la decisión definitiva depende en último término de la paciente, por lo que es esencial el asesoramiento genético donde la paciente sea claramente informada del balance beneficio/riesgo de cada alternativa, así como de las implicaciones psicosociales, sexuales e impacto en la calidad de vida.

Summary

Introduction: Breast cancer accounts for 29% of all tumours, among women in Spain. In the Spanish female population, it is both the most frequent and the leading cause of cancer-related death. Whereas a healthy woman has a cumulative lifetime risk of developing breast cancer of approximately 10%, among *BRCA1* and/or *BRCA2* mutation carriers this rises to 50%-80%, and they are thus deemed to be at high risk. There are specific management strategies for such women, which include risk-reducing surgery, chemoprevention, and intensive surveillance strategies. However, the lack of evidence regarding which strategy offers the greatest benefit, both overall and in terms of survival. In recent years, a considerable increase of risk-reducing mastectomy has been observed, despite the fact that the degree of protection it affords against cancer is not absolute, and despite its surgical, psychological and quality-of-life implications. This trend seems to be influenced by several factors, such as the access to genetic testing, the individual perception of risk or the social effect known as “Jolie Effect”. To evaluate the current situation of this intervention under the Spanish National Health System, a critical assessment of the effectiveness of prophylactic mastectomy in *BRCA* mutation carriers as compared to that of other preventive strategies was made.

Objectives: To assess the efficacy/effectiveness and safety of risk-reducing mastectomy in *BRCA1* and/or *BRCA2* mutations carriers as against other preventive and early diagnosis strategies. In addition to effectiveness in terms of incidence, mortality, survival, quality of life, satisfaction and safety, the economic, organisational, ethical, social and legal domains were also addressed.

Methods: We performed an exhaustive search of the scientific literature until July 2016, without time limitation and covering the main biomedical databases such as: Clinical Practice Guidelines (*Guiasahud*, National Guideline Clearinghouse, G-I-N International Guideline Library), Health Technology Assessment and systematic review databases (Centre for Reviews and Dissemination, International Network of Agencies for Health Technology Assessment; Health Technology Assessment, Emergency Care Research Institute, Cochrane Library Plus), general databases (Medline, Embase, ISI Web of Science), as well as ongoing research projects (Clinical trials.gov, EU Clinical Trial Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, *Registro Español de Estudios Clínicos*), meta-search engines, and scientific societies websites. Two independent researchers, selected the papers on the

basis of pre-defined inclusion/exclusion criteria, with any disagreements being settled by consensus. The data were then extracted, summarised in evidence tables and subjected to internal peer review, taking into account the risk of bias of the studies included. A descriptive analysis was performed, since the heterogeneity of the studies ruled out the possibility of quantitative synthesis and meta-analysis. The quality of the evidence was evaluated by GRADE methodology. The information was synthesized in evidence tables and GRADE profiles.

Results: The bibliographic search yielded more than 2000 references. After sifting titles and abstracts, 84 were selected for full text appraisal and 14 fulfilled the inclusion criteria. No clinical or randomised trials were retrieved. Ten cohort studies were included which assessed the effectiveness of risk-reducing mastectomy, whether bilateral prophylactic mastectomy (BPM) or contralateral prophylactic mastectomy (CPM), against of intensive surveillance measures. No direct evidence was retrieved which compared the efficacy of chemoprevention to that the other strategies. In addition, there were 2 systematic reviews which evaluated impact on quality of life, psychosocial variables and satisfaction, and 2 economic studies. Quality of evidence evaluated according to the GRADE system yielded an overall a low evidence profile.

In all, the studies included 1160 women who had undergone risk-reducing mastectomy (53% BPM and 47% CPM) and 3144 women who had chosen to undergo an intensive surveillance programme. Compared to intensive surveillance, both BPM and CPM were associated with significant breast cancer risk reductions (89% and 93% respectively). In terms of mortality, only MPC was associated with a reduction in all-cause mortality of close on 49%. Overall, the percentage of complications was just under 40%, and of these, 14% were severe and required readmission or surgical reintervention. Regarding to the psychosocial variables, evidence suggests that psychological distress, anxiety and concern about cancer decreases after risk-reduction surgery. Moreover, body image and sexuality may be negatively affected, with no substantial changes being observed in depressive symptoms. Finally, while satisfaction with risk-reduction surgery and aesthetic results was high, correspondence with prior expectations was somewhat lower. In economic terms, evidence suggest that, as compared to annual screening (mammography and magnetic resonance), risk-reduction surgery would appear to be the most cost-effective strategy.

Discussion: The performance of genetic testing is becoming increasingly standardised in clinical practice and might be modifying the frequency of

risk-reduction interventions. Furthermore, it should be said that *BRCA* carrier status is not a disease in itself, and that the protection conferred by these strategies is neither total nor risk-free. Even so, the use of risk-reduction surgery (bilateral and contralateral) has increased considerably in recent years. This surgical strategy appears to be effective in reducing the incidence of breast cancer and, in some cases, to show a benefit in mortality. Nevertheless, this efficacy does not translate as a clear benefit in terms of survival. The methodological limitations detected might contribute to a heterogeneous distribution of risk and bias the results, thereby magnifying the final outcome. However, despite the variability found and the low GRADE quality-of-evidence profile, the results furnished by the studies were concordant, thus rendering it unlikely that the final result might be exclusively due to methodological differences in the studies evaluated.

Conclusions: As compared to surveillance strategies, risk-reducing mastectomy in *BRCA* mutation carriers effectively reduces incidence of breast cancer and, seemingly, provides a benefit in terms of mortality, particularly in the case of contralateral surgery, yet none of this makes for improvement in survival. Moreover, this type of surgical intervention confers additional morbidity, which in most instances tends to be localised in the preventively excised breast. Despite the advantages that this strategy seems to afford, the final decision depends on the patient. It is therefore essential to provide genetic counselling, to ensure that the patient is clearly informed of the benefit/risk balance of each alternative, along with the psychosocial and sexual implications, and impact on quality of life.

Lista de abreviaturas

ACS: *American Cancer Society*

BRCA 1: *Breast Cancer Gen 1*

BRCA 2: *Breast Cancer Gen 2*

CMOH (HBOC): Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario

CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

DCIS: Carcinoma Ductal *in situ*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

MPB: Mastectomía Profiláctica Bilateral

MPC: Mastectomía Profiláctica Contralateral

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPB: Oforectomía Profiláctica Bilateral

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RM: Resonancia Magnética

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SSO: *Society of Surgical Oncology*

VI: Vigilancia Intensiva

Lista de tablas

Tabla 1: Síndromes hereditarios relacionados con un aumento de la incidencia de cáncer de mama	26
Tabla 2: Riesgo acumulado de cáncer de mama/ovario en portadoras de mutaciones en <i>BRCA1/2</i> a los 70 años de edad.	28
Tabla 3: Factores que modifican el riesgo de desarrollar cáncer de mama	29
Tabla 4: Características de los cánceres de mama en portadoras <i>BRCA</i>	31
Tabla 5: Indicaciones para mastectomía de reducción de riesgo	37
Tabla 6: Pregunta de investigación (PICOD)	42
Tabla 7: Criterios de selección de los estudios	43
Tabla 8: Características generales de los pacientes de los estudios incluidos.	50
Tabla 9: Características generales de los estudios sobre calidad de vida, variables psicosociales y satisfacción	51
Tabla 10: Características generales de los estudios sobre costes	51
Tabla 11: Resultados de eficacia de la MPB frente a vigilancia intensiva.	53
Tabla 12: Resultados de eficacia de la MPC frente a vigilancia intensiva.	54
Tabla 13: Resultados de mortalidad general y específica de la MPB frente a la vigilancia intensiva.	55
Tabla 14: Resultados de mortalidad general y específica de la MPC frente a la vigilancia intensiva.	56
Tabla 15: Complicaciones tempranas y tardías tras la cirugía de reducción de riesgo	61
Tabla 16: Características de los ensayos en marcha	62
Tabla 17: Resultados de estudios económicos	66

Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo de estudios incluidos	47
---	----

Justificación

Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el cáncer de mama representa en España el 29% del total de tumores en las mujeres. En 2015, se diagnosticaron más de 27 700 nuevos cánceres de mama en España, siendo el más frecuente entre las mujeres. Aunque la mortalidad asociada al mismo ha disminuido en los últimos años, continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina española, con más de 6200 fallecimientos en 2014 (1).

Se estima que entre el 5% y 10% del total de cánceres de mama son hereditarios y en su mayoría se relacionan con una alteración en el gen *BRCA* (*Breast Cancer*). Esta susceptibilidad implica mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población general. A los 70 años de edad, el riesgo acumulado que presentaría una mujer sana portadora de una mutación en este gen se situaría en torno al 87% mientras que en la población general rondaría el 10%. Según el tipo de mutación, se estima un riesgo acumulado asociado a *BRCA1* próximo al 60% y para *BRCA2* próximo al 50%. Además, el riesgo de desarrollar un segundo cáncer en el futuro también es significativamente superior entre las mujeres portadoras comparado con la población general (64% vs 11%) (2, 3).

Actualmente, existen estrategias específicas para el manejo de este grupo de mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, entre las que se encuentran la cirugía de reducción de riesgo, que incluye la mastectomía y la salpingo-ooforectomía, la quimiopprofilaxis y las medidas de detección precoz o vigilancia intensiva.

La mastectomía de reducción de riesgo o profiláctica, consiste en la extirpación de todo el tejido sano de una (contralateral) o ambas mamas (bilateral). La literatura indica que esta estrategia puede llegar a reducir el riesgo hasta en un 90%. Sin embargo, actualmente no existe un claro consenso sobre si esta alternativa ofrece mayor beneficio, en términos globales y de supervivencia, que el resto de estrategias preventivas o de detección precoz existentes.

En nuestro medio, la mastectomía de reducción de riesgo es una estrategia que elige un porcentaje menor de pacientes, principalmente por sus implicaciones quirúrgicas y psicológicas, y porque en el momento actual no hay datos concluyentes sobre su eficacia en términos de reducción de la mortalidad. Sin embargo y a pesar de la naturaleza invasiva, agresiva e

irreversible de esta estrategia, y considerando que no erradica completamente el riesgo de desarrollar cáncer, en los últimos años ha aumentado considerablemente su uso. Esta tendencia, parece estar influida por distintos factores como la sobreestimación del riesgo de la propia paciente, el consejo genético (test *BRCA*) o el efecto social denominado “Efecto Jolie”

Considerando las incertidumbres y controversias existentes sobre la efectividad de las distintas estrategias preventivas disponibles para las mujeres portadoras de una mutación deletérea en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2*, se propone una evaluación crítica de la evidencia científica para determinar el balance riesgo/beneficio de esta intervención.

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), a propuesta de la Comunidad Autónoma de Andalucía. Su objetivo principal es evaluar de forma comparada la efectividad de la mastectomía reductora de riesgo en mujeres portadoras de una mutación deletérea en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2* frente a otras opciones preventivas y de diagnóstico precoz, en términos de reducción de la incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer de mama, impacto en calidad de vida y otras variables psicosociales y de satisfacción. También se abordarán aspectos organizativos, éticos y sociales.

1 Introducción

1.1 Descripción del problema de salud

1.1.1 Problema de salud

¿Cómo se define y clasifica el cáncer de mama hereditario?

El carcinoma de mama (CIE-10: C50) se define como un crecimiento anormal y descontrolado de células mamarias que son consecuencia de una anomalía genética. Es una enfermedad compleja cuya característica más destacable es la inestabilidad del genoma que permite la acumulación de otros defectos genéticos que aumentan la susceptibilidad a desarrollar cáncer. La mayoría de estos carcinomas son esporádicos (70-80%) y se deben a alteraciones genéticas vinculadas al envejecimiento que se van acumulando a lo largo de la vida (4, 5).

No obstante, hay un porcentaje de casos que se asocian a antecedentes familiares y hereditarios. La presencia de varios miembros afectados con múltiples neoplasias en una familia y en diferentes generaciones, se considera cáncer familiar o por antecedentes familiares. Representan entre el 15% y el 20% del total de tumores de mama. La agregación familiar no siempre se asocia a la presencia de una mutación de riesgo, sino que también podría deberse a factores ambientales, como la exposición a agentes cancerígenos compartidos por los miembros de la familia o estilos de vida similares que incrementan el riesgo, entre otros. El cáncer de mama hereditario, es producto de mutaciones en línea germinal que se transmite de generación en generación mediante un patrón de herencia autosómico dominante y se estima que representan entre el 5% y el 10% del total de cánceres de mama (5).

¿Cuál es la relevancia del cáncer de mama hereditario?

Aproximadamente se estima que el 7% de los casos de cáncer de mama hereditarios se deben a mutaciones en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2* (2, 6). Sin embargo, esta susceptibilidad genética puede estar asociada a alteraciones en otros genes de moderada y/o alta penetrancia (tabla 1). Algunas se relacionan con síndromes hereditarios de cáncer conocidos como *p53*, *PTEN*, *STK11* o *RAD51C* (penetrancia alta) y otros como *PALB2*, *CHEK2*, *ATM* y *BRIPI*

se encuentran en fase de investigación o validación clínica (penetrancia moderada) (7-10).

Estos últimos presentan frecuencias poblacionales bajas y una menor contribución al número de casos de cáncer de mama hereditarios, razón por la que este documento se centra específicamente en el cáncer de mama hereditario vinculado a mutaciones en *BRCA1* (OMIN 113705) y *BRCA2* (OMIN 600185).

Tabla 1: Síndromes hereditarios relacionados con un aumento de la incidencia de cáncer de mama

Síndrome	Gen	Localización	Manifestación clínica
Síndrome BRCA 1	<i>BRCA 1</i>	17q	Cáncer de mama y de ovario, colon, hígado, trompas de falopio, peritoneo.
Síndrome BRCA 2	<i>BRCA2</i>	13q	Cáncer de mama (hombres y mujeres), ovario, trompas de falopio, próstata, páncreas, vesícula biliar, estómago, melanoma.
Síndrome Li-Fraumeni	<i>PT53</i> <i>CHEK2</i>	17q	Sarcoma de partes blandas, leucemia, cáncer encefálico, corteza suprarrenal y mama.
Enfermedad Cowden	<i>PTEN</i> <i>NMAC1</i>	10q	Múltiples lesiones hamartomatosas en piel, cáncer de mama, tiroides, cerebelo, colon.
Síndrome Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	19p	Tumores en el tracto intestinal, mama, ovario, cervix, testículos, páncreas.
Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC) o Síndrome Lynch	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MLH3</i> <i>MSH6</i> <i>PMS1</i> <i>PMS</i> <i>TGFBR2</i>	3p 2p 2p	Cáncer de colon, tumores de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, ovario, mama, tracto hepatobiliar, cerebro, piel.
Ataxia-Telangiectasia	<i>ATM</i>	11q	Ataxia cerebral progresiva, cáncer de mama (heterocigotos).

Fuente: adaptado del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) (12) y de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la OMS (IARC) (11).

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la OMS (IARC) define el síndrome *BRCA1* como una enfermedad tumoral hereditaria, de patrón autosómico dominante y marcada susceptibilidad al cáncer de mama y ovario debido a mutaciones de la línea germinal en el gen *BRCA1*. También puede afectar a otros órganos como las trompas de falopio o el peritoneo, entre otros. El síndrome *BRCA2* se define, al igual que el anterior, como una enfermedad tumoral hereditaria, con patrón autosómico

dominante y elevada susceptibilidad al desarrollo precoz de cáncer de mama. Confiere también un riesgo adicional de cáncer de mama en varones y una menor frecuencia de cáncer de ovario, trompas de falopio y páncreas. De forma ocasional, los portadores de una mutación germinal en *BRCA2* presentan tumores en la vesícula biliar así como melanoma (11).

¿Cuál es la genética molecular?

El gen *BRCA1* se localiza en el cromosoma 17 (posición 17q21), contiene 24 exones y codifica la proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1 (*BRCA1*), con 1863 aminoácidos. Esta proteína interviene en diferentes rutas celulares que ayudan a mantener la integridad genómica, como la progresión celular, la regulación de la transcripción o la respuesta al daño en el ADN, entre otros. Se han identificado más de 1800 variantes patogénicas en *BRCA1*, y la mayoría provocan cambios o desplazamientos en el marco de lectura y producen proteínas no funcionales. Se sugiere que *BRCA1* es un gen supresor de tumores, por lo que la pérdida de su función origina, entre otros, defectos en la reparación del ADN, errores en la transcripción o la duplicación anormal del centrosoma y daños en el cromosoma. Origina inestabilidad genómica que permite la acumulación de otros defectos genéticos que aumentan la susceptibilidad a desarrollar cáncer.

El gen *BRCA2* se localiza en el cromosoma 13 (posición 13q12.3), contiene 27 exones y codifica la proteína *BRCA2* de 3418 aminoácidos. Esta proteína no tiene motivos proteínicos reconocibles y tampoco muestra una aparente relación con la proteína *BRCA1*. Sin embargo, las proteínas codificadas por *BRCA1* y *BRCA2* parecen mostrar similitudes funcionales. Este gen interviene en el proceso de reparación del ADN, y de forma similar al *BRCA1* ayuda a mantener la integridad genómica. Se han identificado más de 1800 mutaciones patogénicas en *BRCA2* consistentes en deleciones del marco de lectura, inserciones o mutaciones sin sentido que provocan el truncamiento prematuro de la proteína y la pérdida de su función (4).

¿Cuál es la penetrancia o riesgo de cáncer?

La penetrancia de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* es el aspecto clínico más importante del síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (CMOH), con el cáncer de mama y de ovario como principales fenotipos. De forma tradicional, se ha establecido que el riesgo acumulado que existe durante toda la vida de desarrollar cáncer de mama vinculado a *BRCA1* sería próximo al 60% y el vinculado a *BRCA2* próximo al 50%, mientras que en la población general se sitúa en torno al 10% (13-15).

Sin embargo, la estimación de la penetrancia varía considerablemente en función del contexto del que derive: población estudiada, gen mutado, tipo y localización de la mutación dentro del mismo gen (tabla 2). Incluso se han observado cambios importantes dentro de una misma familia con la misma mutación, que serían consecuencia de la elevada variabilidad en la expresión fenotípica de la enfermedad. Esta variabilidad sugiere que no existe una estimación de riesgo exacta que se pueda aplicar a todos los portadores de mutaciones en *BRCA1/2* y que tanto el tipo y localización de la mutación como el origen étnico, entre otros, contribuyen a la variación en los fenotipos observados (4, 16).

Tabla 2. Riesgo acumulado de cáncer de mama/ovario en portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* a los 70 años de edad

Riesgo	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Cáncer de mama / ovario	60% / 40%	55% / 20%
Cáncer de mama contralateral	83%	62%
Población Judía Asquenazí (mama / ovario)	185delAG: 64% / 14% 5282insC: 67% / 33%	6174delT: 43% / 20%
Población Islandia		37% (999del5)
Población española ^a	52%	47%

Fuente: Elaboración propia (2, 4, 13). a: Datos extraídos de Milne et al (15).

¿Cuáles son los factores de riesgo de desarrollar cáncer de mama hereditario?

Existen diferentes factores que influyen en la probabilidad de que una mujer sana *BRCA* positiva desarrolle cáncer de mama. En este caso, al tratarse de un síndrome de carácter hereditario, entre los principales factores de riesgo destaca en primer lugar la predisposición genética, seguido de los antecedentes familiares y/o personales y la edad al diagnóstico. Se sugiere que el riesgo aumenta progresivamente con el número de familiares de primer grado afectados y con la edad temprana al diagnóstico (<35 años), pero también existe una importante variabilidad interindividual consecuencia de la variabilidad en la expresión fenotípica y en la penetrancia, razón por la que se pueden producir diferencias entre los miembros de una misma familia portadores de la misma mutación en *BRCA1/2*.

En el caso de mujeres con antecedentes personales, la edad al diagnóstico del cáncer de mama previo, el gen *BRCA* afectado y/o los antecedentes familiares de cáncer de mama temprano destacan, entre otros, como factores

predictores de desarrollar un cáncer de mama contralateral. Las mujeres pertenecientes a familias *BRCA1* positivas presentan un riesgo de cáncer contralateral 1.6 veces superior que las pertenecientes a familias *BRCA2* positivas (4, 7), y un riesgo acumulado a lo largo de la vida de próximo al 5% anual.

Al igual que la población general, las portadoras de mutaciones en *BRCA1* y/o *BRCA2* son susceptibles a factores de riesgo modificables como la exposición a agentes (tabaco, alcohol, radiaciones, etc), conductas personales (alimentación y ejercicio) o estilo de vida, pero también son susceptibles a otros factores, como los reproductivos y hormonales (paridad, lactancia materna, edad de inicio de la menarquia y menopausia) o el uso de anticonceptivos orales, entre otros (tabla 3) (17-21):

Tabla 3. Factores que modifican el riesgo de desarrollar cáncer de mama

Factores no modificables	Factores modificables
1. Edad: ↑ riesgo a partir 35 años 2. Estado Hormonal: - edad temprana menarquia (antes 12 años) (↑) - mayor edad inicio menopausia (↑) 3. Antecedentes Familiares o Personales: - familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama (↑) - cáncer previo (↑ contralateral) 4. Predisposición genética (↑): - Mutación en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> - Síndrome Li-Fraumeni (<i>p53</i>) - Síndrome Cowden (<i>PTEN</i>) - Síndrome ataxia-telangectasia (<i>ATM</i>) - Síndrome Peutz-Jegher (<i>STK11</i>) 5. Raza y origen étnico 6. Densidad del tejido mamario (↑)	1. Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS) (↑) 2. Toma anticonceptivos orales (↑) 3. Factores reproductivos: - nuliparidad (↑) - mayor edad al primer embarazo (↑) 4. Lactancia materna (↓) 5. Consumo alcohol (↑) 6. Tabaco* (↑) 7. Actividad Física* (↓) 8. Sobrepeso tras menopausia (↑) 9. Proporción grasa corporal* (↑) 10. Exposición radiación ionizante por procesos diagnósticos o terapéuticos (↑)

Fuente: elaboración propia. * evidencia limitada; ↑: factor de riesgo; ↓: factor protector.

¿Cuál es el pronóstico del cáncer vinculado a mutaciones *BRCA*?

El pronóstico del cáncer de mama depende en gran medida del estadio en el que es diagnosticado, así como de las características moleculares intrínsecas del propio cáncer de mama (Her2, triple negativo, entre otros). Muchos estudios coinciden en que el pronóstico de los tumores de mama vinculados a *BRCA1* es peor que el de los tumores esporádicos, aunque en la literatura se encuentran resultados contradictorios. La mayoría de los datos proceden de estudios retrospectivos con datos indirectos, de pequeño tamaño y limitaciones metodológicas (controles inadecuados o sesgo de supervivencia, entre otros) que justificarían estas discrepancias. Sin embargo y a pesar de

estas diferencias, la literatura coincide en que los tumores vinculados a *BRCA1* presentan un fenotipo más agresivo (triple negativos) y los asociados a *BRCA2* no muestran diferencias sustanciales con respecto al cáncer de mama esporádico (4, 11, 22).

La literatura indica que la esperanza de vida global de las mujeres sanas portadoras de una mutación patógena en *BRCA1* o *BRCA2* está disminuida debido a su alto riesgo de desarrollar cáncer de mama/ovario en edades jóvenes. Sin embargo, investigaciones recientes no encontraron diferencias aparentes entre la supervivencia de los pacientes *BRCA* positivos de los no portadores, y al evaluar el impacto de la edad al diagnóstico y la expresión de los receptores hormonales (ER y PR) en la supervivencia global y tampoco obtuvieron ninguna asociación. Sin embargo, y únicamente en los portadores *BRCA1*, encontraron una fuerte relación inversa entre la expresión de receptores de estrógenos (ER) y la supervivencia. En este estudio se analizaron más de 10 000 individuos de los que el 13% eran portadores de mutaciones en *BRCA 1/2* (23).

¿Cuáles son las características clínicas y patológicas de los tumores hereditarios *BRCA*?

Los cánceres de mama vinculados a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* poseen características clínicas, moleculares, morfológicas y/o inmuno-histoquímicas diferentes a los carcinomas de mama esporádicos y familiares.

Entre las características clínicas se incluyen la edad más joven al diagnóstico y el elevado riesgo de desarrollar una segunda neoplasia en la mama contralateral tras el diagnóstico de un cáncer previo, que es próximo al 5% anual. En general, los tumores de mama vinculados a mutaciones en *BRCA1* tienden a presentarse antes de los 40 años y con mayor frecuencia son bilaterales (40%). Suelen progresar directamente a enfermedad invasiva sin componente DCIS precanceroso, se asocian con exceso de histología ductal infiltrante y medular, de tipo basal, fenotipo triple negativo (sin expresión de receptores de estrógenos, progestágenos y Her2/neu), y un alto grado histológico o índice de proliferación elevado. A nivel molecular se observa mayor frecuencia de mutaciones en *TP53* y expresión p53 que los tumores esporádicos.

La información sobre los tumores de mama vinculados a *BRCA2* es más limitada. No parecen presentar características histopatológicas concretas, por lo que no se diferencian demasiado de los tumores esporádicos o de origen no hereditario (tabla 4) (4, 10, 11). Suelen presentarse en pacientes más jóvenes que la población general, pero en edad más avanzada que los *BRCA1*.

Tabla 4. Características de los cánceres de mama en portadoras *BRCA*

Característica	Tumor <i>BRCA1</i>	Tumor <i>BRCA2</i>
Histología	Carcinoma ductal (75%) Medular atípico (10%)	Carcinoma ductal / lobulillar
Fenotipo	Basal	Luminal
Grado histológico	Alto (75% grado III)	Intermedio (45% grado II, 45% grado III)
Receptores E/P	Negativo (75%)	Positivo (75%)
Expresión HER2/neu	Negativo (95%)	Negativo (95%)
Expresión p53	Positivo (50%)	Positivo (40%)
Márgenes	Poco definidos	Poco definidos
Infiltración linfática	Mayor	Mayor
Duplicación gen <i>MYC</i>	Sí	Sí

Fuente: adaptado de Narod et al (24)

¿Cuáles son las consecuencias de la enfermedad para la sociedad?

La prevalencia global estimada de mutaciones en *BRCA1* en la mayoría de las poblaciones caucásicas oscila entre 1/400 y 1/800 y en *BRCA2* en 1 por cada 1000 individuos, aunque existen variaciones poblacionales y étnicas. El espectro de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* es muy heterogéneo y difiere entre las distintas poblaciones, a excepción de algunas mutaciones fundadoras.

En la población Judía Asquenazí, la prevalencia asciende al 2.5% debido a la presencia de 3 mutaciones fundadoras: 2 en *BRCA1* (187delAG y 5385insC) y una en *BRCA2* (6174delT). En Islandia, la mutación 999del5 en *BRCA2* afecta al 0.6% de la población general y, al 10.4% y 38% de las mujeres y hombres islandeses con cáncer de mama respectivamente (4, 8, 11, 25). En las familias de alto riesgo, la prevalencia de estas mutaciones es superior a la de la población general, pudiendo aumentar hasta el 20% (25).

En España, la prevalencia de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* es heterogénea y varía según la localización geográfica (26, 27). Al comparar la frecuencia de diversas mutaciones en *BRCA* de familias con cáncer de mama/ovario hereditario procedentes de 7 comunidades autónomas (Galicia, Salamanca, Castilla León, País Vasco, Aragón, Cataluña y Valencia) se encontraron diferentes frecuencias relativas para mutaciones específicas en función del área geográfica (27). En nuestro entorno se han descrito tres mutaciones fundadoras, aunque de baja frecuencia: dos en *BRCA1*

(330A>G, 8097_22733del14637) y una en *BRCA2* (9254del5). Las mutaciones c.66 68delAG, c.5123C>A, c.1961delA, c.3770 3771delAG, y c.5152+5G>A destacan entre las más frecuentes en *BRCA1* y se localizan en el 45% de los portadores. En *BRCA2*, el 43% de las mutaciones se deben a tres alteraciones (c.9026 9030delATCAT, c.3264insT, and c.8978 8991del14) (28).

1.1.2 Manejo actual

Actualmente, ¿cuál es el manejo diagnóstico, preventivo o terapéutico de las mujeres portadoras de mutaciones deletéreas en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2*?

Las alternativas existentes para el manejo de estas pacientes, incluyen la cirugía de reducción de riesgo, las medidas de detección precoz o estrategias de vigilancia intensiva y la quimioprevención (2, 4, 5, 10):

- a) Cirugía de reducción de riesgo: tiene como objetivo eliminar la máxima cantidad de tejido sano (mamario o ginecológico) susceptible desarrollar lesiones malignas. Incluye la mastectomía profiláctica bilateral (MPB) o contralateral (MPC), dependiendo de si la mujer *BRCA* positiva ha sufrido o no un cáncer de mama previo y en su caso del tipo de cirugía oncológica previa (mastectomía, tumorectomía, etc), y la cirugía ginecológica (ooforectomía y salpingo-ooforectomía) y se pueden realizar de forma combinada (4, 7, 10, 24, 29).
- b) Detección precoz: consiste en la realización de exámenes de detección a una edad más temprana y/o con mayor frecuencia que la población general, para detectar la enfermedad en estadios muy iniciales. Sociedades científicas nacionales e internacionales como la Sociedad Española de Oncología Médica (*SEOM*), la *American Cancer Society (ACS)*, el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* o la Asociación Alemana de Oncología Ginecológica (*AGO*) realizan en términos generales recomendaciones similares: autoexploración mamaria mensual a partir de los 18 años; exploración clínica cada 6-12 meses a partir de los 25 años; resonancia magnética (RM) anual a partir de los 25 años (hasta los 50) y mamografía anual (a partir de los 30 años o 35 si la mama es muy densa, y hasta los 75 años) ó 10 años antes del diagnóstico de cáncer de mama más joven en la familia. En las menores de 30 años se puede considerar la ultrasonografía de la mama si la RM no está disponible, y a partir de los 70 años mamografía anual (2, 7-10, 18).

- c) Quimioprevención: consiste en el uso de fármacos con el fin de impedir o revertir la carcinogénesis, para evitar el desarrollo de una neoplasia maligna. Sociedades científicas americanas y europeas como la *American Cancer Society (ACS)*, el *National Cancer Institute (NHI)*, el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* o instituciones como el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomiendan considerar la utilización de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MRSE), tamoxifeno o raloxifeno, en la quimioprevención del cáncer de mama durante un máximo de 5 años, en mujeres de alto riesgo mayores de 35 años (18), e indican una reducción general en el riesgo del 38% (20). Ambos fármacos han sido autorizados por la *FDA (Food and Drug Administration)* para fines preventivos, sin embargo, tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) no recogen en ficha técnica esta indicación. Actualmente, se investiga la eficacia preventiva de otros fármacos como los inhibidores e inactivadores de la aromataasa (exemestano, letrozol o anastrozol), fenretinida, bifosfonatos o estatinas (20).

El tratamiento de las manifestaciones clínicas de un cáncer de mama vinculado a *BRCA1* y/o *BRCA2*, es similar al de un cáncer esporádico, siendo las alternativas existentes la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La diferencia radica especialmente en el tipo de cirugía primaria, que suele ser más conservadora en el caso de la población general, mientras que en las mujeres de alto riesgo suele ser más invasiva (4, 24, 29).

1.1.3 Población diana

- Mujeres portadoras de una mutación deletérea en el gen *BRCA1* y/o *BRCA2*, sin antecedentes previos de cáncer (sanas) que se someten a mastectomía de reducción de riesgo bilateral (MPB).
- Mujeres portadoras de una mutación deletérea en el gen *BRCA1* y/o *BRCA2*, afectadas con cáncer de mama:
 - » tratadas con mastectomía oncológica y que solicitan una mastectomía de reducción de riesgo de la mama sana contralateral (MPC).

- » tratadas previamente con cirugía conservadora y que posteriormente se someten a MPB.

¿Cuál es el tamaño de la población susceptible de mastectomía de reducción de riesgo a nivel nacional?

En base a los últimos datos registrados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en 2015 se diagnosticaron en España 27 747 casos nuevos de cáncer de mama (1). Asumiendo que entre el 5-10% están vinculados a mutaciones en *BRCA1/2*, aproximadamente entre 1 387 y 2 774 casos podrían ser susceptibles de esta intervención cada año.

No obstante, es necesario mencionar que se trata de una estimación muy preliminar y grosera que puede variar en función de diversos factores. Por una parte, hay que tener en cuenta que una vez identificada una mutación deletérea en *BRCA1/2* (caso índice), el resultado positivo del estudio genético de los familiares del paciente probablemente incrementará el número de mujeres susceptibles de una mastectomía de reducción de riesgo. La sobreestimación del riesgo de cáncer de mama por parte de la paciente es un factor relevante que hace que se decanten en mayor medida por la cirugía de reducción de riesgo en lugar de optar por otras alternativas, razón por la que es esencial el asesoramiento genético para evitar cirugías por este motivo. Por otra parte, hay que considerar que algunas portadoras podrían no ser candidatas adecuadas a cirugía y que otras optarán por alternativas menos invasivas como la vigilancia intensiva, lo que reduciría la población susceptible de intervención. En este sentido, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no recomienda realizar una cirugía de reducción de riesgo en aquellas mujeres con antecedentes de cáncer de mama que presenten comorbilidades que aumenten considerablemente los riesgos de la cirugía, ni tampoco en aquellas que tienen una expectativa de vida limitada por su cáncer o por otras condiciones (18).

1.2 Descripción y características de la intervención

1.2.1 Características de la intervención

¿En qué consiste la mastectomía reductora de riesgo?

La mastectomía profiláctica bilateral (MPB) consiste en la extirpación de las dos mamas sanas de una mujer, con el fin de reducir su riesgo de

desarrollar cáncer de mama. La cirugía reductora de riesgo también puede estar indicada en aquellas mujeres que han desarrollado cáncer unilateral y optan por extirpar la mama contralateral para reducir su riesgo (MPC). Existen diferentes técnicas quirúrgicas, aunque en la actualidad se utilizan principalmente tres modalidades:

- a) Mastectomía total (simple): se extirpa toda la glándula mamaria (>95%) incluyendo la piel y el complejo areola-pezón. No se extirpan los ganglios linfáticos de la axila ni los músculos.
- b) Mastectomía conservadora de la piel (“skin-sparing”): elimina la glándula mamaria con el pezón y conserva el envoltorio cutáneo y el surco inframamario de la mama original facilitando el resultado cosmético de la reconstrucción.
- c) Mastectomía conservadora de la piel y el pezón (“nipple-sparing”): muy similar a la anterior en la que además de la piel también se preserva todo el complejo areola-pezón de la mama original (30,31).

¿En qué se diferencia de otras estrategias preventivas?

La mastectomía de reducción de riesgo comenzó a utilizarse a principios de la década de los 70 cuando se identificó el síndrome de cáncer de mama/ ovario hereditario, por lo que está establecida en la práctica clínica. Aunque existen diferentes variantes, ninguna es capaz de eliminar el 100% del tejido mamario ya que éste se distribuye en la pared torácica, e incluso se ha podido localizar en la axila, clavícula o abdomen.

A pesar de ello, la literatura indica que la mastectomía de reducción de riesgo es la estrategia que proporciona la mayor reducción de riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres portadoras de una mutación deletérea en *BRCA1/2*, y estima esta reducción en al menos el 90% comparado con el efecto protector en cáncer de mama asociado a la cirugía ginecológica (salpingo-ooforectomía) o a la quimioprevención (tamoxifeno o raloxifeno durante un máximo de 5 años) que se consideran próximos al 40% aunque con cierta controversia (7, 10, 18).

Con respecto a las complicaciones y/o riesgos asociados a cada estrategia preventiva, también existen ciertas diferencias. La mastectomía y la salpingo-ooforectomía de reducción de riesgo son las opciones más invasivas y de carácter irreversible. Además de los riesgos específicos de la cirugía, como hemorragia, infección, hematoma y seroma, problemas de cicatrización o disminución de la sensibilidad, se añaden en el caso de la mastectomía, los relacionados con la cirugía de reconstrucción mamaria (problemas con los

implantes o pérdida de sensibilidad) y las secuelas de carácter psicológico, impacto en la imagen corporal o vida sexual.

En la salpingo-ooforectomía, la eliminación quirúrgica de los ovarios a la edad recomendada (aproximadamente a los 40 años) induce una menopausia precoz ya que produce la baja inmediata de la producción de estrógeno. Esta menopausia inducida quirúrgicamente puede tener consecuencias en algunas pacientes, tanto a corto como a largo plazo, y en su mayoría de carácter menor. Entre ellas se incluyen sofocos, fatiga, alteraciones en el sistema digestivo, pérdida de la fertilidad, insomnio, disminución de la libido, mayor riesgo de osteoporosis o de enfermedad cardiovascular. Cierta sintomatología como sofocos, sequedad vaginal, cambios del estado de ánimo, se pueden controlar con cambios o mejoras en el estilo de vida, tratamientos lubricantes tópicos e incluso tratamiento antidepressivo a dosis reducidas. En casos puntuales se puede valorar la posibilidad de utilizar terapia hormonal sustitutiva (THS) de corta duración, aunque existe cierta controversia sobre su uso en mujeres portadoras *BRCA* ya que la THS aumenta el riesgo de cáncer de mama (32, 33).

¿Cuáles son los beneficios y riesgos de la mastectomía reductora de riesgo?

Entre los principales beneficios asociados a la mastectomía bilateral destaca la significativa reducción del riesgo, lo que se traduce en una reducción de la incidencia. También se ha sugerido una posible reducción en la mortalidad, aunque su beneficio en la supervivencia no ha sido probado. Con respecto a las variables psicosociales, se ha señalado que las mujeres sometidas a esta intervención suelen manifestar un alto grado de satisfacción con su decisión, y una reducción de la ansiedad, estrés y preocupación (34, 35).

Como aspectos negativos destaca el hecho de que se trata de un procedimiento quirúrgico agresivo, mutilante e irreversible, lo que implica un aumento de la morbilidad física y psicológica. Además de las complicaciones intraoperatorias y a corto-largo plazo asociadas a la cirugía, como el riesgo de hemorragia, infección, seroma, problemas de cicatrización, pérdida de sensación de la mama (alteración somatosensorial), necrosis del pezón o complicaciones relacionadas con los implantes, existen consecuencias psicológicas en la calidad de vida, en la imagen corporal o en la sexualidad, sobre las que se desconoce su impacto real (35).

Además, resulta paradójico que, en el tratamiento del cáncer de mama, ante resultados similares en salud, se opte por una cirugía más conservadora (tumorectomía) para reducir el impacto en la imagen corporal, mientras que en la prevención de la enfermedad se recomiendan intervenciones más radicales (18, 20, 22, 31).

1.2.2 Utilización

¿Cuál es el nivel de utilización de la mastectomía reductora de riesgo?

El nivel de utilización de la mastectomía reductora de riesgo está condicionada de manera importante, por el hecho de que su elección es personal y va a depender de la actitud, preferencia y autopercepción del riesgo de cada paciente. Además de los aspectos culturales y sociales, también podrían influir aspectos organizativos como la accesibilidad y/o experiencia de las unidades de mama en esta intervención, entre otros.

Antes de la toma de decisiones, es imprescindible que la paciente, convenientemente informada y asesorada por su equipo médico, sopesa y discute el beneficio-riesgo de cada alternativa, qué nivel de reducción de riesgo le proporcionará la cirugía frente a las demás, las complicaciones a corto y largo plazo y el posible impacto en su imagen corporal, vida sexual o calidad de vida.

La *Society of Surgical Oncology* (SSO) realizó una declaración “*Position Statement*” sobre las posibles indicaciones de la cirugía de reducción de riesgo, que se resumen en la siguiente tabla 5.

Tabla 5: Indicaciones para mastectomía de reducción de riesgo

Mastectomía Bilateral (MPB)	Mastectomía Contralateral (MPC)
Pacientes sin diagnóstico de cáncer mama.	Pacientes con diagnóstico actual o previo de cáncer de mama
Pacientes de alto Riesgo: <ul style="list-style-type: none">- Mutaciones conocidas en <i>BRCA1/2</i> u otros genes de alta susceptibilidad genética.- Fuerte historia familiar sin mutación identificada: cáncer de mama en múltiples familiares de primer grado y/o múltiples generaciones sucesivas de familiares con cáncer de mama/ovario.- Histología de alto riesgo: hiperplasia ductal o lobular atípica o carcinoma lobular in situ confirmado por biopsia (especialmente significativo si se presenta en un individuo con fuerte historia familiar).- Excepcionalmente en un paciente sin historia familiar o histología de alto riesgo con tejido fibronodular extremadamente denso difícil de valorar con imágenes mamarias estándar, varias biopsias previas de mama por anomalías clínicas y/o mamográficas y gran preocupación por el riesgo de desarrollar cáncer.	<ul style="list-style-type: none">- Para reducir el de riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama en pacientes de alto riesgo de desarrollar cáncer contralateral.- Dificultad de vigilancia intensiva de la mama contralateral: tejido mamario denso (clínica y mamográficamente), microcalcificaciones difusas e indeterminadas.- Aspectos reconstructivos: para mejorar la simetría en pacientes sometidas a mastectomía con reconstrucción cuya mama contralateral es grande y/o ptótica o de tamaño desproporcionado. La mastopexia y la mamoplastia de reducción son alternativas a la mastectomía contralateral.

Fuente: tomado de la *Society of Surgical Oncology*.

A nivel internacional, la actitud hacia la mastectomía profiláctica de los especialistas que intervienen en el manejo de estas pacientes es heterogénea. Entre 2009 y 2010, una encuesta dirigida a médicos de atención primaria y cirujanos de 4 países europeos (Reino Unido, Francia, Alemania y Holanda), demuestra la existencia de estas diferencias tanto a nivel internacional, como entre los servicios y especialidades implicadas dentro de un mismo país. En Francia y Alemania, la actitud positiva de los cirujanos hacia la mastectomía profiláctica duplica a la de los médicos de primaria (Francia: 78% vs 30%; Alemania: 66% vs 27%) y ésta, globalmente es muy inferior a la opinión favorable tanto de los médicos de primaria como de los cirujanos de Holanda (100% vs 85%) y Reino Unido (97% vs 92%). Estas diferencias pueden ser reflejo de las diferentes políticas preventivas dirigidas a las mujeres de alto riesgo que adoptan los distintos países (36). También hay que destacar que la actitud de las propias mujeres hacia las medidas preventivas es diferente según la sociedad a la que pertenezcan (37).

1.2.3 Requerimientos de la técnica

¿Quién realiza la mastectomía reductora de riesgo y en qué contexto de la práctica clínica se utiliza?

La atención de las mujeres portadoras de una mutación en *BRCA1/2* requiere un abordaje multidisciplinar en el que se coordinen especialistas de Atención Primaria, de los Servicios de Asesoramiento Genético, Oncología, Ginecología, Cirugía general, Cirugía plástica, reparadora y estética o Psicología, entre otros. Los médicos de atención primaria y los especialistas en oncología, suelen ser los primeros facultativos a los que acuden las pacientes, por lo que es esencial que posean las habilidades necesarias para evaluar e identificar correctamente a una mujer con características indicativas de una predisposición hereditaria al cáncer y, en su caso, derivarla a una Unidad de Consejo Genético (5).

Las Unidades de Consejo Genético y/o consultas de alto riesgo en cáncer familiar, funcionan como un servicio de referencia especializada en cáncer hereditario, que se encargan de realizar una evaluación personalizada del riesgo individual, de informar sobre la posibilidad de desarrollar cáncer, de la probabilidad de transmitir a su descendencia esta predisposición, así como del pronóstico, estrategias de detección precoz y preventivas más apropiadas acorde a su riesgo. La mujer debe ser informada específicamente de los posibles beneficios y riesgos de cada intervención, así como del hecho de que la mastectomía bilateral no proporciona una protección del 100%,

de la posibilidad de realizar o no reconstrucción mamaria inmediata y del posible impacto en la imagen corporal o sexualidad. Estas intervenciones tienen un gran impacto en la vida de la paciente, por lo que es esencial el apoyo psicológico. Durante todo el proceso se incluye la intervención coordinada de diversos profesionales, para garantizar que la paciente toma una decisión de forma autónoma tras haber valorado las implicaciones personales y familiares, sus convicciones éticas y religiosas y haber discutido los beneficios y riesgos de todas las alternativas posibles (18).

1.2.4 Financiación de la tecnología

¿Cuál es el nivel de cobertura de la mastectomía reductora de riesgo a nivel nacional e internacional?

La mastectomía bilateral de reducción de riesgo y la reconstrucción mamaria, tanto inmediata como diferida, no están incluidas expresamente, pero pueden considerarse incluidas de forma genérica en el catálogo de prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS). De igual modo, la cirugía de la mama contralateral y la reconstrucción de la areola y pezón, también están incluidas en el catálogo de prestaciones de nuestra sanidad pública.

2 Alcance y objetivo

2.1 Alcance

Este informe de evaluación tratará de responder específicamente a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad de la mastectomía reductora de riesgo de cáncer de mama realizada en mujeres portadoras de una mutación deletérea en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2* comparado con otras estrategias preventivas y de diagnóstico precoz?

En este documento se abordarán los siguientes subgrupos de pacientes:

- Mujeres portadoras de una mutación deletérea en el gen *BRCA1* y/o *BRCA2* que no han padecido cáncer de mama y se someten a una mastectomía bilateral reductora de riesgo o profiláctica (MPB).
- Mujeres portadoras de una mutación deletérea en el gen *BRCA1* y/o *BRCA2*, afectadas con cáncer de mama:
 - » tratadas con mastectomía oncológica y que solicitan una mastectomía de reducción de riesgo de la mama sana contralateral (MPC).
 - » tratadas previamente con cirugía conservadora y que posteriormente se someten a MPB.

No se evaluará la efectividad de la mastectomía de reducción de riesgo en tumores de mama no vinculados a *BRCA*, tumores ginecológicos vinculados a *BRCA* (ovario), ni la reducción del riesgo mediante salpingo-ooforectomía, sola o combinada con mastectomía.

A continuación, se describe la pregunta de investigación transformada en formato PICOD (tabla 6):

Tabla 6. Pregunta de investigación (PICOD)

Descripción	Alcance
Población	Mujeres portadoras de una mutación deletérea en el gen <i>BRCA1</i> y/o <i>BRCA2</i> .
Intervención	Mastectomía bilateral reductora de riesgo que incluye: la mastectomía simple o total y la mastectomía subcutánea o conservadora del pezón. Mastectomía contralateral de reducción de riesgo.
Comparación	Estrategias de diagnóstico precoz (exploración mamaria, mamografía, RNM) y/o profilaxis quimioterápica (tamoxifeno, raloxifeno).
Resultados	Eficacia/Efectividad: - mortalidad global y específica por cáncer de mama. - supervivencia libre de enfermedad. - calidad de vida. - satisfacción (con la decisión, con los resultados e impacto en la imagen corporal) Seguridad: - complicaciones operatorias y post-operatorias a corto y largo plazo.
Diseño de estudios	Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios con grupo de comparación.

Fuente: elaboración propia.

2.2 Objetivo

El objetivo de este informe consiste en evaluar de forma comparada la eficacia/efectividad y seguridad de la mastectomía de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutaciones deletéreas en el gen *BRCA1* y *BRCA2*, frente a otras estrategias preventivas, de diagnóstico precoz o de reducción de riesgo de cáncer de mama hereditario.

Además de la efectividad en términos de incidencia, mortalidad, supervivencia, calidad de vida, satisfacción y seguridad, se abordarán cuestiones organizativas, éticas, sociales y legales de interés para el uso de las diferentes estrategias preventivas en el SNS.

3 Método

3.1 Metodología de elaboración del informe

Este informe de evaluación se ha realizado siguiendo la metodología propuesta en la “*Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias*” desarrollada dentro de la línea de desarrollos metodológicos de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones Sanitarias del SNS (38).

3.1.1 Criterios de selección de estudios

La selección de los estudios potencialmente relevantes fue realizada por dos investigadoras de manera independiente, conforme a los criterios de inclusión y de exclusión previamente establecidos en el protocolo del estudio, resolviendo por consenso los posibles desacuerdos (tabla 7).

Tabla 7. Criterios de selección de los estudios

Aspecto considerado	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Diseño del estudio	Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios con grupo de comparación (cohortes, casos y controles).	Estudios de un solo caso, revisiones narrativas, estudios de casos y controles, series de casos.
Idioma	Español, Inglés, Francés, Portugués, Italiano.	Otros.
Tipo de publicación	Artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Cartas al director, comunicaciones a congresos, editoriales y artículos de opinión.
Características pacientes	Mujeres portadoras de mutación en el gen <i>BRCA1</i> y/o <i>BRCA2</i> .	Tumores de ovario vinculados a <i>BRCA</i> . Otros tumores no vinculados a <i>BRCA</i> . Población sin genotipar, población masculina o poblaciones hipotéticas (simulaciones).
Intervención	Mastectomía profiláctica bilateral. Mastectomía profiláctica contralateral.	Otros tipos de cirugía.
Comparación	Estrategias de diagnóstico precoz (exploración mamaria, mamografía, RM) y/o quimiopprofilaxis (tamoxifeno, raloxifeno).	Otros.
Variables de resultado	Variables relacionadas con la efectividad y seguridad de la técnica, como incidencia, mortalidad global y específica por cáncer, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida, satisfacción, complicaciones operatorias y post-operatorias.	Seguimiento menor de 5 años.

Fuente: elaboración propia.

3.1.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se diseñó una estrategia de búsqueda específica de la literatura científica, sin límite temporal y hasta julio de 2016, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos de Guías de Práctica Clínica

- Guía Salud: <http://portal.guiasalud.es>
- National Guideline Clearinghouse (NGC): www.guidelines.gov
- G-I-N International Guideline Library: www.g-i-n.net

Bases de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases (Health Technology Assessment, HTA; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, DARE):* <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
- Inahta: <http://www.inahta.org>
- HTA: <http://www.nhs.uk/nhsresearchanddevelopment/hta/>
- ECRI: <https://www.ecri.org>
- Cochrane Library Plus: <http://www.bibliotecacochrane.com>

Bases de datos generales

- MEDLINE (PubMed): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- EMBASE (Ovid): <http://www.elsevier.com/online-tools/embase>

Ensayos clínicos

- Instituto Nacional de Salud de U.S.: <http://clinicaltrials.gov>
- EU Clinical Trial Register: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL): <http://www.update-software.com>
- Registro Español de Estudios Clínicos: <https://reec.aemps.es/reec>

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo A, e incluyeron, entre otros, los términos “bilateral prophylactic mastectomy”, “breast conserving surgery”, “BRCA1”, “BRCA2”, “risk reduction mastectomy”, “chemoprevention” o “chemoprophylaxis”.

De modo adicional y para recuperar otra información relevante, se realizó una búsqueda específica en metabuscadores, como Google académico, páginas web de sociedades científicas y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias nacionales e internacionales. También se realizó una búsqueda manual a partir de la bibliografía citada en dichos artículos para localizar información no recuperada en la búsqueda automatizada.

Se utilizó un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.8) para el tratamiento de los resultados de las búsquedas, a fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó la selección de estudios mediante los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente.

3.1.3 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

El proceso de extracción de datos se realizó por pares, siguiendo una metodología sistemática, y a través de formularios específicos que incluyeron información general y específica de cada estudio, así como las variables y resultados más relevantes. Estos datos se volcaron en tablas de evidencia diseñadas específicamente para este informe y que se incluyen en el apartado de anexos.

Se realizó una síntesis descriptiva ya que, dada la elevada heterogeneidad de los datos se descartó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa y meta-análisis, presentando en caso de estar disponible los datos agregados publicados por los estudios.

3.1.4 Valoración de la evidencia

La evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios seleccionados se realizó siguiendo las recomendaciones de la “*Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias*” desarrollada dentro de la línea de desarrollos metodológicos de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones Sanitarias del SNS (RedETS) (38): mediante la herramienta AMSTAR en el caso de revisiones sistemáticas, la herramienta ROBINS-I para los estudios de

intervenciones no aleatorias y la escala de identificación de sesgos en series de casos diseñada por el *Institute of Health Economics (IHE)* (anexo B).

Finalmente, la evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad y seguridad se realizó siguiendo la metodología *GRADE (Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)* (39). En el anexo C se presentan los perfiles de evidencia que incluyen el efecto absoluto y relativo del desenlace de interés, así como su nivel de calidad e importancia.

4 Resultados

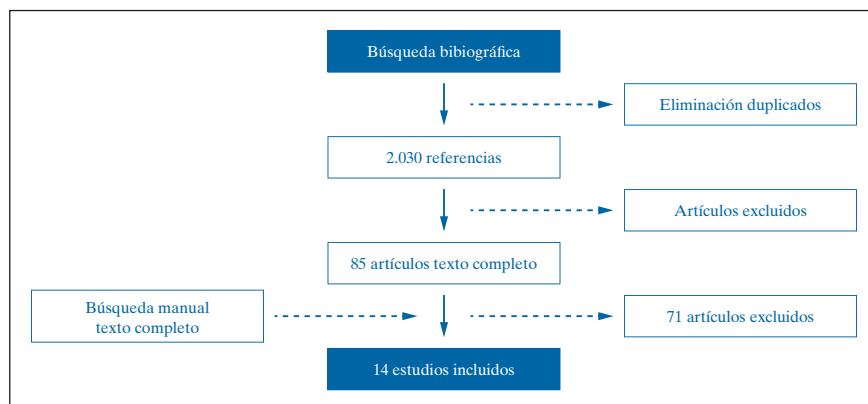
4.1 Descripción de la evidencia disponible

4.1.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica aportó 2030 referencias una vez eliminados los duplicados. Tras realizar la lectura crítica de los resúmenes resultantes se seleccionaron 85 para su lectura a texto completo, de los que finalmente 14 cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente y fueron incluidos en esta revisión (figura 1). Además, se localizaron 8 revisiones sistemáticas y 38 estudios de investigación en marcha cuyas principales características se resumen en el apartado 4.4.

Se realizó la lectura crítica de los estudios, la revisión manual de la bibliografía citada en los mismos y la extracción y síntesis de los resultados. En el anexo B se incluye la valoración de riesgo de sesgo de los estudios incluidos y en el anexo C se muestran los resultados más relevantes en tablas de evidencia.

Figura 1. Diagrama de flujo de estudios incluidos



Fuente: elaboración propia.

4.1.2 Descripción de la calidad y características generales de los estudios seleccionados

Para evaluar la efectividad de las intervenciones quirúrgicas de reducción de riesgo, se localizaron tres revisiones sistemáticas de calidad alta (22, 40, 41) que coincidieron parcialmente con los objetivos de este informe y se utilizaron para localizar estudios primarios (42-44) y/o para aportar datos agregados (41). Dichos estudios también fueron localizados en la búsqueda bibliográfica.

En cuanto al diseño de los estudios, se incluyeron 7 de carácter prospectivo (42, 43, 45-49) y tres retrospectivos (44, 50, 51). No se recuperó ningún ensayo clínico o de diseño aleatorizado. Todos los estudios incluidos fueron cohortes comparativas en las que se evaluaba la efectividad de la cirugía de reducción de riesgo, bilateral (MPB) o contralateral (MPC), frente a programas de vigilancia o estrategias de seguimiento. La valoración de la calidad global de los estudios fue de bajo a moderado riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I (anexo B).

Con respecto a las características de las pacientes en todos los casos se incluyeron mujeres de alto riesgo. Seis estudios incluyeron mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama que optaron por realizar una mastectomía profiláctica bilateral (MPB) para reducir su riesgo de desarrollar cáncer de mama (42, 43, 45-48) y cuatro estudios incluyeron mujeres afectadas de cáncer de mama en un seno que optaron por una mastectomía de carácter profiláctico de la mama contralateral (MPC) (44, 49-51).

Globalmente se incluyeron 1160 mujeres sometidas a mastectomía de reducción de riesgo y 3144 mujeres que optaron por un programa de vigilancia. El 53% de las mastectomías de reducción de riesgo fueron bilaterales y el 47% restante de la mama contralateral. En cuanto a la técnica quirúrgica empleada, en la MPB se utilizó la mastectomía total con extirpación del pezón y reconstrucción inmediata (42), la mastectomía conservadora de la piel (47, 48) y un estudio incluyó cuatro variantes (43): la mastectomía total, subcutánea, radical y radical modificada. En la MPC sólo un estudio aportó esta información y utilizó la mastectomía conservadora de la piel y la total con extirpación del pezón (44). Los programas de vigilancia consistieron en la autoexploración mamaria mensual, exploración clínica cada 6-12 meses y mamografía anual (42, 45, 47), incluyendo resonancia magnética anual cuatro estudios (42, 44, 47, 48). El resto de los estudios apenas aportaron detalles sobre las estrategias de vigilancia y/o seguimiento utilizadas.

Entre las mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama, la edad media de las que optaron por MPB fue de 37.6 años, excepto en dos estudios que fueron ligeramente más jóvenes (47, 48) y las que optaron por vigilancia intensiva oscilaron entre 37.4 y 39.5 años. En el caso de las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, las que optaron por mastectomía de la mama contralateral presentaban una media de edad entre 41 y 44 años, y las que prefirieron la vigilancia intensiva entre 44.6 y 47 años de media. Globalmente, ambos grupos realizaron un seguimiento medio similar que osciló entre los 3 y los 13 años.

Todas las participantes, tanto del grupo intervención como control, fueron reclutadas a través de instituciones que investigaban o realizaban un seguimiento de las mujeres con un riesgo más elevado que el de la población general de desarrollar un cáncer de mama, basándose principalmente en los antecedentes familiares. Todos los estudios seleccionados incluyeron únicamente mujeres genotipadas. De las 619 mujeres incluidas en el grupo MPB, el 71% fueron *BRCA1* y el 28% *BRCA2*, y de las 541 mujeres incluidas en MPC, el 47% fueron *BRCA1* y el 14.4% *BRCA2* (44, 49). Del total de mujeres que optaron por la vigilancia intensiva, el 44.5% fueron *BRCA1* y el 33% *BRCA2*.

Las principales características de los estudios incluidos se resumen en la tabla 8.

Respecto a la procedencia de los estudios, todos excepto uno (51) se realizaron en Europa, destacando Holanda tanto en la MPB como en la MPC y existiendo cierto riesgo de solapamiento en dos de ellos (44, 49). Dos estudios fueron multicéntricos, en los que participaron centros estadounidenses y europeos, y ambos procedentes del consorcio *PROSE* (43, 45) por lo que también existe cierto riesgo de solapamiento.

Tabla 8. Características generales de los pacientes de los estudios incluidos

Estudio	Periodo	N (pac)		Edad media		Mutación (%)			Seguimiento medio (años)		Protocolo mastectomía	
		MPB	VI	MPB	VI	MPB	BRCA1	BRCA2	VI	VI		
Meijers-Heijboer (2001)	1992-2001 Holanda	76	63	37,7	39,5	MPB	84	16	VI	2,9±1,4	3,0±1,5	Total (incluye pezón) con reconstrucción inmediata. OPB: 54% MPC vs 28.5%
Rebbeck (2004)	1992-2001 PROSE	102	378	37,7	39,5	MPB	78,4	20,1	VI	5,4	7,5	Total: 46,5% Subcutánea: 28,7% Radical: 3%
Domchek (2010)	1974-2008 PROSE	75	585	37,9	37,6	MPB	10,4	13,1	VI	3.1		OPB: 0%
Skytte (2011)	1996-2008 Dinamarca	96	211	37,1	37,7	MPB	69	31	VI	378,7	934,6	OPB: 70% MPB vs 42%
Heemskerk-Gerritsen (2013)	1994-2011 Holanda	212	358	33	36	MPB	74	26	VI	6,3	4,1	Conservadora de piel. OPB: 54% MPC vs 38%
Ingham (2013)	1980-2011 Reino Unido	58	457	34,4	37,4	MPB	29	29	VI	13,3 mediana		Conservadora de piel con reconstrucción. OPB: 54% MPB
Van Sprundel (2005)	Hasta 2003 Holanda	75	69	41,5	46,7	MPB	75,9	24,1	VI	3,4	3,7	Total o conservadora de la piel, con extirpación complejo areola-pezón. OPB: 80% MPC vs 67%
Evans (2013)	1985-2010 Reino Unido	43	473	44,0	44,6		51	51		7,2	8,6	OPB: 59% MPC vs 51%
Metcalfe (2014)	1975-2009 Canadá	181	209	-			57,9	40,2		13		-
Heemskerk-Gerritsen (2015)	1980-2011 Holanda	242	341	41	47	MPC	80	69	VI	9,6	7,4	-

Fuente: elaboración propia. OPB: ooforectomía profiláctica bilateral; MPB: mastectomía profiláctica bilateral; VI: vigilancia intensiva; MU: mastectomía unilateral; NC: no cirugía.

Además, se incluyeron 2 revisiones sistemáticas (52, 53) que evaluaron el impacto de las diferentes estrategias preventivas en la calidad de vida, bienestar psicológico, aspectos emocionales y sociales así como cuestiones relacionadas con la satisfacción y aceptabilidad, cuyas principales características se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 9. Características generales de los estudios sobre calidad de vida, variables psicosociales y satisfacción

Estudio	Localización	Objetivo	Características
Glasse (2016)	Australia	Evaluar el efecto de la mastectomía bilateral profiláctica en el bienestar psicológico mujeres de alto riesgo e incluyó tanto estudios en mujeres con riesgo familiar como aquellos con muestras con mujeres BCRA	Revisión sistemática: N= 35 estudios Mujeres BRCA+: 8 estudios
Harmen (2015)	Países Bajos	Evaluar la influencia de las decisiones terapéuticas en la calidad de vida y en otras variables psicosociales, fundamentalmente malestar, imagen corporal y sexualidad en mujeres BCRA1/2	Revisión sistemática: N= 7 estudios Mujeres BRCA+: MPB: 22-92% Cribado: 11-100%

Fuente: elaboración propia.

Finalmente, se incluyeron 2 estudios sobre aspectos económicos (tabla 10). Ambos fueron simulaciones basadas en un modelo Markov. Uno comparó el coste-efectividad de todas las estrategias preventivas en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama/ovario y portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2* (54) y el otro comparó específicamente la MPC frente al cribado (55).

Tabla 10. Características generales de los estudios sobre costes

Estudio	Localización	Intervención	Diseño	Perspectiva
Grann (2011)	Columbia (New York)	Cirugía profiláctica (mastectomía, ooforectomía) Quimioprevención (tamoxifeno) Cribado (mamografía +/- MRI anual)	Modelo Markov: 25 000 simulaciones 30-65 años Mujeres sin antecedentes de cáncer Tasa descuento anual 3% Costes: \$ 2009	Social
Zendejas (2011)	Rochester (Minnesota)	Mastectomía contralateral profiláctica Cribado (mamografía + MRI anual)	Modelo Markov: 10 000 pacientes ≥45 años Mujeres con cáncer unilateral, estadio inicial, nódulos negativos Tasa descuento anual 3% Costes: \$ 2007	Asistencia sanitaria

Fuente: elaboración propia

4.2 Efectividad clínica de la mastectomía de reducción de riesgo

En este apartado se presentan los resultados de efectividad en términos de incidencia y mortalidad de todos los estudios incluidos en esta revisión, así como los resultados de calidad de vida y otras variables psicosociales y de satisfacción.

Las mujeres sin antecedentes personales de cáncer de mama que optaron por someterse a una MPB para reducir su riesgo de desarrollar cáncer de mama vinculado a *BRCA*, presentan importantes diferencias con respecto a las que ya tuvieron un diagnóstico de cáncer en una mama y optan por realizar una mastectomía de la mama contralateral. Debido a estas diferencias, los datos se presentan por separado en función del tipo de intervención: mastectomía bilateral (MPB) o de la mama contralateral (MPC).

4.2.1 Incidencia

- *Mastectomía profiláctica bilateral (MPB)*

Seis estudios que incluyen un total de 2555 mujeres, evaluaron la efectividad de la MPB frente a la vigilancia intensiva en términos de reducción de la incidencia del cáncer de mama. Todos mostraron resultados concordantes y asociaron la MPB con una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama vinculado a una mutación en *BRCA* frente a las del grupo de vigilancia intensiva. Dicha reducción alcanzó el 89% y se mantuvo tanto a corto como a largo plazo [RR: 0.11 (0.04-0.32)] (41).

El 1% de todas las mujeres sometidas a MPB (6/576) desarrolló cáncer de mama tras la cirugía preventiva frente al 23.5% (466/1979) que optó por la vigilancia intensiva (tabla 11). En tres estudios no se diagnosticó ningún caso de cáncer de mama postMPB tras un seguimiento de 3-6 años. En la vigilancia intensiva con un seguimiento medio similar, la incidencia de cáncer de mama osciló entre 6 y 16% (42, 45, 47). A corto plazo (6-7 años) dos mujeres del grupo MPB (3.4%) desarrollaron cáncer comparado con el 6-48% del grupo de vigilancia (42, 43, 45, 47). Estas diferencias también se mantuvieron en el largo plazo: 13% MPB vs 44% a 13 años y 3% vs 7.5% a 37 años (46, 48).

En el examen patológico de las piezas quirúrgicas se diagnosticaron 16 cánceres en total (incluye tumores invasivos y carcinomas ductales *in situ*), entre los que destacó el estudio de Heemskerk-Gerritsen et al (47) con 6 cánceres ocultos (2 DCIS en *BRCA2* y 4 invasivos en *BRCA1*).

En la vigilancia intensiva, entre el 75% y el 100% de los tumores se diagnosticaron en portadoras *BRCA1*, en su mayoría en estadios favorables y triple negativos (42, 46, 47). Además, dos estudios informaron sobre la identificación de cánceres de intervalo, que fue del 10% (47) y 50% (42) y todos en portadoras *BRCA1*.

Tabla 11. Resultados de eficacia de la MPB frente a vigilancia intensiva

Estudio	N (pac)		Seguimiento medio (años)		Incidencia (%)		Tumores ocultos	Hazard Ratio (IC95%)
	MPB	VI	MPB	VI	MPB	VI		
Meijers-Heijboer	76	63	2.9	3.0	0	8 (13)	1	HR: 0 (0.0-0.36) p=0.003
Rebbeck ^a	59	305	4.8	7.1	2 (3.4)	149 (48.9)	2	HR: 0.09 (0.02-0.38) p<0.0001
Domchek	75	585	3.1	3.1	0	34 (5.8)	3	NE
Skytte	96	211	37.1	37.7	3 (3)	16 (7.5)	1	HR: 0.394 (0.115-1.355) p=0.14
Heemskerk-Gerritsen	212	358	6.3	4.1	0	57 (16)	6	NE
Ingham	58	457	13.3	13.3	1 (1.7)	202 (44)	3	-

Fuente: elaboración propia. MPB: mastectomía profiláctica bilateral; VI: vigilancia intensiva. NE: dato no estimable al no existir ningún evento en el grupo intervención. a: excluidas las mujeres con ooforectomía bilateral profiláctica.

- *Mastectomía profiláctica contralateral (MPC)*

El efecto de la MPC en términos de reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral en mujeres con cáncer de mama unilateral y portadoras de mutaciones en *BRCA*, se evaluó en 1607 mujeres procedentes de 4 estudios (44, 49-51). Los resultados obtenidos fueron concordantes, mostrando en todos los casos una reducción significativa de la incidencia de cáncer de mama contralateral, tanto a corto como a largo plazo (tabla 12) y próxima al 93% [RR: 0.07, IC 95% (0.04-0.15)] (41).

Tras la cirugía preventiva contralateral el 1.3% de las mujeres desarrollaron cáncer de mama frente al 21% que optó por la vigilancia intensiva. Las incidencias de cáncer de mama entre las mujeres tratadas con MPC fueron similares entre los estudios y en ningún caso se superó el

3% comparado con el 14%-33% registrado en la vigilancia intensiva. Con respecto a las características de los tumores postMPC, se informó de un carcinoma ductal invasivo de grado III detectado al año y medio (44) y 4 carcinomas invasivos T1c, triple negativo en mujeres *BRCA1* (49). El resto de estudio no aportó ninguna información.

El resultado del examen histológico de los especímenes quirúrgicos se especificó en dos estudios. El primero detectó 3 carcinomas *in situ* y uno invasivo de grado III (44) y el segundo 6 cánceres ocultos (4 invasivos y 2 DCIS) (50). En el grupo de mujeres sometidas a vigilancia intensiva, ningún estudio aportó información sobre la detección de cánceres de intervalo.

Tabla 12. Resultados de eficacia de la MPC frente a vigilancia intensiva

Estudio	N (pac)		Seguimiento medio (años)		Incidencia (%)		Hazard Ratio (IC95%)
	MPC	VI	MPC	VI	MPC	VI	
Van Sprundel	75	43	3.4	3.1	1 (1.3)	6 (14)	HR: 0.09 (0.01-0.78) p=0.028
Evans ^a	43	473	7.2	8.6	1 (3)	83 (18)	HR: 0.18 (0.07-0.45) p<0.0001
Metcalfe ^b	181	209	13	13	1 (0.6)	70 (33.5)	p<0.0001
Heemskerk-Gerritsen	242	341	9.6	7.4	4 (2)	64 (19)	p<0.0001

Fuente: elaboración propia. MPB: mastectomía profiláctica bilateral; VI: vigilancia intensiva.
a: compara la MPC con la no cirugía; excluidas las mujeres con ooforectomía bilateral profiláctica. b: compara la mastectomía contralateral (bilateral) con la unilateral. Al eliminar del análisis a 54 mujeres en las que se asumió que eran portadoras pero no fueron testadas, se obtuvo una HR: 0.55 (0.27-1.13) p=0.10.

4.2.2 Mortalidad

¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de la mastectomía de reducción de riesgo en la mortalidad?

Al igual que en el apartado anterior, los resultados se presentan por separado en función del tipo de intervención: mastectomía bilateral (MPB) o de la mama contralateral (MPC).

- *Mastectomía profiláctica bilateral (MPB)*

De los 6 estudios que compararon la efectividad de la MPB con la vigilancia intensiva, solo tres aportaron algún dato sobre mortalidad. Incluyeron 445 mujeres sin antecedentes personales de cáncer de mama en

las que se realizó MPB y 1256 mujeres que optaron por la vigilancia intensiva (tabla 13) (42, 43, 47, 48). Los datos indican que la MPB no reduce de forma significativa la mortalidad tanto general [HR: 0.226, IC 95% (0.05-1.016)] como específica [HR: 0.29, IC95% (0.03-2.61)] (41, 47).

Globalmente se registraron tres fallecimientos tras la MPB, dos por cáncer de mama (0.44%) tras un seguimiento medio de 5-6 años (43, 47) y uno por cáncer de ovario en una portadora *BRCA1* (48). La tasa de mortalidad general y específica para la MPB fue 0.7/1000 pers-año y para el grupo de cribado de 2.7/1000 y 1.8/1000 respectivamente (47).

Del total de mujeres sometidas a vigilancia intensiva, el 1.1% falleció por cáncer de mama (42, 47, 48) y el 4.6% por otras causas, entre las que destacó el cáncer de ovario (47, 48).

Tabla 13. Resultados de mortalidad general y específica de la MPB frente a la vigilancia intensiva

Estudio	N (pac)		Seguimiento medio (años)		Mortalidad específica (%)		Mortalidad general (%)		Hazard Ratio (IC95%)
	MPB	VI	MPB	MPB	MPB	VI	MPB	VI	
Meijers-Heijboer (2001)	73	63	2.9	3.0	0	1 (1.6)	-	-	-
Rebbeck (2004)	102	378	5.5	7.5	1 (0.9)	-	-	-	-
Heemskerk-Gerritsen (2013)	212	358	6.3	4.1	1 (0.47)	4 (1.1)	-	2 (0.5)	Mortalidad general: HR: 0.20 [(0.02-1.68) p=0.207] Mortalidad específica: HR: 0.29 [(0.03-2.61)] Supervivencia global 10 años: 99% MPB vs 96%
Ingham (2013)	58	457	13.3	13.3	0	10 (2.2)	1 (1.7)	61 (11)	Mortalidad general: HR: 0.25 [(0.03-1.81), p=0.14] Supervivencia global 10 años: 98.1% MPB vs 84.3% Supervivencia global 20 años: 98.1% MPB vs 75.5%

Fuente: elaboración propia. MPB: mastectomía profiláctica bilateral; VI: vigilancia intensiva. El efecto de la MPB en términos de supervivencia se analizó en dos estudios (47, 48), en los que tampoco se obtuvieron diferencias significativas.

- *Mastectomía profiláctica contralateral (MPC)*

Cuatro estudios que incluyeron un total de 1637 mujeres, analizaron la asociación entre la MPC y la mortalidad en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/2* con cáncer de mama unilateral, cuyos principales resultados se resumen en la tabla 14 (44, 49-51). Comparado con la vigilancia intensiva, los estudios asociaron la MCP con una reducción significativa de la mortalidad general, que fue próxima al 49% [HR:0.512 (0.368-0.714)] (41).

Tabla 14: Resultados de mortalidad general y específica de la MPC frente a la vigilancia intensiva

Estudio	N (pac)		Seguimiento medio (años)		Mortalidad Específica (%)		Mortalidad General (%)		Hazard Ratio (IC95%)
	MPC	VI	MPC	VI	MPC	VI	MPC	VI	
Van Sprundel (2005)	79	69	3.4	3.1	3 (3.8)	8 (11.6)	3 (3.8)	11 (15.9)	Mortalidad global: HR ajustada: 0.35 [(0.09-1.39) p=0.14] Mortalidad específica: p=0.11 Supervivencia global 5 años: 94% CMP vs 77% (p=0.027) HR ajustado: 0.35, p=0.14
Evansa (2013)	43	473	7.2	8.6	5 (12)	138 (29)	5 (12)	165 (35)	Mortalidad global: HR: 0.48 [(0.19-1.14) p=0.104] Supervivencia global 10 años: 83% MPC vs 65%
Metcalfeb (2014)	181	209	13	13	18 (9.9)	61 (29.2)	-	-	Mortalidad global: HR: 0.58 [(0.34-0.97) p=0.04] Supervivencia 10 años: HR: 0.65 [(0.34-1.22) p=0.18] Supervivencia 20 años: HR: 0.52 [(0.29-0.93) p=0.03] 88% MPC vs 66%
Heemskerck-Gerritsen (2015)	242	341	9.6	7.4	-	-	19 (8)	65 (19)	Mortalidad global: HR ajustado: 0.49 [(0.29-0.82) p<0.0001] Supervivencia global 15 años: 86% CMP vs 74%

Fuente: elaboración propia. MPB: mastectomía profiláctica bilateral; VI: vigilancia intensiva.

a: compara la MPC con la no cirugía; excluidas las mujeres con ooforectomía bilateral profiláctica. b: compara la mastectomía contralateral (bilateral) con la unilateral. El grupo MPC incluye 44 mujeres que eligieron inicialmente mastectomía bilateral, y 137 que inicialmente fueron tratadas con mastectomía unilateral y posteriormente realizaron la mastectomía de la mama contralateral.

La supervivencia de las mujeres que realizaron la mastectomía preventiva de la mama contralateral fue superior al 85%, y las que optaron por la vigilancia intensiva osciló entre el 60% y 70%. Durante los 10 primeros años de seguimiento, estas diferencias no fueron significativas (44, 50), pero

durante la segunda década (15-20 años) el beneficio asociado a la MPC se hizo más aparente (49, 51). Van Sprundel et al (44) obtuvo una mejora significativa en la supervivencia global de las mujeres sometidas a MPC (94% vs 77%, $p=0.03$), que justificaron por la mortalidad del cáncer de mama primario y por la mortalidad por otras causas del grupo de vigilancia (dos muertes por cáncer de ovario y una por cáncer de pulmón), pero al tener en cuenta el efecto de la ooforectomía profiláctica bilateral, estas diferencias desaparecieron (HR ajustada: 0.35, $p=0.14$).

4.2.3 Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y otras variables psicosociales

¿Cuál es el efecto de la mastectomía de reducción de riesgo en la calidad de vida y en otras variables psicosociales?

A continuación, se presenta la evidencia sobre el impacto de las diferentes alternativas de reducción de riesgo en la calidad de vida y en otras variables psicosociales, fundamentalmente ansiedad, depresión y preocupación sobre el cáncer. Para contestar a esta pregunta se han tomado de referencia dos revisiones sistemáticas (52, 53) y se ha complementado con evidencia adicional localizada en la búsqueda bibliográfica.

- *Calidad de vida*

La evidencia procede de una revisión sistemática reciente (53) que evaluó la influencia de las decisiones terapéuticas en la calidad de vida, y en otras variables psicosociales, fundamentalmente malestar, imagen corporal y sexualidad en mujeres *BCRA1/2*. Incluyó 7 estudios en total, cinco de ellos evaluaron el impacto de la mastectomía de reducción de riesgo y 2 el impacto del cribado. Los estudios se realizaron con muestras de mujeres de alto riesgo, con una presencia de mujeres *BCRA* positivas que varió entre el 22-92% en el caso de la MPB y entre el 11-100% en el caso del cribado. En el caso de la MPB, no localizaron ningún estudio que abordase la calidad de vida durante el periodo de toma de decisiones. Tras la cirugía, 3 de los 5 estudios incluidos apuntaron niveles de calidad de vida comparables con la población general (56-58). Un estudio mostró un incremento significativo del componente de salud mental del SF-36 y disminución del componente físico a los 6 meses tras la cirugía (59), mientras que otro estudio no mostró cambios significativos en calidad de vida tras la cirugía (57).

En el caso del cribado, los estudios mostraron resultados inconsistentes. Rijnsburger et al. (60) encontraron niveles más altos de calidad de vida en

las mujeres incluidas en programas de cribado que en la población general teniendo en cuenta el cuestionario SF-36 y las utilidades del EQ-5D. Sin embargo, la escala visual analógica del EQ-5D mostró puntuaciones significativamente menores de calidad de vida en comparación con la población general. Por otro lado, Spiegel et al. (61) no encontraron diferencias en calidad de vida entre las mujeres llamadas tras la visita de cribado frente a las que no.

- *Bienestar psicológico, ansiedad, depresión y preocupación sobre el cáncer*

En la revisión sistemática comentada anteriormente (53), se incluyeron 12 estudios que abordaron variables psicosociales relacionadas principalmente con el bienestar psicológico en mujeres *BRCA1/2*. La evidencia indica que tras la cirugía de reducción de riesgo, el malestar psicológico tanto a corto como a largo plazo (6-9 años) se redujo, así como el malestar asociado al cáncer (59,62), aunque este último fue significativamente mayor en mujeres *BCRA* y en aquellas con historia importante de cáncer familiar (63). Al año de la cirugía, los niveles de ansiedad se redujeron, así como los niveles de intrusión, evitación y malestar general (57, 64, 65). En los síntomas depresivos no se observó ningún cambio (57), y también se detectaron emociones negativas en mitad de la muestra (64). Resultados similares se obtuvieron en la revisión sistemática de Glassey et al (52) que evaluó el efecto de la mastectomía bilateral profiláctica en el bienestar psicológico de mujeres de alto riesgo e incluyó estudios con mujeres de riesgo familiar y con muestras de portadoras *BRCA*. Indica que el bienestar psicológico puede verse afectado por la MPB, aunque la evidencia sugiere que la ansiedad y la preocupación por el cáncer suelen disminuir tras la intervención.

En cuanto a la comparación de los niveles de ansiedad entre mujeres que se adhieren a programas de cribado, existe evidencia contradictoria (52, 53). Algunos estudios describen que en las mujeres que se adhieren a los programas de cribado no presentan cambios en las puntuaciones de malestar psicológico, ansiedad o depresión en el tiempo (62, 66) y otros, manifiestan niveles más altos de malestar psicológico relacionado con el cáncer tras la primera visita, aunque una disminución del malestar psicológico general tras las visitas de cribado (67). Las visitas tras una RM anormal aumentaron los niveles de ansiedad, preocupación, evitación (negación del cáncer, evitación de pensamientos, sentimientos y situaciones relacionadas con el mismo, embotamiento emocional) y malestar psicológico, aunque algunas de estas variables mejoraron a largo plazo (61, 62, 66).

- *Imagen corporal y sexualidad*

Los resultados obtenidos fueron contradictorios, aunque en términos generales coinciden en que la MPB puede impactar negativamente tanto en la imagen corporal como en la sexualidad (52, 53).

En la revisión sistemática de Harsem et al (53), algunos estudios indicaron que la imagen corporal percibida por las mujeres no cambió tras la MPB (57) aunque otros indicaron que ésta fue menos positiva a los 6 meses de la intervención (59, 68). Resultados similares se obtuvieron en la revisión de Glassey et al (52).

En cuanto a la sexualidad, se observó una disminución del funcionamiento sexual un año después de la cirugía (57). El nivel general de funcionamiento sexual fue comparable a la población general y la satisfacción sexual con la pareja no cambió (63).

4.2.4 Satisfacción

¿Cuál es el grado de satisfacción de la paciente con la mastectomía de reducción de riesgo?

El efecto de la MPB en la satisfacción de las pacientes fue evaluado por dos estudios incluidos en la revisión de Harmsen et al (53). No se localizaron estudios que evaluaran la satisfacción de las demás alternativas preventivas. Ambos estudios (58, 63), indicaron una alta satisfacción en términos generales con la decisión de operarse, con la mastectomía de reducción de riesgo que osciló entre el 92-97% y con el resultado estético (74%), siendo las mujeres menores de 50 años las que mostraron niveles más bajos de satisfacción (63).

Por otra parte, al evaluar las expectativas previas a la cirugía con el resultado estético de la mastectomía de reducción de riesgo, se encontró que más del 70% de las mujeres consideraron que los resultados obtenidos se correspondían con sus expectativas previas, aunque las mujeres *BCRA* positivas mostraron una menor correspondencia entre las expectativas y los resultados (69).

En la misma línea, la guía ESMO (8) señala que la mayoría de los estudios que han evaluado los aspectos psicosociales de someterse a una mastectomía profiláctica bilateral indican un impacto favorable (alto grado de satisfacción y reducción de la ansiedad) entre las mujeres intervenidas, tanto a corto como a largo plazo. Además, identifican una asociación entre las complicaciones de

la cirugía de reconstrucción y los problemas de comunicación con el equipo médico como causas de insatisfacción. También informan que las mujeres que optaron por esta cirugía tenían una autopercepción de su propio riesgo de desarrollar cáncer más elevado que las mujeres que no optaron por la cirugía.

4.3 Seguridad de la mastectomía de reducción de riesgo

4.3.1 Seguridad de la paciente

Ninguno de los estudios comparativos informó sobre la seguridad de la mastectomía de reducción de riesgo, tanto bilateral como contralateral, en el tratamiento preventivo del cáncer de mama vinculado a *BRCA1/2*.

Los datos disponibles son escasos y proceden de dos estudios de cohorte que se centraron en evaluar variables de satisfacción y/o de calidad de vida (70, 71). Ambos estudios incluyeron un total de 378 mujeres sobre las que se realizó una mastectomía de reducción de riesgo, bilateral o unilateral. Se utilizaron diferentes técnicas quirúrgicas de reducción de riesgo y de reconstrucción mamaria.

En términos de seguridad, los estudios mostraron resultados similares. Aproximadamente el 61% de las cirugías con reconstrucción inmediata se realizó sin complicaciones y en el 14% de las pacientes no se realizó reconstrucción. Globalmente, el porcentaje de complicaciones fue próximo al 40%. A corto plazo, el 26% de las mujeres desarrollaron alguna complicación (n=95) destacando por su gravedad un embolismo pulmonar, un pneumotórax y dos hemorragias que necesitaron transfusión. Infección, hemorragia y hematoma fueron las complicaciones tempranas más frecuentes, desarrolladas en las primeras 4-6 semanas, y entre las tardías destacó la contractura capsular. Aproximadamente, el 14% de todas las complicaciones necesitaron tratamiento médico o quirúrgico, y cerca del 9% de las prótesis de reconstrucción tuvieron que ser retiradas, principalmente por infecciones. En la siguiente tabla se detallan las complicaciones descritas en los estudios.

Entre las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama tratadas con mastectomía radical modificada y radioterapia, se realizaron 14 reconstrucciones de mama en el área radiada. Tanto la incidencia de complicaciones tempranas como tardías fue significativamente mayor en las mujeres radiadas comparado con las que no recibieron radiación (tempranas: 43% vs 8.4%, $p=0.001$; tardías: 43% vs 9.5%, $p=0.002$), y la pérdida de la prótesis también se produjo con mayor frecuencia en las implantadas tras la radioterapia ($p=0.002$) (71).

Tabla 15. Complicaciones tempranas y tardías tras la cirugía de reducción de riesgo

	Características población	Mastectomía + reconstrucción	Complicaciones % (n)		
			Ninguna	Tempranas	Tardías
Hagen Noruega (2014)	N= 266 (100% BRCA) Edad media: 44.6 años Cirugía mama previa: 39% (104): 82% mastectomía 20% Tto conservador Seguimiento (mediana): 35 meses	Subcutánea incluyendo complejo areola pezón: 45.9% Subcutánea excluyendo complejo areola pezón: 18.4% Reconstrucción con tejido autólogo: 6.7% Mastectomía y retraso reconstrucción: 0.7% Mastectomía sin reconstrucción: 18.7%	60.3% (160)	27.8% (74) (≤30 días) Embolismo pulmonar: 0.37% (1) Hematoma con transiurión: 0.37% (1) Infección: 11.3% (30) Hematoma: 5.6% (15) Dehiscencia herida: 1.5% (4) Necrosis piel: 0.37% (1)	12.4% (33) (>30 días) Rotación válvula/prótesis Malos resultados cosméticos (asimetría) Posición inaceptable pezón trasplantado Formación capsular Lateralización de la prótesis Dolor
Contant Rotterdam (2002)	N= 112 (67.8% BRCA) Edad media: 38.8 años Tratamiento previo cáncer mama: 26% (29) 12.5% mastectomía radical unilateral Seguimiento medio: 2.8 años	MPC 12.5% (14): 4.5% reconstrucción inmediata 6.3% reconstrucción posterior 3.6% no reconstrucción MPB 84.8 % (95): Subcutánea incluyendo complejo areola pezón: 95% con reconstrucción inmediata 5% sin reconstrucción	71% (73)	11% (21) (≤6 semanas) Pneumotórax: 1% (2) Hemorragia: 5.2% (10) Infección: 2.5% (5) Contractura capsular: 0 Luxación: 1% (2) Necrosis: 1% (2) Re-intervención quirúrgica: 9% (17)	12% (23) (>6 semanas) Pneumotórax: 0 Hemorragia: 0 Infección: 2% (4) Contractura capsular: 7.2% (14) Luxación: 2.5% (4) Necrosis: 0.5% (1) Re-intervención quirúrgica: 9% (17)
			Total: 39.7%	El 20% de las complicaciones necesitó tratamiento médico Retirada prótesis: 7.1% (13 infección, 4 dehiscencia, 1 necrosis, 1 dolor)	
			Total: 42.7%		
			77% de las complicaciones precisó tratamiento médico o cirugía adicional Retirada prótesis: 8.9% (7 infección, 2 necrosis, 1 dolor)		

Fuente: elaboración propia.

4.4 Estudios en marcha

De todas las bases de datos analizadas sólo 4 estudios, registrados en *ClinicalTrials*, se ajustaron al objetivo de este trabajo. Uno de estos estudios es un registro a 10 años de pacientes con mutaciones *BRCA1/2* sometidas a mastectomía bilateral de reducción de riesgo centrado en evaluar su efectividad, aunque la fecha prevista de finalización es 2016 todavía no se han publicado sus resultados. Los tres estudios restantes son un ECA que evalúa la efectividad de la radioterapia profiláctica contralateral, una serie de casos que evalúa la efectividad de la mastectomía conservadora del complejo areola-pezones con indicación terapéutica o preventiva y un ensayo sobre una intervención psicológica orientada a la reducción del estrés en mujeres portadoras de mutaciones *BRCA 1/2*.

Las principales características de los estudios de próxima publicación se resumen en la siguiente tabla 16:

Tabla 16. Características de los ensayos en marcha

Estudio	Características
<p>Israel (Mar 2008 - Mar 2023) Fase II: multicéntrico, intervención, no aleatorio, no cegado, asignación paralela Activo (reclutando) NTC 004966288</p>	<p>Título: <i>Phase II Multicenter Clinical Trial of Prophylactic Irradiation to the Contralateral Breast for BRCA Mutation Carriers Undergoing Treatment for Breast Cancer.</i></p> <p>Objetivo: comparar la tasa de cáncer contralateral en mujeres portadoras de mutación en BRCA que reciben RT profiláctica vs las que no.</p> <p>N estimado: 240 (mujeres ≥ 30 años; portadores mutación <i>BRCA1/2</i>). Intervención: radiación profiláctica de la mama contralateral (dosis total 50-50.4 Gy).</p> <p>Control: no radiación de la mama contralateral.</p> <p>Resultados principales: tasa de cáncer contralateral.</p> <p>Resultados secundarios: efectos adversos a corto y largo plazo; factores que influyen en la elección del tratamiento.</p> <p>Duración: 15 años.</p> <p>Sponsor: Assaf-Harofeh Medical Center.</p>
<p>Carolina Norte-Sur (EEUU) (Oct 2009 - Sep 2016) Intervención, un brazo, no comparativo, no cegado Activo (no reclutando) NTC 01002014</p>	<p>Título: <i>Preservation of the Nipple Areolar Complex with Skin Sparing Mastectomy.</i></p> <p>Objetivo: observar los resultados cosméticos, satisfacción de los pacientes y complicaciones tras la mastectomía conservadora del complejo areola-pezones (NAC), en pacientes con cáncer diagnosticado o con indicación preventiva.</p> <p>N: 75 (>18 años, que precisan mastectomía con fines terapéuticos o preventivos, estadio T1-T2).</p> <p>Intervención: mastectomía conservadora del complejo areola-pezones.</p> <p>Resultados principales: resultados cosméticos, satisfacción de pacientes, presencia tumor en los bordes de resección del NAC.</p> <p>Resultados secundarios: complicaciones, recurrencia local.</p> <p>Sponsor: Carolinas Healthcare System.</p>

<p>Columbia (EEUU) (Nov 2007 - Dic 2016) Observacional, cohorte prospectivo, Finalizado NTC 00555503</p>	<p>Título: <i>Registry of Mastectomy for Breast Cancer Risk Reduction.</i> Objetivo: registro de pacientes sometidos a mastectomía profiláctica bilateral con reconstrucción. Se incluyeron en el registro antes de la cirugía con un seguimiento de 10 años. N: 261 (18-70 años; elevado riesgo de cáncer de mama, <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>). Intervención: mastectomía de reducción de riesgo. Resultados principales: calidad de vida y aspectos psicológicos al final del primer año (cuestionarios estandarizados). Resultados secundarios: incidencia de cáncer, efectos adversos, supervivencia. Duración: 10 años. Sponsor: Georgetown University</p>
<p>Israel (May 2011 - Nov 2013) Fase II: intervención, no cegado Finalizado NTC 01367639</p>	<p>Título: <i>Pilot Randomized Control Trial of Inquiry Based Stress Reduction (IBSR) Program for BRCA1/2 Mutation Carriers.</i> Objetivo: investigar la eficacia del programa de reducción de estrés (IBSR) en la mejora de la calidad de vida, estado psicológico y físico en pacientes sanos/asintomáticos portadores de mutación en <i>BRCA 1/2</i>. El IBSR es un programa que capacita a los participantes para reducir su nivel percibido de estrés. N: 67 (35-70 años, portadoras de mutación fundadora Judía <i>BRCA 1/2</i>) Intervención: Programa de Reducción de Estrés (IBSR) Resultados principales: función psicológica global, calidad del sueño (12 semanas). Resultados secundarios: apoyo familiar, preocupación relacionada con el cáncer. Sponsor: Sheba Medical Center.</p>
<p>Fuente: elaboración propia.</p>	

5 Consideraciones de implementación

5.1 Aspectos económicos

La información recuperada sobre costes estimados procede de 2 estudios que se basan en simulaciones realizadas sobre poblaciones hipotéticas (54, 55) y cuyos principales resultados se presentan en la tabla 17.

En las mujeres sin antecedentes personales de cáncer de mama/ovario se indica que la estrategia de reducción de riesgo más coste-efectiva, tanto para las portadoras *BRCA1* como *BRCA2*, fue la ooforectomía profiláctica (OP). Basándose en las preferencias de las pacientes y teniendo en cuenta la morbilidad, el estrés emocional y los inconvenientes de cada estrategia (ajuste por calidad), la ooforectomía profiláctica fue la estrategia dominante con un ICER de 1 207 € / QALY para las portadoras *BRCA1* y de 3 265 € / QALY para las *BRCA2*. Sin ajustar por calidad y teniendo en cuenta únicamente los años de vida ganados, la estrategia más adecuada fue la combinación de ambas cirugías (MPB + OP), que mostró ser la más efectiva y económica. El cribado anual con mamografía y RM fue la intervención más costosa y la que proporcionó más QALYs desde la perspectiva de la sociedad. Estos resultados se basan en un modelo Markov con 25 000 simulaciones Monte Carlo, desde la perspectiva social y aplicando una tasa de descuento anual del 3%. Los datos están calculados en dólares americanos del 2009 (1 USD = 0.72 €) (54).

El otro estudio recuperado comparó el coste médico directo y los resultados en salud de la MPC con el cribado en pacientes con cáncer unilateral, de estadio inicial y nodos negativos (55). Sus resultados indican que la MPC es más coste-efectiva que el cribado en pacientes hasta los 70 años. El coste medio del tratamiento a los 45 años y hasta el fallecimiento ascendería a 27 811€ para la MPC proporcionando 21.22 QALYs y a 26 738 € para el cribado con 20.93 QALYs. El ICER obtenido sería de 3700€ por QALY ganado para la MPC. El análisis de sensibilidad indica que, en el caso de portadoras *BRCA* positivas, la MPC sería una estrategia dominante, es decir, más económica (28 468 € vs 31 783 €) y proporcionando más QALYs comparado con el cribado (21.13 vs 19.36), y para todas las cohortes de edad. Este estudio se basó en un modelo Markov, realizado en cohorte simulada de 10 000 pacientes, desde la perspectiva del sistema de salud y aplicando

una tasa de descuento anual del 3%. Los datos están calculados en dólares americanos del 2007 (1 USD = 0.76 €).

Tabla 17. Resultados de estudios económicos

Estudio	Intervención	Coste (\$)	QALY	ICER
Zendejas Minnesota (2011)	CMP	37 459	21.13	- \$2464
	Cribado	41 820	19.36	
Grann New York (2011)	BRCA1 (ajustado por calidad (QALY) en base a las preferencias de las pacientes)			
	MP + OP	3 152	17.49	-
	OP	2 945	18.89	\$ 1677
	MP	3 709	17.64	Dominada
	OP + MRI	3 393	18.92	\$ 736 788
	Tamoxifeno	3 887	18.22	Dominada
	Mamo + MRI	4 169	18.66	Dominada
	BRCA2 (ajustado por calidad (QALY) en base a las preferencias de las pacientes)			
	MP + OP	3 387	17.68	-
	OP	3 586	19.09	\$ 4 535
	MP	3 378	18.10	Dominancia extendida
	OP + MRI	3 465	19.16	\$ 236 867
Tamoxifeno	3 197	18.70	Dominada	
Mamo + MRI	4 163	19.12	Dominada	

Fuente: elaboración propia. \$: dólar americano. QALY (AVAC): años de vida ajustados por calidad; ICER: coste efectividad incremental; MP: mastectomía profiláctica; OP: ooforectomía profiláctica; MR: resonancia magnética; Mamo: mamografía.

5.2 Aspectos organizativos

¿La introducción y uso de la mastectomía de reducción de riesgo en lugar de sus comparadores requiere cambios relevantes en la organización y prestación de servicios?

No se han identificado cambios organizativos sustanciales derivados del uso de la mastectomía de reducción de riesgo, tanto bilateral como contralateral, puesto que ambos procedimientos ya forman parte de la práctica sanitaria habitual en el SNS, aunque algunos profesionales consultados indican cierta variabilidad en su acceso.

Sin embargo, cabe tener en cuenta que el proceso de evaluación del riesgo y derivación, consejo genético y toma de decisiones es complejo, multitápico y requiere la coordinación de diferentes profesionales, servicios y niveles asistenciales. En la mayoría de las etapas los profesionales implicados

deben interpretar la información disponible para realizar un balance riesgo/beneficio, evaluar las necesidades y preocupaciones del paciente y promover la toma de decisiones informada (5, 18, 72-74).

Por todo ello, en la actualidad se considera necesaria la existencia de protocolos y algoritmos terapéuticos e idealmente la puesta en práctica de herramientas de toma de decisiones compartida. Además, la aproximación terapéutica también es multidisciplinar, con la participación de los médicos y profesionales de enfermería de atención primaria, genetistas, cirujanos (experiencia en reconstrucción mamaria y cirugía reparadora), ginecólogos, oncólogos, patólogos y radiólogos, entre otros.

6 Aspectos éticos, sociales y legales

6.1 Aspectos éticos

¿El uso de la mastectomía de reducción de riesgo en lugar de sus comparadores supone algún conflicto ético relevante?

Para abordar esta pregunta es necesario considerar los cuatro principios de la bioética, la beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia, o los valores relacionados con estos principios en los casos concretos en los que se plantea el uso de la mastectomía de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutaciones deletéreas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Los conflictos éticos surgirían cuando alguno de los principios o de los valores con éstos relacionados, puedan verse lesionados al tomar una opción concreta.

En primer lugar y como en toda exposición de conflictos éticos potenciales, es necesario hacer una descripción clara de los hechos, que incluirá la descripción de la población diana, de los beneficios y riesgos de cada alternativa, así como de la eficacia y efectividad de las mismas. Todos estos aspectos ya han sido comentados previamente.

Ante el escenario en el que la mastectomía de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, reduce de forma eficaz la incidencia de cáncer y no muestra grandes diferencias en cuanto a la supervivencia global con respecto al cribado, podemos decir que se cumplirían los principios de beneficencia y no maleficencia. Es decir, parece que la mastectomía de reducción de riesgo puede ser una opción terapéutica razonable en el manejo clínico de esta situación. Por otra parte, también habría que tener en cuenta que, dado que lo que se oferta es la mutilación de un órgano sano en una persona que no padece enfermedad alguna (MPB), podría existir un conflicto entre ambos principios, no maleficencia y beneficencia. La resolución de este conflicto radicaría en la adecuada información a la paciente para favorecer la toma de decisiones.

En base a los datos económicos evaluados, esta estrategia parece ser coste-efectiva y no implicar grandes cambios estructurales en la organización o prestación de servicios. Es decir, parece que la utilización de esta estrategia no lesionaría el principio de justicia, entendido como la obligación de llevar

a cabo una distribución equitativa de los recursos finitos de nuestro SNS. Además, la garantía de la equidad en el acceso a las medidas de reducción de riesgo, tanto en su realización como en la calidad de las mismas respetarían el principio de justicia distributiva.

Finalmente, considerar el último principio, el respeto a la autonomía de la mujer para decidir entre las alternativas disponibles tras un proceso de consentimiento informado, completo y adecuado. Y éste es a priori, el punto más fuerte y a su vez el más débil con respecto a los potenciales conflictos éticos que se pueden generar. Es decir, es el más fuerte, porque a través del consentimiento informado se descarga esta difícil decisión en la mujer (sujeto en el que recae este derecho y este deber). Y también es el más débil, porque sin garantías de ser efectivamente “informado”, los resultados de la decisión tomada podrían no ser los realmente deseados para la mujer. La dificultad en esta situación, y lo que lo diferencia de otros procedimientos, parte del concepto de que lo que se está tratando (la susceptibilidad genética) es una condición de riesgo o característica genotípica del individuo y no una enfermedad y que estas medidas de reducción de riesgo se plantean como una opción y no como una indicación. La cirugía en este caso no mejoraría el estado de salud, sino que reduciría el riesgo de desarrollar la enfermedad. La mujer ha de tener claro esta premisa desde el principio del proceso: no todos los individuos portadores de mutaciones en *BRCA* desarrollarán cáncer y cuantificar este riesgo en cada individuo concreto es muy complejo.

Para mostrar la complejidad de la cuantificación y la variabilidad en la interpretación del riesgo, se realizó una encuesta a diversos asesores genéticos sobre sus propias preferencias en caso de presentar un 50% de probabilidad de ser portador de mutación en *BRCA*. El 85% estaba dispuesto a hacerse las pruebas genéticas, y en caso de ser positivas, solo el 25% se sometería a una mastectomía profiláctica y el 68% a una ooforectomía profiláctica (75). Estos datos sugieren que la toma de decisión es mucho más compleja y cargada de valor de lo que un análisis estadístico puede demostrar. En el caso concreto de la mastectomía de reducción de riesgo, es probable que entren en juego otros aspectos como los atributos psicológicos asociados a un órgano concreto, como el seno, que suele asociarse de manera única con la feminidad, la sexualidad y la maternidad, lo que dificulta aún más la toma de decisiones (76-78). Aspectos que además varían ampliamente entre las diferentes culturas e incluso dentro de una misma cultura, en cada mujer.

Por tanto, la información clara, veraz y lo más objetiva posible, es esencial para que la mujer afronte el proceso de la toma de decisiones, y en este proceso, la relación médico-paciente es fundamental y deberá

incluir: 1) la comunicación, para preservar la autonomía de la decisión; 2) la colaboración con los servicios de salud, para garantizar una distribución justa de información; y 3) la toma de decisiones compartidas con pacientes y familiares para maximizar el beneficio del tratamiento y minimizar los daños (76).

Esta información debe ser individualizada a cada caso concreto, teniendo en cuenta además de los factores de riesgo individuales modificables y no modificables, la nueva evidencia científica que puedan ir surgiendo y disminuyendo la incertidumbre.

A este respecto, puede suceder que la evidencia que vincula la información genética con un estado de salud o la efectividad terapéutica de un tratamiento varíe. Es decir, una determinada variante del gen *BRCA1* puede ser considerada patógena y en base a ella tomar una decisión quirúrgica preventiva, pero ésta podría reclasificarse de menor penetrancia en base a la aparición de nueva información científica. Sin embargo, la mastectomía de reducción de riesgo una vez realizada no podría ser revertida.

Otro aspecto a valorar como potencial conflicto ético sería que, ante la inclusión en la cartera de servicios del SNS de la mastectomía de reducción de riesgo en pacientes portadoras, otras mujeres demandasen esta intervención sin hallarse dentro del grupo de alto riesgo, por ejemplo, mujeres con antecedentes de cáncer de mama no hereditario y que presentan una vivencia angustiada de un futuro diagnóstico. No hay que olvidar que el riesgo de una mujer sana de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida es aproximadamente de un 10% y, por tanto, siguiendo la “teoría de la pendiente resbaladiza” que sugiere que una acción iniciará una cadena de eventos que culminarán en un evento posterior no deseado, podría derivar a este extremo. En cualquier caso, la clave ante este conflicto ético, pasará por una evaluación por parte de los profesionales para identificar correctamente los beneficios y riesgos de cada indicación concreta y así posteriormente poder ofrecer una información veraz y objetiva a las mujeres.

Otro punto a tener en cuenta desde la perspectiva ética, es el relacionado con las pruebas genéticas para evaluar la susceptibilidad al cáncer. La mayoría de los conflictos en este contexto se relacionan con el principio de autonomía. La integración de la información genética personal en la atención sanitaria y su adaptación a la situación particular de cada paciente se conoce como “medicina personalizada” y puede mejorar la probabilidad de éxito en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Este proceso tendrá más éxito si un elemento clave de la “personalización” se asocia a la toma de decisiones por parte de la paciente (79).

Además, las pruebas de susceptibilidad genética presentan otro desafío debido a la naturaleza hereditaria de la enfermedad y a la implicación de riesgo para los miembros de la familia. El derecho a no realizar un estudio genético con el posible perjuicio para un tercero o el “deber de advertir para evitar un daño frente al deber de guardar secreto” son conflictos éticos potenciales que se podrían plantear. Transmitir o no la información genética a la familia para evitar un daño, preservar la confidencialidad e informar al paciente/familiar de su riesgo son objetivos importantes. La confidencialidad del resultado del estudio genético, de su registro en la historia clínica y el acceso a dicha información por parte de terceros son importantes cuestiones a tener en cuenta. Equilibrar la confidencialidad del paciente con el deber de advertir del clínico es complejo, por lo que es importante conocer la legislación vigente. Se sugiere que cuanto mayor sea la información y preparación que reciban las pacientes antes de realizar el test la carga emocional de transmitir esa información se reduciría. Por tanto, de nuevo, el factor clave es proteger la autonomía de la mujer, garantizando un óptimo proceso de consentimiento informado.

6.2 Aspectos sociales

¿La introducción de la mastectomía de reducción de riesgo en lugar de sus comparadores supone algún conflicto social relevante?

A nivel social una de las cuestiones que ha suscitado más interés en relación con la mastectomía de reducción de riesgo es el denominado “Efecto Jolie”. Este efecto, investigado en los últimos años desde el punto de vista sociosanitario, se produjo tras el testimonio de Angelina Jolie en 2013 en el *New York Times* sobre su decisión de realizar una mastectomía profiláctica tras conocer que era portadora de una mutación en *BRCA1*. La noticia se difundió de forma importante en los medios de comunicación a nivel internacional y generó un gran interés sobre el cáncer de mama hereditario y las pruebas genéticas (80). La magnitud de este efecto se ha señalado como referente en el estudio de la influencia de este tipo de testimonios en la toma de decisiones en salud y en la búsqueda de información por parte de los pacientes (81, 82). Además, se han publicado diferentes estudios que confirman un incremento de las personas derivadas a las unidades de consejo genético, así como de las tasas de mastectomía profiláctica realizadas en diferentes sistemas sanitarios de Reino Unido (83), Austria (84), Australia (85), E.E.U.U o Canadá (86).

En cuanto a las implicaciones sociales derivadas del consejo genético, existen varios factores a tener en cuenta. Por un lado, el reconocimiento

de que las variantes patogénicas *BRCA1/2* son prevalentes, no solo en las familias con cáncer de mama/ovario, sino también en ciertos grupos étnicos, ha generado cierto debate sobre las implicaciones éticas y psicológicas de pertenecer a una etnicidad como factor determinante en la predisposición a la enfermedad. Se ha expresado la preocupación de la inducción en la sociedad de un pensamiento de determinismo genético y de que se pueda generar una “subclase genética”. Por otra parte, también se han planteado cuestiones sobre el impacto social que puede tener en el grupo el ser identificado individualmente como persona con susceptibilidad genética al cáncer de mama. Además, no hay consenso sobre quién autoriza la participación del grupo en los estudios de su identidad genética. Estas cuestiones cambian el concepto tradicional sobre el consentimiento informado hacia la autonomía individual.

Otra preocupación social derivada de las pruebas genéticas, es la posibilidad de sufrir discriminación en el trabajo o en las aseguradoras médicas. Un estudio realizado en Estados Unidos sobre las controversias éticas de las pruebas genéticas en cáncer incluyó una entrevista telefónica a más de 300 miembros de grupos de apoyo genético. El 13% de los participantes informó haber sido despedido o rechazado como candidatos a un empleo y el 22% indicó haber sido rechazado por una aseguradora médica por la existencia de un trastorno genético en la familia (76, 79), a pesar de la normativa existente que protege contra la discriminación genética, como el *Genetic Information Nondiscrimination Act* de 2008 (GINA), entre otros.

6.3 Aspectos legales

¿La introducción de la nueva tecnología en lugar de su comparador supone algún conflicto legal relevante?

Actualmente, las estrategias de reducción de riesgo que se utilizan en el abordaje del cáncer de mama vinculado a una mutación patógena en *BRCA* están incluidas en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS), por lo que se considera que no supone ningún conflicto legal.

Sin embargo, podrían producirse reclamaciones patrimoniales derivadas de las complicaciones y resultados de las cirugías de reducción de riesgo. Resultados cosméticos inadecuados o rechazos en la nueva imagen corporal podrían fomentar el litigio. Por otra parte, también hay que considerar que podrían surgir conflictos derivados del diagnóstico de un cáncer en una mujer

en lista de espera para la valoración de un test genético o para la realización de una cirugía de reducción de riesgo.

La atención a los pacientes y familiares en el área de genética que comprende el consejo genético y los análisis genéticos están regulados por la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del RD 1030-2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, y por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica (capítulos I y II del título V). En el Anexo III de la citada Orden, se concretan los aspectos fundamentales de la cartera genética definiendo el consejo genético y los grupos de patologías para los que se indican dicho consejo genético, entre los que se encuentran, entre otros, los cánceres hereditarios y familiares.

Además, es necesario mencionar el Convenio Europeo para la protección de los derechos humanos y dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina de 4 de abril de 1997, también conocido como Convenio relativo a los Derechos Humanos y Biomedicina o Convenio de Oviedo. Dedicó el capítulo IV al genoma humano, en el que prohíbe toda forma de discriminación a una persona a causa de su patrimonio genético (art. 11).

7 Discusión

El presente informe se ha realizado con el objetivo de valorar la utilidad clínica de la mastectomía de reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama en un subgrupo de mujeres de alto riesgo, concretamente, en mujeres portadoras de una mutación deletérea en el gen de susceptibilidad al cáncer de mama *BRCA1* y *BRCA2*.

La realización de la prueba genética está cada vez más extendida en la práctica clínica y este hecho parece estar modificando la frecuencia de las intervenciones preventivas y de diagnóstico precoz. Además, hay que añadir que ninguna de estas intervenciones está exenta de riesgos y que la protección que confieren frente al cáncer de mama no es total. El nivel de conocimiento existente sobre su efectividad y seguridad sugiere que la cirugía de reducción de riesgo disminuye la incidencia del cáncer de mama pero no ha demostrado un beneficio en la supervivencia. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios que reducen su validez externa, estos resultados deben ser interpretados con cautela (22, 40). Por ello se planteó una revisión sistemática de la evidencia para conocer la situación actual de la cirugía de reducción de riesgo, comparando su efectividad y seguridad con otras estrategias preventivas.

Para realizar este informe se ha seguido la metodología consensuada en la “*Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias*” desarrollada dentro de la línea de desarrollos metodológicos de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones Sanitarias del SNS (38).

7.1 Discusión de la metodología

- *Estrategia de búsqueda*

Con el objetivo de localizar los estudios más relevantes en el área, se desarrolló una estrategia de búsqueda predeterminada para cada base de datos, con diferentes combinaciones de términos libres y descriptores para evitar posibles pérdidas de información relevante. También se realizó una búsqueda manual de las referencias de los estudios localizados. No se estableció ninguna limitación temporal. En la revisión manual de la bibliografía de los artículos seleccionados no se localizó ningún trabajo adicional. Por otra parte, los artículos primarios seleccionados a partir de las

revisiones sistemáticas recuperadas en la búsqueda y consideradas de calidad también se recuperaron en la búsqueda bibliográfica, por lo que se considera que no se ha perdido información de interés.

Durante la realización de este trabajo se publicó una revisión sistemática y metanálisis (41) cuyo objetivo era evaluar la efectividad de las cirugías preventivas realizadas en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA*. Diez de los 15 estudios incluidos en este trabajo analizaban la efectividad comparada de la mastectomía profiláctica, y todos ellos habían sido localizados en nuestra búsqueda, seleccionados e incluidos en este trabajo, por lo que consideramos que refuerza el criterio de no haber perdido información relevante de interés.

- *Criterios de inclusión*

Los criterios de inclusión establecidos se centraron en seleccionar mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama hereditario vinculado a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, por lo que solo se incluyeron mujeres portadoras y genotipadas. En cuanto a las características de las pacientes, se seleccionaron mujeres con y sin antecedentes personales de cáncer de mama, por lo que se considera que dichos criterios fueron abiertos y no limitaron la recuperación de artículos.

En cuanto al diseño, se consideró relevante la evidencia procedente de estudios primarios que dispusiesen de grupo control o de comparación. No se incluyeron editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos o publicaciones sin información clínica relevante para evaluar la eficacia y seguridad de la intervención. Las revisiones narrativas tampoco se incluyeron, ya que la falta de sistematización en la recuperación de la información podría llevar a la pérdida de información clínica relevante. No se actualizó ninguna de las revisiones sistemáticas recuperadas al no coincidir completamente con los objetivos de este informe, aunque los artículos considerados relevantes fueron incluidos en este documento.

No se establecieron limitaciones en cuanto al tamaño de muestra o tipo de mastectomía. Para poder valorar el efecto de la cirugía a largo plazo, se estableció un seguimiento mínimo de 5 años. Este criterio no parece ser una limitación ya que ningún estudio fue excluido por esta causa.

Como comparador, se seleccionaron todas las alternativas de reducción de riesgo o de diagnóstico precoz existentes y consistieron en programas de vigilancia y/o estrategias de seguimiento intensivo y la quimioprofilaxis.

7.2 Discusión de la validez de los estudios y limitaciones metodológicas

- *Validez de los estudios y limitaciones metodológicas*

No se recuperó ningún ensayo clínico aleatorizado, aunque era previsible por cuestiones éticas. El resto de los estudios incluidos fueron cohortes comparativas, considerada la mejor alternativa a los ECAs. Además, la mayoría fueron de carácter prospectivo y presentaron un riesgo de sesgo bajo-moderado según la herramienta ROBINS-I.

Los criterios de selección de las pacientes fueron muy similares en los estudios, sin embargo, se detectaron ciertas limitaciones metodológicas que hay que tener en cuenta en el análisis de datos ya que podrían contribuir a una distribución heterogénea del riesgo entre ambos grupos y sesgar los resultados:

- El sesgo de selección, se debería a la inclusión de una mujer en el grupo control después de haber desarrollado un cáncer, lo que sobreestimaría la incidencia de cáncer en el grupo control y los resultados de la cirugía. En algunos estudios existen dos momentos posibles para incluir a las participantes. La mayoría se incluyen tras realizar la prueba genética, obtener un resultado positivo y tomar la decisión de someterse o no a una cirugía preventiva. En base a esta decisión formarían parte del grupo intervención o control. Pero, existe la posibilidad de que algunas mujeres realicen la prueba genética después de desarrollar cáncer. Cuando el resultado es positivo, serían incluidas en el grupo control y esto sobreestimaría el efecto de la cirugía preventiva. Esto parece ocurrir en un estudio (42) y no queda claro en otros dos (43, 44).
- Existió cierta heterogeneidad en el inicio del seguimiento. En el grupo intervención éste suele iniciarse desde la fecha de la cirugía preventiva y en los controles a partir de la fecha de inicio de las visitas de control. Sin embargo, en las mujeres del grupo intervención excluir el tiempo de seguimiento de las revisiones periódicas previas a la fecha de la cirugía podrían sobreestimar la incidencia en el grupo control. Solo tres estudios parecen haber tenido en cuenta este aspecto (42, 46, 47, 49).
- No contabilizar los cánceres detectados en las piezas quirúrgicas también podría sobreestimar el efecto de la cirugía. En un estudio

(42) se detectó un carcinoma lobular *in situ* que no se contabilizó en el análisis final, y en otros tres estudios (44, 45, 47) se excluyeron del análisis 13 mujeres en total, en las que se detectó la enfermedad en el examen de la pieza quirúrgica. Solo un estudio parece haber considerado este criterio (46).

- Muchos estudios incluyeron grupos de comparación autoseleccionados. El número y tipo de cánceres diagnosticados en una familia, así como las características individuales de cada mujer, pueden condicionar las recomendaciones de los profesionales y la decisión final de las mujeres, influyendo así en los resultados. Existen pocos trabajos que considerasen los antecedentes oncológicos familiares, como el estudio de Van Sprundel et al (44) que especificó que las mujeres del grupo intervención tenían una historia familiar de cáncer más severa que las del grupo control.
- También se identificaron ciertas diferencias en determinadas variables sociodemográficas o clínicas como la edad, el porcentaje de mujeres *BRCA1* y *BRCA2*, la edad de la menarquia, la paridad, el uso de tratamiento hormonal o aspectos relacionados con el primer cáncer diagnosticado que podrían afectar a los resultados obtenidos (49).
- El seguimiento medio de los estudios fue bastante heterogéneo y osciló entre 4 y 13 años, por lo que aquellos con menor seguimiento podrían sobreestimar los resultados de la cirugía preventiva al no dar tiempo suficiente a que se desarrolle la enfermedad o la aparición de otros tumores (ovario, páncreas, etc). Además, solo cuatro estudios aportaron información sobre las pérdidas durante el seguimiento (42-44, 46).
- El sesgo de publicación, se consideró que no existía o no era lo suficientemente importante como para bajar la calidad de la evidencia. Únicamente dos estudios no presentaron datos sobre los recursos y las fuentes de financiación (46, 50) y en el resto, la mayoría fueron financiados con becas públicas o procedentes de sociedades científicas. Todos los estudios excepto cuatro (45, 49-51) declararon la no existencia de conflicto de interés. En cualquier caso, el sesgo de información relacionado con los conflictos de interés parece mínimo.
- La existencia de estudios realizados en los mismos centros con fechas y poblaciones similares, hace sospechar de un posible solapamiento

de pacientes, aumentando su número y con ello, sesgando el análisis en global realizado (43-45, 49).

Con respecto a los estudios sobre calidad de vida, variables psicosociales y satisfacción, se optó por integrar la evidencia analizada en dos revisiones sistemáticas. A pesar de que la calidad de las revisiones fue globalmente moderada de acuerdo a la escala AMSTAR, una de las principales limitaciones es que no analizaron de forma desagregada los efectos de la cirugía bilateral y contralateral. Esto podría suponer una limitación, debido a que algunos estudios señalan que son dos poblaciones diferentes sustancialmente en relación al efecto de la cirugía sobre las variables psicológicas (87, 88).

Otra posible limitación de este trabajo es el no considerar el efecto de la ooforectomía profiláctica, ya que las mujeres que optan por realizar ambas cirugías presentan mayor supervivencia que las que se someten a una sola. Solo un estudio analizó exclusivamente mujeres en las que no se realizó ooforectomía profiláctica (45), y en tres estudios el porcentaje de ooforectomías realizadas en el grupo MPB duplicó al de cribado (42, 46, 47) lo que sobrestimaría los resultados del grupo intervención (MPB).

A pesar de que en la búsqueda bibliográfica no se estableció ninguna limitación en cuanto a las alternativas de diagnóstico precoz o preventivas (cribado y quimioprofilaxis), no se recuperó ningún estudio que comparase la efectividad y/o seguridad de la mastectomía de reducción de riesgo frente a la quimioprevención, especialmente tamoxifeno y raloxifeno. Esto puede ser debido a que, a pesar de que algunas organizaciones y sociedades científicas hacen recomendaciones al respecto, en Europa y España, la utilización de estos fármacos con fines preventivos no ha sido expresamente autorizada por la EMA y la AEMPS y no poseen dicha indicación en su ficha técnica.

7.3 Discusión los resultados de efectividad

- *Efectividad de la mastectomía bilateral de reducción de riesgo (MPB)*

La finalidad de la mastectomía bilateral de reducción de riesgo, consiste en disminuir el riesgo de que una mujer sin antecedentes personales de cáncer de mama y portadora de una mutación en *BRCA1/2* desarrolle cáncer de mama y para mejorar en último término, su supervivencia.

A nivel internacional existe un claro consenso de que cualquier cirugía de reducción de riesgo, ya sea una mastectomía bilateral o contralateral, no está indicada en ausencia de factores de riesgo genéticos claramente

definidos. También se sugiere que la MPB reduce de forma significativa la incidencia de cáncer de mama (9, 18) pero esta eficacia no se traduce en un claro beneficio en la supervivencia (89).

La evidencia publicada hasta el momento indica que comparado con la vigilancia intensiva la MPB reduce en más del 90% el riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque estos resultados están expresados en términos relativos (*hazard ratio*) y por tanto tienden a magnificar el resultado final. Debido al escaso número de eventos, no ha sido posible comparar las tasas de cáncer de mama postMPB entre las portadoras *BRCA1* y *BRCA2*, si bien dos estudios mostraron mayor número de casos en las portadoras *BRCA1* (43, 46).

Como se comentó anteriormente, al analizar la población incluida en los estudios revisados se detectó cierta heterogeneidad en determinadas variables que podrían sobrestimar los resultados. Sin embargo, y a pesar de la variabilidad encontrada, los resultados proporcionados fueron similares y en la misma dirección por lo que no parece probable que el sentido del resultado final (efecto protector de la cirugía) sea consecuencia exclusiva de las deficiencias metodológicas de los estudios.

Los resultados obtenidos sobre la efectividad de la MPB proceden de mujeres de alto riesgo, principalmente europeas, portadoras de una mutación deletérea en *BRCA* y mayores de 33 años. Pero a la hora de extrapolar los resultados también hay que tener en cuenta la coexistencia con otras cirugías preventivas. La literatura indica que las mujeres que optan por realizar ambas cirugías de reducción de riesgo (mastectomía y ooforectomía) presentan mayor supervivencia que las que se someten a una sola, por lo que incluir mujeres en las que se ha realizado una ooforectomía sobrestimaría los resultados de la mastectomía profiláctica. La valoración ideal de la efectividad preventiva de la MPB, debería incluir únicamente mujeres sin antecedentes personales de cáncer de mama ni ovario y sin ooforectomía. Este aspecto fue considerado únicamente por un estudio que excluyó específicamente la ooforectomía (45), y en 2 de los 4 los análisis realizados en el estudio de Rebbeck et al. (43). Sin embargo, en tres estudios (42, 46, 47) el porcentaje de ooforectomías realizadas en el grupo MPB duplicó a las realizadas en el grupo de cribado, por lo que hay que interpretar estos resultados con cautela. Por otra parte, la diferente distribución entre los grupos de comparación de otras variables confusoras como el tipo y localización de la mutación, los antecedentes oncológicos de la población, el consumo de hormonas exógenas o el tratamiento quimioterápico concomitante, que no siempre se utilizó

para ajustar el análisis estadístico, podría ser responsable, en mayor o menor medida, de los resultados finales obtenidos en cada trabajo.

En términos de supervivencia, los datos globales analizados indican que no existen diferencias en términos de reducción de la mortalidad general y específica por cáncer de mama entre la MPB y el cribado. Estos resultados concuerdan con las investigaciones de otros autores que, aunque aplican modelos teóricos, consideran que a pesar de que la combinación de la mastectomía profiláctica a los 25 años con la ooforectomía a los 40 años es la estrategia más eficaz que proporcionaría el mayor incremento en la probabilidad de supervivencia a los 70 años, más que cualquier cirugía preventiva aislada, indican que sustituir el cribado anual con mamografía y RM por mastectomía proporcionaría una supervivencia comparable (90).

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, se puede concluir que, comparado con el cribado, la mastectomía bilateral de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutación en *BRCA*, reduce de forma eficaz la incidencia de cáncer de mama en mayor medida que el cribado. En términos de supervivencia global, no muestra mayor eficacia, logrando una reducción de la mortalidad similar a la obtenida con el cribado.

- *Efectividad de la mastectomía de reducción de riesgo de la mama contralateral (MPC)*

Se sugiere que la MPC disminuye de forma sustancial el riesgo de desarrollar cáncer en la mama contralateral, en mujeres *BRCA* positivas con diagnóstico de cáncer de mama y especialmente menores de 50 años (9, 91) y que podría ofrecer un beneficio en la supervivencia.

La evidencia publicada hasta el momento y analizada en este trabajo es concordante, e indica que comparado con la vigilancia intensiva la MPC reduce en más de un 93% la incidencia de cáncer de mama contralateral. Pero al igual que en el apartado anterior, los resultados están expresados en términos relativos y aunque fueron estadísticamente significativos podrían estar sobrestimados. Sin embargo, y a pesar de la heterogeneidad encontrada y a las deficiencias metodológicas descritas anteriormente, no parece probable que la magnitud del efecto sea consecuencia exclusiva de las mismas.

Al igual que en el apartado anterior, la existencia de cirugías preventivas o tratamientos quimioterápicos concomitantes, la localización y/o tipo de mutación, entre otros, actuarían como factores de confusión y una distribución heterogénea entre los grupos de comparación sesgarían los resultados.

En términos de mortalidad, la literatura muestra resultados discordantes. Algunos trabajos indican que no hay evidencia suficiente que demuestre que la MPC proporcione un beneficio en la supervivencia (40), y que la falta de impacto en la supervivencia podría deberse a los avances y mejoras del tratamiento adyuvante (34), mientras que otras investigaciones más recientes muestran mejoras en la supervivencia global y en la mortalidad general y específica por cáncer de mama (92).

La información analizada en este trabajo indica que comparada con la vigilancia intensiva la MPC reduce de forma significativa la mortalidad general en un 49%, aunque cabe esperar cierta sobreestimación ya que los resultados también se expresan en términos absolutos. Además, el impacto de la ooforectomía en la supervivencia fue considerado en 2 de los 4 estudios incluidos. Se indica que la ooforectomía de reducción de riesgo a los 40 años de edad o al finalizar la paridad, puede mejorar la supervivencia global (9, 91), por lo que las mujeres sometidas a ambas cirugías magnificarían el resultado final. En cambio, en el estudio de Van Sprundel et al (44) se obtuvo una mejora significativa en la supervivencia de las mujeres sometidas a MPC, pero al tener en cuenta el efecto de la ooforectomía profiláctica bilateral, estas diferencias desaparecieron.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente se puede concluir que, en las mujeres de alto riesgo con diagnóstico de cáncer de mama y portadoras de mutación en *BRCA*, la mastectomía contralateral de reducción de riesgo reduce de forma eficaz la incidencia de cáncer de mama. Con respecto a la mortalidad general, la MPC parece mostrar mayor beneficio que el cribado, aunque éste no se traduce en un claro beneficio en la supervivencia.

- *Efectividad de la quimioprevención*

No se ha recuperado evidencia directa que compare la eficacia de la quimioprevención con otras estrategias preventivas en mujeres portadoras de variantes patógenas en *BRCA 1/2*.

En la prevención del cáncer de mama hereditario, numerosas guías de práctica clínica y consensos de sociedades científicas recomiendan ofrecer como alternativa de reducción de riesgo, el tratamiento con tamoxifeno, raloxifeno o con inhibidores de la aromatasas (anastrozol y exemestano), entre otros. Se sugiere que el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama cerca de un 62% únicamente en las portadoras *BRCA2* (2, 4) pero en términos de mortalidad no muestra ningún efecto (18, 91). También se sugiere que el raloxifeno muestra una eficacia similar a la del tamoxifeno en las mujeres

posmenopáusicas de alto riesgo. Ambos fármacos son moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MRSE) y se utilizan como antineoplásicos en el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente, por lo que no son eficaces para tratar tumores con receptores de hormonas negativos. En el caso de los inhibidores de la aromataasa, no existe evidencia sobre su eficacia en portadoras *BRCA* positivas (93).

En Estados Unidos, el uso de estos fármacos con fines preventivos está autorizado por la FDA (93), sin embargo, en Europa esta indicación de uso no se recoge expresamente en sus fichas técnicas. En este sentido, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* (18), considera que la evidencia existente es lo suficientemente fuerte como para emitir una recomendación a favor, aunque recalcan que este uso está fuera de indicación. En cambio, otras organizaciones como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2), el *Australian Government* (91) o el *National Cancer Institute (NCI)* (94) consideran que el beneficio de la quimioprevención primaria en este grupo de mujeres de alto riesgo no está demostrado y que la evidencia es muy limitada.

De forma general, *NICE* (18) recomienda ofrecer quimioprevención como alternativa preventiva en mujeres de alto riesgo durante un máximo de 5 años en:

- Mujeres premenopáusicas de alto riesgo y sin antecedentes de enfermedad tromboembólica o cáncer de endometrio (tamoxifeno).
- Mujeres postmenopáusicas de alto riesgo sin osteoporosis severa (anastrozol como primera opción).
- Para las mujeres postmenopáusicas de alto riesgo con osteoporosis grave o para aquellas que no deseen tomar anastrozol, se puede ofrecer como alternativa el tamoxifeno durante 5 años siempre que no tengan antecedentes o alto riesgo de enfermedad tromboembólica o cáncer de endometrio. En caso de no desear tomar tamoxifeno, se puede considerar el raloxifeno durante 5 años si no tienen antecedentes o alto riesgo de enfermedad tromboembólica y conservan el útero.

En términos de seguridad, el uso del tamoxifeno como agente quimiopreventivo se asocia con mayor incidencia de efectos adversos comparado con placebo y entre los que se incluyen tasas más elevadas de cáncer de endometrio, episodios tromboembólicos (incluyendo embolia

pulmonar), sangrado vaginal, alteraciones visuales o de las funciones cognitivas, entre otros (4, 9, 18).

- *Calidad de vida, satisfacción y aceptabilidad del paciente*

En términos generales la literatura indica que, tras la cirugía de reducción de riesgo, el malestar psicológico, general y asociado al cáncer se reducen tanto a corto como a largo plazo, al igual que los niveles de intrusión y evitación, de manera que el nivel de calidad de vida resulta comparable al de la población general. Por otra parte, también se indica que la MPB puede impactar negativamente tanto en la imagen corporal como en la sexualidad. Aunque los resultados obtenidos en estas últimas variables fueron contradictorios, en términos de satisfacción, tanto general como con los resultados estéticos, fue en general muy buena correspondiendo en un alto porcentaje con las expectativas previas de las mujeres.

Evaluar objetivamente la satisfacción podría ser complicado. Algunas mujeres podrían mostrar satisfacción con la opción elegida para justificar la toma de decisión y sin embargo, otras no estarían satisfechas con los cambios físicos sufridos tras la cirugía (52). La satisfacción con el resultado estético depende generalmente de la satisfacción con los resultados obtenidos con la cirugía de reconstrucción y ésta suele ser más variable que la satisfacción general (40). Además, la satisfacción con la cirugía también puede depender de otros factores como la aparición de complicaciones post-quirúrgicas, la comunicación con el equipo médico, la autopercepción del riesgo de cáncer o la edad (52, 63).

A pesar de que la calidad de las revisiones sistemáticas consideradas para analizar estas variables fue moderada de acuerdo a la escala AMSTAR, hay que mencionar que el porcentaje de mujeres *BRCA* positivas incluidas en los estudios fue escaso. Además, los estudios no desglosaron los resultados en función del tipo de cirugía, bilateral o contralateral, en algunas variables los estudios mostraron resultados contradictorios y existe incertidumbre en el largo plazo.

7.4 Discusión de los resultados de seguridad

No se recuperó ningún estudio que evaluase de forma comparada la seguridad de las diferentes estrategias preventivas en mujeres *BRCA* positivas. La información proporcionada por los estudios sobre la seguridad de la cirugía de reducción de riesgo fue muy limitada y procedió de escasos estudios de carácter observacional en los que se valoró de forma conjunta la MPB y la MPC por lo que no fue posible realizar un análisis de manera independiente.

La mastectomía de reducción de riesgo, tanto bilateral como contralateral, presenta además de los riesgos específicos propios de la cirugía como hemorragia, infección, hematoma o problemas de cicatrización, las complicaciones relacionadas con la cirugía de reconstrucción mamaria y las secuelas de carácter psicológico que pueden impactar en la imagen corporal o en la vida sexual. Se espera que este tipo de cirugía (MPB, MPC) añada cierta morbilidad a la mastectomía unilateral terapéutica, pero no ésta claramente demostrado.

La literatura indica que la frecuencia de complicaciones quirúrgicas tras la MPB oscila entre el 30% y el 64%. Suele ser más habitual cuando se combina con reconstrucción mamaria inmediata y se consideran entre las complicaciones más frecuentes el dolor, la infección y la formación de un seroma (95,96). Comparado con la mastectomía terapéutica unilateral, la MPC incrementa el riesgo de complicaciones, principalmente de carácter grave, y de las que aproximadamente la mitad requieren reingreso o reintervención quirúrgica (97, 98). Entre las complicaciones más graves y frecuentes se citan el hematoma o seroma con reintervención, la necrosis de la piel, la infección con reingreso, la hemorragia con transfusión, la pérdida del flap autólogo y la retirada del implante. La mayoría de estas complicaciones se localizaron en la mama afectada con cáncer, sin embargo, entre el 10%-13% se localizaron únicamente en la mama sana extirpada con carácter preventivo (97, 98). Miller et al (98) cuantificó un exceso de riesgo asociado a la MPC de 2.7 comparado con las mastectomías unilaterales terapéuticas. Aunque ambos estudios se realizaron en mujeres sin genotipar, consideramos que los resultados obtenidos en ambos estudios serían aplicables a nuestro trabajo ya que las complicaciones no dependen del estado de portador *BRCA* sino de la intervención quirúrgica.

Organismos especializados en cáncer (9, 91), también coinciden en que las mujeres que han recibido tratamiento conservador para un cáncer de mama (cirugía y radioterapia) y que posteriormente deciden realizar una mastectomía de reducción de riesgo de la mama contralateral, presentarían mayor riesgo de complicaciones, entre las que destacan la fibrosis.

A pesar de que los resultados obtenidos en nuestro análisis proceden de estudios de carácter observacional que por su diseño no permiten confirmar hipótesis, con un reducido tamaño de muestra y un bajo perfil de evidencia según la metodología GRADE, los datos apuntan en la misma dirección. En aproximadamente el 40% de las cirugías se desarrolló alguna complicación y cerca del 14% necesitaron tratamiento médico o quirúrgico adicional, entre las que se citan casos de embolismo pulmonar, pneumotórax y hemorragias

severas, especialmente desarrollados entre las primeras 4-6 semanas de la intervención. A más largo plazo, el porcentaje de complicaciones fue próximo al 12% y muchas de las complicaciones se relacionaron con la cirugía de reconstrucción, de hecho fue necesario retirar el 8% de las prótesis implantadas, en su mayoría como consecuencia de una infección (70, 71).

Además, se indica que en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama que han recibido tratamiento conservador (cirugía y radioterapia) y que posteriormente deciden realizar una mastectomía de reducción de riesgo de la mama contralateral, las opciones de reconstrucción mamaria podrían ser más limitadas, ya que por ejemplo no serían candidatas a reconstrucción con implante pero sí lo serían con tejido autólogo, y también podrían presentar peores resultados cosméticos en la zona radiada (9, 91). Resultados similares se encontraron en nuestro trabajo, ya que observamos mayor incidencia de complicaciones entre las mujeres que habían recibido anteriormente radiación como parte del tratamiento conservador comparado con las que no, y la pérdida de las prótesis también se produjo con mayor frecuencia en las implantadas tras la radioterapia (71). Sin embargo, Miller et al. no encontraron ninguna asociación entre la incidencia de complicaciones de cualquier gravedad y la historia previa de radioterapia (98).

Aunque no fue objeto de este trabajo, también habría que considerar el efecto de la menopausia quirúrgica que se produce en las mujeres que también deciden someterse a una cirugía ginecológica de reducción de riesgo. También se incluyen síntomas vasomotores, sequedad vaginal, osteoporosis o enfermedad cardíaca entre otros (4, 18).

Los datos analizados en este trabajo apuntan a que la mastectomía de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutación en *BRCA*, confiere una morbilidad adicional no despreciable. En un alto porcentaje las complicaciones son de carácter grave y requieren reingreso o reintervención quirúrgica y se localizan en la mama sana extirpada con carácter preventivo. Sin embargo, debido a la ausencia de evidencia de calidad no es posible confirmar esta hipótesis.

7.5 Discusión de los aspectos económicos y organizativos

La información recuperada procedió de dos estudios que se basaron en simulaciones que coincidieron en que la cirugía de reducción de riesgo

resultó ser más coste-efectiva que el cribado en años de vida ganados pero no en una mejora de la calidad de vida (54, 55).

Otros análisis económicos indican que, desde la perspectiva de la sociedad, el cribado anual con mamografía y RM fue la estrategia más costosa y la que proporcionó más años de vida ajustados por calidad. Se ha señalado que la cirugía de reducción de riesgo podría suponer un ahorro de costes como resultado de reducir el número de diagnósticos de cáncer de mama y número de mujeres en cribado. Sin embargo, también habría que tener en cuenta la existencia de costes adicionales, asociados, entre otros, al potencial aumento del número de mujeres que podrían elegir esta estrategia de reducción de riesgo (18, 34) o al periodo de seguimiento de las mujeres post-cirugía que no está claramente consensuado.

Por otra parte, además de los costes propios de la cirugía, también habría que considerar los costes asociados a las complicaciones derivadas de la intervención, que en un porcentaje no despreciable son de elevada gravedad y requieren el reingreso o la reintervención (97). En este sentido, se ha identificado un aumento de costes debido a las complicaciones postquirúrgicas de un 17% comparado con las mujeres en las que no se realizó mastectomía profiláctica. También, se indica un incremento en los costes de forma inmediata y tardía del 18.9% y del 12.8%, respectivamente en las mujeres con mastectomía profiláctica contralateral (34).

En términos económicos, a corto plazo la mastectomía de reducción de riesgo podría suponer un aumento del gasto, aunque a largo plazo, podría generar un ahorro al reducir el número de diagnósticos de cáncer de mama y el número de mujeres en cribado. La evidencia indica que la cirugía es más coste-efectiva que el cribado en años de vida ganados aunque el cribado es el que proporciona más años de vida ajustados por calidad.

7.6 Discusión de los aspectos éticos, sociales y legales

A pesar de las ventajas que puede ofrecer la mastectomía profiláctica en mujeres con mutaciones *BRCA1/2*, la selección de la estrategia más adecuada para cada persona y el proceso de toma de decisiones son complejos.

Requieren tener en cuenta el balance riesgo/beneficio individualizado en base a la evidencia existente, e incorporar los valores y preferencias en cada caso particular, sin perder de vista la naturaleza de la mastectomía

profiláctica y las implicaciones en la esfera psicosocial y sexual que puede tener.

Aunque a nivel social, las actitudes de las mujeres hacia la cirugía profiláctica parecen mostrar una tendencia favorable a la misma, cabe tener en cuenta que la actitud personal va a estar mediada por factores culturales. Además, también debe tenerse en cuenta que los factores sociales y culturales podrían mediar la actitud hacia la cirugía de reducción de riesgo de los profesionales implicados. Por todo ello la toma de decisiones requiere una aproximación personalizada y equilibrada, donde además del perfil de riesgo de desarrollar cáncer de mama, se informe de la eficacia y seguridad de cada opción (mastectomía de reducción de riesgo, vigilancia intensiva y quimioprevención) y que la estrategia sea consistente con las preferencias y proyecto de vida de cada persona.

8 Conclusiones

- El cáncer de mama hereditario representa entre el 5% y el 10% del total cánceres de mama. Sigue un patrón de herencia autosómico dominante causado por mutaciones en línea germinal de genes de alta y/o moderada penetrancia implicados en esta patología.
- Los cánceres de mama hereditarios causados por mutaciones germinales en los genes de alta penetrancia *BRCA1* y *BRCA2*, presentan elevada susceptibilidad al desarrollo precoz de cáncer de mama y ovario entre otros tumores.
- Comparado con los carcinomas de mama esporádicos y familiares, los tumores vinculados a mutaciones en *BRCA1* con mayor frecuencia son triple negativos por lo que se asocian con un fenotipo más agresivo y los *BRCA2* no parecen mostrar características histopatológicas concretas por lo que no muestran diferencias sustanciales con los tumores esporádicos.
- En términos de reducción de riesgo y diagnóstico precoz, para las mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* y/o *BRCA2* las alternativas existentes son la cirugía de reducción de riesgo, las medidas de detección precoz o vigilancia intensiva y la quimioprevención.
- La mastectomía de reducción de riesgo bilateral (MPB) consiste en la extirpación de las dos mamas sanas de una mujer, con el fin de reducir su riesgo de desarrollar cáncer de mama y su mortalidad específica. Además, la cirugía reductora de riesgo también está indicada en aquellas mujeres que han desarrollado cáncer unilateral y optan por extirpar la mama sana contralateral para reducir su riesgo (MPC).
- Todos los estudios incluidos fueron cohortes comparativas en los que evaluó la efectividad de la cirugía de reducción de riesgo, bilateral (MPB) o contralateral (MPC), frente a programas de vigilancia intensiva o estrategias de seguimiento. Ninguno de ellos informó sobre la seguridad de ambas alternativas. No se recuperó ningún tipo de evidencia directa que comparase la eficacia de la quimioprevención con otras estrategias de reducción de riesgo.

- La calidad global de la evidencia fue baja según el método GRADE, por lo que las conclusiones deben interpretarse con cautela. Los estudios considerados fueron de carácter observacional y presentaron limitaciones metodológicas. No se localizó ningún ensayo clínico. Es necesario poner en marcha estudios prospectivos de alta calidad que comparen la eficacia y seguridad de las diferentes alternativas y que permitan controlar el efecto de las posibles variables confusoras.
- Comparado con la vigilancia intensiva, la mastectomía de reducción de riesgo disminuye de forma eficaz el riesgo de cáncer de mama vinculado a una mutación patógena en *BRCA*, tanto a corto como a largo plazo. En el caso de la MPB esta reducción del riesgo es próxima al 90% y para la MPC del 93%. En base a estos resultados se puede concluir que, en las mujeres de alto riesgo, la mastectomía de reducción de riesgo disminuye de forma eficaz la incidencia de cáncer de mama vinculado a *BRCA* y en mayor medida que el cribado.
- La evidencia sugiere que no existen diferencias sustanciales en la mortalidad por todas las causas entre la MPB y el cribado, a pesar de que a nivel individual todos los estudios mostraron menor mortalidad con la cirugía. En el caso de la MPC, se observa una reducción de la mortalidad general, aunque ésta no se traduce en un claro beneficio en la supervivencia.
- En términos de seguridad, aproximadamente en el 40% de las cirugías de reducción de riesgo se desarrollaron complicaciones y cerca del 14% fueron de elevada gravedad que requirió tratamiento médico o quirúrgico adicional. El 8% de las prótesis de reconstrucción tuvieron que ser retiradas.
- La evidencia sugiere que la mastectomía de reducción de riesgo en mujeres de alto riesgo, portadoras de mutación en *BRCA*, confiere una morbilidad adicional a la propia cirugía, especialmente de carácter grave que requiere reingreso o reintervención quirúrgica. Además, en el caso de la MPC se indica que casi la mitad de las complicaciones se producen en la mama extirpada con carácter preventivo.
- La evidencia actual disponible sugiere que no existen diferencias sustanciales en la calidad de vida de las mujeres *BRCA* que deciden realizar una mastectomía bilateral de reducción de riesgo o que se adhieren a un programa de cribado intensivo. Tras la MPB los niveles

de malestar psicológico, ansiedad y preocupación por cáncer parecen disminuir con el tiempo y no se observan, a corto plazo, cambios en los niveles de depresión. En relación al cribado, los niveles de malestar pueden variar antes y después de las visitas, y la ansiedad y preocupación por el cáncer suelen aumentar temporalmente en las “rellamadas”. La imagen corporal, puede cambiar después de la mastectomía y afectar negativamente al funcionamiento sexual.

- Los estudios evaluados sugieren una alta satisfacción general con la toma de decisión y con la cirugía, aunque la satisfacción con el resultado estético podría ser más variable y depender de la percepción de la prótesis.
- En términos económicos, a corto plazo la mastectomía de reducción de riesgo podría suponer un aumento del gasto, aunque a largo plazo, podría generar un ahorro al reducir el número de diagnósticos de cáncer de mama y el número de mujeres en cribado. La evidencia indica que la cirugía es más coste-efectiva que el cribado en años de vida ganados aunque el cribado es el que proporciona más años de vida ajustados por calidad.
- Con respecto a los aspectos organizativos, no se han identificado cambios sustanciales derivados del uso de la mastectomía de reducción de riesgo puesto que es un procedimiento que ya forma parte de la práctica sanitaria habitual en el SNS. La existencia de unidades de mama en la mayoría de los centros sanitarios facilita la coordinación de los diferentes profesionales, servicios y niveles asistenciales implicados en el manejo de estas pacientes, aunque se menciona cierta variabilidad en el acceso a la valoración y consejo genético.
- Se han planteado importantes cuestiones desde el punto de vista ético y social, como el respeto a la privacidad y confidencialidad frente al deber de advertir o el miedo a sufrir discriminación en el trabajo o en las aseguradoras médicas, a pesar de la normativa existente que protege a los ciudadanos contra la misma.
- Las recomendaciones sobre cualquier estrategia de reducción de riesgo deben ser individualizadas y debe incluir una información clara y precisa de los beneficios y riesgos asociados a cada una de ellas para respetar la autonomía de la decisión. La decisión definitiva depende en último término de la paciente tras interpretar la información recibida y sopesar sus preferencias y valores.

- Para afrontar el proceso de toma de decisión, se debe informar de forma inequívoca de que la susceptibilidad genética es una condición de riesgo, no una enfermedad en sí misma y, de que la cirugía no mejora el estado de salud, si no que reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad y esta reducción no es absoluta. En el proceso de discusión, es importante considerar las implicaciones en la calidad de vida y los resultados funcionales con y sin cirugía, lo que implica considerar la fertilidad, la imagen corporal o la sexualidad, entre otros.

Bibliografía

- 1 Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cifras del cáncer en España 2017. Madrid: SEOM; 2017 [citado nov 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org>.
- 2 Llorc G, Chirivella I, Morales S, Serrano R, Sanchez A, Teulé A, et al. On behalf of the SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. Clin Transl Oncol. 2015;17(956-961).
- 3 Myriad Genetics. Hereditary Breast Cancer Salt Lake City 2017. Disponible en: <https://myriad.com>.
- 4 Petrucelli N, Daly M, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Seattle: GeneReviews®; 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- 5 Robles L, Balmaña J, Barrel I, Grandes S, Graña B, Guillén C, et al. Consenso en cáncer hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica y las sociedades de atención primaria. Semergen. 2013;39(5):259-66.
- 6 Myriad Genetics. Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) 2017. Disponible en: <https://new.myriadpro.com>.
- 7 Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(19):323-30. PubMed PMID: 21637635.
- 8 Paluch Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso J, Gilbert F. & E. Senkus, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. Annals of Oncology. 2016;Supplement 5:v103-v10.
- 9 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Guidelines of the AGO Breast Committee. 2017.

- 10 Graña B, Lastra E, Llord G, Brunet J, Isla D. On behalf of the Hereditary Cancer Section SEOM. SEOM clinical guidelines for hereditary cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(580-586).
- 11 Goldgar D, Statton M. Inherited Tumour Syndromes (chapter 8). En: IARC, editor. *Pathology and Genetics of Tumors of the breast and female genital organs* World Health Organization Classification of Tumors: IARC; 2002.
- 12 Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer [citado oct 2016]. Disponible en: <https://www.cnio.es>.
- 13 Mavaddat N, Peock S, Frosk 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(11):812-22.
- 14 Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33. PubMed PMID: 17416853.
- 15 Milne R, Osorio A, Ramón-Cajal T, Vega A, Llord 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.
- 16 Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015;313(13):1347-61. PubMed PMID: 25849179.
- 17 Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós J, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*. 2014.
- 18 National Institute for Health and Care Excellence. *Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer*. NICE Clinical guideline [CG164]. 2017.
- 19 Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, et al. Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(1):1-8.

- 20 American Cancer Society. Factores de riesgo y prevención del cáncer de seno: American Cancer Society; 2016 [citado oct 2016]. Disponible en: <https://www.cancer.org>.
- 21 Cancer Research UK. Breast cancer risk factors 2016 [citado nov 2016]. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org>.
- 22 Bermejo PM, Marquez CS. Effectiveness of prophylactic surgery, chemoprevention, and intensive surveillance in women carriers of BRCA 1/2 gene mutations (Structured abstract). Health Technology Assessment Database [Internet]. 2007; (2):[1 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com>.
- 23 Templeton A, Gonzalez L, Vera-Badillo F, Tibau A, Goldstein R, Seruga B, et al. Interaction between hormonal receptor status, age and survival in patients with BRCA1/2 germline mutations: A systematic review and meta-regression. PLoS One. 2016;11.
- 24 Narod SA, Rodriguez AA. [Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes]. Salud Publica Mex. 2011;53(5):420-9. PubMed PMID: 22218796.
- 25 Nelson H, Fu R, Goddard K, Mitchell J, Okinaka-Hu L, Pappas M, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 101. AHRQ Publication No 12-05164-EF-1 Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;. 2013. PubMed PMID: 24366442.
- 26 Blay P, Santamaria I, Pitiot AS, Luque M, Alvarado MG, Lastra A, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast and ovarian cancer families from Asturias (Northern Spain). BMC Cancer. 2013;13:243. PubMed PMID: 23683081.
- 27 Diez O, Gutierrez-Enriquez S, Balmana J. Heterogeneous prevalence of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain according to the geographical area: implications for genetic testing. Fam Cancer. 2010;9(2):187-91. PubMed PMID: 19941167.
- 28 Karami F, Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. Biomed Res Int. 2013;2013:928562. PubMed PMID: 24312913.

- 29 National Cancer Institute. BRCA1 y BRCA2: Riesgo de cáncer y pruebas genéticas. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov>.
- 30 Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(5):454-68. PubMed PMID: 26840135.
- 31 BreastCancer.org. Tratamiento y efectos secundarios. Cirugía: mastectomía preventiva. 2016 [citado nov 2016]. Disponible en: <http://www.breastcancer.org>.
- 32 BreastCancer.org. Tratamiento y efectos secundarios. Cirugía preventiva de los ovarios. 2016 [citado nov 2016]. Disponible en: <http://www.breastcancer.org>.
- 33 National Cancer Institute. Cirugía para prevenir el cáncer de seno. 2013. Disponible en: <https://www.cancer.gov>.
- 34 Brenes J, Olivares M, Merchán M, Aranzazu M, Solabarrieta A, González B, et al. Cirugía reductora de riesgo en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28(3):136-42.
- 35 Razdan SN, Patel V, Jewell S, MacCarthy CM. Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: a systematic review of patients reported outcomes. *Qual Life Res*. 2016;25(6):1409-21.
- 36 Den Heijer M, van Asperen CJ, Harris H, Nippert I, Schmidtke J, Bouhnik AD, et al. International variation in physicians' attitudes towards prophylactic mastectomy - comparison between France, Germany, the Netherlands and the United Kingdom. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2798-805. PubMed PMID: 23692813.
- 37 Acea B. La mastectomía profiláctica evaluada desde una perspectiva ética. *Cir Esp*. 2004;75(3):103-4.
- 38 Puñal-Riobóo J, Baños E, Varela L, Castillo M, Atienza G, Ubago R, Triñanes Y, Molina T, Lopez M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t. 2016.

- 39 The GRADE working group. GRADE guidelines - best practices using the GRADE framework [Internet]. 2013 [citado nov 2016]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
- 40 Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010; (11). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com>.
- 41 Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. Clin Cancer Res. 2016;22(15):3971-81. PubMed PMID: 26979395.
- 42 Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001;345(3):159-64. PubMed PMID: 11463009.
- 43 Rebbeck T, Friebel T, Lynch H, Neuhausen S, van't Veer L, Garber J, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(6):1055-62.
- 44 van Sprundel T, Schmidt M, Rookus M, R. B, Van Asperen C, Rutgers E, et al. Risk Reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. British Journal of Cancer. 2005;93:287-92.
- 45 Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA. 2010;304(9):967-75. PubMed PMID: 20810374.
- 46 Skytte AB, Cruger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brondum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. Clin Genet. 2011;79(5):431-7. PubMed PMID: 21199491.
- 47 Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. Ann Oncol. 2013;24(8):2029-35. PubMed PMID: 23576707.

- 48 Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, Ross GL, Clayton R, Lalloo F, et al. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):611-8. PubMed PMID: 24249359.
- 49 Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collee JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(3):668-77. PubMed PMID: 24947112.
- 50 Evans DG, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(1):135-42. PubMed PMID: 23784379.
- 51 Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014;348:g226. PubMed PMID: 24519767.
- 52 Glassey R, Ives A, Saunders C, Musiello T. Decision making, psychological wellbeing and psychosocial outcomes for high risk women who choose to undergo bilateral prophylactic mastectomy - A review of the literature. *Breast.* 2016;28:130-5.
- 53 Harmsen MG, Hermens RP, Prins JB, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. How medical choices influence quality of life of women carrying a BRCA mutation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(3):555-68. PubMed PMID: 26299336.
- 54 Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, Warner E, Heitjan DF, Ashby-Thompson M, et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(3):837-47. PubMed PMID: 20644999.
- 55 Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J, Degnim AC, Farley DR, Boughey JC. Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):2993-3000. PubMed PMID: 21690472.
- 56 Metcalfe KA, Espen MJ, Goel V, Narod SA. Predictors of quality of life in women with a bilateral prophylactic mastectomy. *Breast J.* 2005;11(1):65-9. PubMed PMID: 15647082.

- 57 Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, Jurell G, Liljegren A, Lindblom A, et al. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3943-9. PubMed PMID: 18711183.
- 58 Isern AE, Tengrup I, Loman N, Olsson H, Ringberg A. Aesthetic outcome, patient satisfaction, and health-related quality of life in women at high risk undergoing prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(10):1177-87. PubMed PMID: 17938010.
- 59 Gopie JP, Mureau MA, Seynaeve C, Ter Kuile MM, Menke-Pluymers MB, Timman R, et al. Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer. *Fam Cancer.* 2013;12(3):479-87. PubMed PMID: 23224779.
- 60 Rijnsburger AJ, Essink-Bot ML, van Dooren S, Borsboom GJ, Seynaeve C, Bartels CC, et al. Impact of screening for breast cancer in high-risk women on health-related quality of life. *Br J Cancer.* 2004;91(1):69-76. PubMed PMID: 15199386.
- 61 Spiegel TN, Esplen MJ, Hill KA, Wong J, Causer PA, Warner E. Psychological impact of recall on women with BRCA mutations undergoing MRI surveillance. *Breast.* 2011;20(5):424-30. PubMed PMID: 21612928.
- 62 Den Heijer M, Seynaeve C, Vanheusden K, Timman R, Duivenvoorden HJ, Tilanus-Linthorst M, et al. Long-term psychological distress in women at risk for hereditary breast cancer adhering to regular surveillance: A risk profile. *Psycho-Oncology.* 2013;22 (3):598-604. PubMed PMID: 2013147600.
- 63 Metcalfe K, Esplen MJ, Goel V, Narod S. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology.* 2004;13: 14–25.
- 64 Hallowell N, Baylock B, Heiniger L, Butow PN, Patel D, Meiser B, et al. Looking different, feeling different: women's reactions to risk-reducing breast and ovarian surgery. *Fam Cancer.* 2012;11(2):215-24. PubMed PMID: 22198037.

- 65 Bresser PJ, Van Gool AR, Seynaeve C, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, van Geel AN, et al. Who is prone to high levels of distress after prophylactic mastectomy and/or salpingo-ovariectomy? *Ann Oncol.* 2007;18(10):1641-5. PubMed PMID: 17660493.
- 66 O'Neill SM, Rubinstein WS, Sener SF, Weissman SM, Newlin AC, West DK, et al. Psychological impact of recall in high-risk breast MRI screening. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):365-71. PubMed PMID: 18661230.
- 67 van Dooren S, Seynaeve C, Rijnsburger AJ, Duivenvoorden HJ, Essink-Bot ML, Tilanus-Linthorst MM, et al. Exploring the course of psychological distress around two successive control visits in women at hereditary risk of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41(10):1416-25. PubMed PMID: 15913982.
- 68 Den Heijer M, Seynaeve C, Timman R, Duivenvoorden HJ, Vanheusden K, Tilanus-Linthorst M. Body image and psychological distress after prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women: a prospective long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2012;48:1263-8.
- 69 Brandberg Y, Arver B, Johansson H, Wickman M, Sandelin K, Liljegren A. Less correspondence between expectations before and cosmetic results after risk-reducing mastectomy in women who are mutation carriers: a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(1):38-43. PubMed PMID: 22032910.
- 70 Hagen AI, Maehle L, Veda N, Vetti HH, Stormorken A, Ludvigsen T, et al. Risk reducing mastectomy, breast reconstruction and patient satisfaction in Norwegian BRCA1/2 mutation carriers. *Breast.* 2014;23(1):38-43. PubMed PMID: 24210736.
- 71 Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Verhoog LC, et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(6):627-32. PubMed PMID: 12359199.
- 72 Basu NN, Ingham S, Hodson J, Lalloo F, Bulman M, Howell A, et al. Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers:

- a 30-year semi-prospective analysis. *Familial Cancer*. 2015;14 (4):531-8. PubMed PMID: 2015249440.
- 73 Álvarez Benito M, Santos Romero A, Rioja Torres P, García Oliveros I, Ruiz Moruno J. Unidades Multidisciplinarias de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2012;25(3):116-24.
- 74 Graña B, Lastra E, Llorca G, Brunet J, Isla D. on behalf of the Hereditary Cancer Section SEOM. SEOM clinical guidelines for hereditary cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(580-586).
- 75 Matloff ET, Shappell H, Brierley K, Bernhardt BA, McKinnon W, Peshkin BN. What would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2484-92. PubMed PMID: 10856109.
- 76 Devon KM, Lerner-Ellis JP, Ganai S, Angelos P. Ethics and genomic medicine, how to navigate decisions in surgical oncology. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111 (1):18-23. PubMed PMID: 2015637702.
- 77 Eisinger F. Prophylactic mastectomy: ethical issues. *Br Med Bull*. 2007;81-82:7-19. PubMed PMID: 17409120.
- 78 Rolska P, Lapa J. Legislation regulating availability of breast cancer treatment with particular focus on prophylactic mastectomy. *Folia Med Cracov*. 2016;56(2):73-94. PubMed PMID: 28013324.
- 79 National Cancer Institute (NIH). Cancer Genetics Risk Assessment and Counseling (PDQ®)—Health Professional Version. Ethical, Legal, and Social Implications. 2017 [citado feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov>.
- 80 Evans DG, Barwell J, Eccles DM, Collins A, Izatt L, Jacobs C, et al. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):442. PubMed PMID: 25510853.
- 81 Juthe RH, Zaharchuk A, Wang C. Celebrity disclosures and information seeking: the case of Angelina Jolie. *Genet Med*. 2015;17(7):545-53. PubMed PMID: 25341112.
- 82 Bhatti J, Redelmeier DA. Angelina Jolie and medical decision science. *Med Decis Making*. 2015;35(1):4-5. PubMed PMID: 25378296.

- 83 Evans DG, Wisely J, Clancy T, Lalloo F, Wilson M, Johnson R, et al. Longer term effects of the Angelina Jolie effect: increased risk-reducing mastectomy rates in BRCA carriers and other high-risk women. *Breast Cancer Res.* 2015;17:143. PubMed PMID: 26603733.
- 84 Staudigl C, Pfeiler G, Hrauda K, Renz R, Berger A, Lichtenschopf R, et al. Changes of Socio-demographic data of clients seeking genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer due to the “Angelina Jolie Effect”. *BMC Cancer.* 2016;16:436.
- 85 Freedman R, Mountain H, Karina D, Schofield L. A Retrospective Exploration of the Impact of the ‘Angelina Jolie Effect’ on the Single State-Wide Familial Cancer Program in Perth, Western Australia. *J Genet Couns.* 2017;26(1):52-62. PubMed PMID: 27265404.
- 86 Raphael J, Verma S, Hewitt P, Eisen A. The Impact of Angelina Jolie (AJ)’s Story on Genetic Referral and Testing at an Academic Cancer Centre in Canada. *J Genet Couns.* 2016;25(6):1309-16. PubMed PMID: 27228984.
- 87 Borreani C, Manoukian S, Bianchi E, Brunelli C, Peissel B, Caruso A, et al. The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Genet.* 2014;85(1):7-15. PubMed PMID: 24117034.
- 88 Litton JK, Westin SN, Ready K, Sun CC, Peterson SK, Meric-Bernstam F, et al. Perception of screening and risk reduction surgeries in patients tested for a BRCA deleterious mutation. *Cancer.* 2009;115(8):1598-604. PubMed PMID: 19280625.
- 89 Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg.* 2016;212(4):660-9. PubMed PMID: 27649974.
- 90 Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):222-31. PubMed PMID: 19996031.
- 91 Australian Government Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation: a clinical practice guideline developed by Cancer Australia. 2014.

- 92 Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(2):389-96. PubMed PMID: 25301088.
- 93 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer risk reduction. 2016.
- 94 National Cancer Institute (NIH). Genetics of Breast and Gynecologic Cancers (PDQ®): Clinical Management of Carriers of BRCA Pathogenic Variants—Health Professional Version. 2017 [citado feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov>.
- 95 Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2007;87(2):317-31, viii. PubMed PMID: 17498529.
- 96 Osman F, Saleh F, Jackson T, Corrigan M, Cil T. Increased postoperative complications in bilateral mastectomy patients compared to unilateral mastectomy: an analysis of the NSQIP database. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3212-7.
- 97 Eck DL, Perdakis G, Rawal B, Bagaria S, McLaughlin SA. Incremental risk associated with contralateral prophylactic mastectomy and the effect on adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(10):3297-303. PubMed PMID: 25047470.
- 98 Miller ME, Czechura T, Martz B, Hall ME, Pesce C, Jaskowiak N, et al. Operative risks associated with contralateral prophylactic mastectomy: a single institution experience. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(13):4113-20. PubMed PMID: 23868655.
- 99 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10. PubMed PMID: 17302989.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en fecha (julio de 2016) con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Cochrane Library (Wiley)

1	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees
2	Mastectomies or Mammectomy or Mammectomies or "breast amputation" or "breast resection" or "halsted operation":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	MeSH descriptor: [Prophylactic Surgical Procedures] explode all trees
5	Prophyla* and Surg*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	#4 or #5
7	#3 and #6 Publication Year from 2006, in Other Reviews, Technology Assessments and Cochrane Groups

Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination. En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (Economic Evaluation Database) con documentos de evaluación económica.

Bases de datos específicas de GPC

Tripdatabase: en ellas se recogen Guías de medicina basada en la evidencia. National Guideline Clearinghouse, NeLH Guidelines Finder, etc., organizadas en tres áreas geográficas: norteamericanas, europeas y otras.

Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior)

Buscadores especializados en este tipo de documentos, como Pubgle.

Bases de datos generales

Los resultados se han limitado a los siguientes criterios: se han excluido comentarios, cartas y editoriales, artículos de opinión, artículos publicados en los últimos 10 años en inglés, castellano, francés, italiano y portugués.

Medline (PubMed)

1	Search "BRCA1 Protein"[Mesh] OR "BRCA2 Protein"[Mesh]
2	Search "Genes, BRCA1"[Mesh] OR "Genes, BRCA2"[Mesh]
3	Search "BRCA1" [TIAB] OR "BRCA2" [TIAB]
4	Search "Protein"[TIAB] OR "Proteins" [TIAB]
5	Search "Genes" [TW] OR "Gene" [TW]
6	Search #4 OR #5
7	Search #3 AND #6
8	Search #1 OR #2 OR #7
9	Search Female* [ALL] AND ("Male" [ALL] OR "Males" [ALL])
10	Search Female* [ALL] NOT #9
11	Search #8 AND #10
12	Search #8 AND #10 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
13	Search Letter* OR Editorial* OR Conference* OR Meeting* OR Proceeding* Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
14	Search #12 NOT #13 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
15	Search "Breast Cancer Prevention" Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
16	Search "Breast Cancer" [TIAB] OR "Breast Neoplasms" [TIAB] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
17	Search "Prevention" [TW] OR "Preventive" [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
18	Search #16 AND #17 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
19	Search "Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
20	Search #15 OR #18 OR #19 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
21	Search #14 AND #20 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
22	Search "Prophylactic Surgical Procedures"[Mesh] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
23	Search "Prophylactic Surgical Procedures" [TIAB] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31

24	Search "Risk Reducing" [TW] OR "Risk Reduction" [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
25	Search "Surgery" [TW] OR "Surgical" [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
26	Search #24 AND #25 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
27	Search Mastectom* [TW] OR Mammectom* [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
28	Search #22 OR #23 OR #26 OR #27 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
29	Search #14 AND #28 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
30	Search "Chemoprevention" [MH] OR "Chemoprevention" [TIAB] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
31	Search Chemoproph* [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
32	Search Chemopreventive* [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
33	Search Chemopreventive* [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
34	Search "Tamoxifen" [TW] OR "Raloxifene" [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
35	Search #29 OR #30 OR #31 OR #32 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
36	Search #14 AND #33 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
37	Search Conservat* [TW] AND ("Treatment" [TW] OR "Therapy" [TW] OR "Management" [TW]) Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
38	Search "Surveillance" [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
39	Search #35 OR #36 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
40	Search #37 AND #14 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
41	Search Hereditar* [TW] OR Familia* [TW] OR "Risk" [TW] OR Susceptibility [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
42	Search "Breast" [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
43	Search "Breast" [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
44	Search #39 AND #40 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
45	Search "Screen" [TW] OR "Screening" [TW] OR "Screened" [TW] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
46	Search #41 AND #42 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
47	Search #43 AND #14 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31
48	Search #38 OR #44 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/12/31

EMBASE (Elsevier)

1	BRCA*.ti,ab.
2	Gene*.ti,ab.
3	(BRCA* adj3 Gene*).ti,ab.
4	BRCA1 protein/ or BRCA2 protein/
5	protein*.ti,ab.
6	BRCA* adj3 protein*.ti,ab.
7	BRCA*.ti.
8	3 or 4 or 6 or 7
9	(female or females).ti,sh,ab,kw.
10	(male or males).ti,sh,ab,kw.
11	9 and 10
12	((female or females) not ((female or females) and (male or males))).ti,sh,ab,kw.
13	8 and 12
14	(letter* or editorial* or conference* on congress* or meeting* or proceeding*). ti,jn,sh,hw,ab,pt,kw,ec.
15	13 not 14
16	limit 15 to yr="2006 - 2016"
17	"breast cancer prevention".af.
18	breast cancer/pc [Prevention]
19	("breast neoplasms" or "breast cancer").ti,sh,ab,kw.
20	(prevention or preventive).ti,sh,ab,kw.
21	19 and 20
22	17 or 18 or 21
23	16 and 22
24	(preventive or prophylactic or risk-reducing).ti,sh,ab,kw.
25	(mastectom* or surgery or mammectomi*).ti,sh,ab,kw.
26	24 and 25
27	16 and 26
28	from 27 keep 1-553
29	chemoprevention/
30	chemoprophylaxis/

31	"chemoprev** .ti,sh,ab,kw.
32	(tamoxifen or raloxifene).jn,hw,pt,ec,ti,sh,ab,kw.
33	29 or 30 or 31 or 32
34	16 and 33
35	(conservat* and (treatment or therapy or management)).ti,sh,ab,kw.
36	surveillance.af.
37	35 or 36
38	16 and 37
39	(hereditar* or familia* or risk).af.
40	breast.af.
41	(screening or screen or screened).af.
42	39 and 40
43	41 and 42
44	16 and 43
45	38 or 44

Buscadores generales

De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “Endnote”; con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo B. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios

Herramienta Robins-I para valorar el riesgo de sesgo de estudios observacionales no aleatorizados

Estudio	Pre-intervención			Intervención			Post-intervención				Evaluación global	
	Confusión	Selección participantes	Clasificación Intervención	Desviación intención intervención	Pérdida de datos	Medición resultados	Selección resultado publicado					
Meijers-Heijboer 2001	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Rebbek 2004	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Dorncheck 2010	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Skytte 2011	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Heemskerk-Gerritsen 2013	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Ingham 2013	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Van Sprundel 2005	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Evans 2013	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Metcalfe 2014	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo
Heemskerk-Gerritsen 2015	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo-Moderado riesgo

Fuente: tomado del Centro Cochrane Iberoamericano Disponible en: <https://sites.google.com/site/risikofbiastool/welcome/home>

Escala IHE de valoración de la evidencia de series de casos

Estudio		Hagen, 2014	Contant, 2002
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	+	+
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	+	+
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	+	-
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Parcialmente	+
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	-	Parcialmente
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	-	-
Intervención y co-intervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Parcialmente	+
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	Parcialmente	Parcialmente
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	+	+
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	+	+
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	+	+
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	+	+
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Poco claro	+
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	-	-
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	-	-
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	+	+
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	+	+
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Parcialmente	-
Número total de respuestas "si" (+= si, -=no)		9	11
Fuente: tomado y traducido del Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2014. Disponible en: http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about			

Escala AMSTAR de valoración de la calidad de la evidencia de revisiones sistemáticas

Estudio	Li, 2016	Harmsen, 2015	Glasse, 2016
1. ¿El diseño se proporcionó a priori?	No	No	No
2. ¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	No	Sí	Sí
4. ¿El tipo de publicación se empleó como un criterio de inclusión?	Sí	Sí	Sí
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No	No	No
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Sí	Sí	No
8. ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Sí	Sí	Sí
9. ¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	Sí	No aplicable	No aplicable
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	Sí	No aplicable	No aplicable
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	Sí	Sí	Sí
Puntuación	8/11	7/11	6/11

Fuente: tomado y traducido de Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews (99).

Anexo C. Perfiles de evidencia GRADE

Mastectomía profiláctica bilateral versus vigilancia intensiva

Nº estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Carácter directo	Inconsistencia	Imprecisión	Estimación del efecto	Interpretación	Calidad de la evidencia
Incidencia								
Meijers-Heijboer 2001, Rebbeck 2004, Domchek 2010, Skytte 2011, Heemskerk-Gerritsen 2013, Ingham 2013 (2555 pacientes) 1 RS	Estudios de cohortes RS y meta-análisis ¹	No importante ²	Sí	No importante ³	No importante ⁴	RR 0,11 (IC 95% 0,04-0,32) ¹	La MPB reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un 89%	⊕⊕⊕⊕ MODERADA
Mortalidad por todas las causas								
Meijers-Heijboer 2001, Rebbeck 2004, Heemskerk-Gerritsen 2013, Ingham 2013 (1701 pacientes) 1 RS	Estudios de cohortes RS y meta-análisis ¹	No importante ²	Sí	No importante	No importante ⁵	HR 0,23 (IC 95% 0,05-1,02) ¹	La MPB no se asoció de forma significativa a la reducción de la mortalidad por todas las causas, aunque existe una tendencia favorable.	⊕⊕⊕⊕ MODERADA
Calidad de vida y otras variables psicosociales⁶								
Harnsen 2015 (12 estudios, 1392 pacientes) Glassey 2016 (35 estudios, 9877pacientes)	Revisión sistemática (estudios transversales y prospectivos)	Importante ⁷	No ⁸	No importante	No importante	No estimable	No parecen existir diferencias sustanciales en calidad de vida entre las mujeres que se realizan MPB o se adhieren a los programas de vigilancia intensiva. El malestar psicológico parece disminuir con el tiempo tras MPB y se asocia a las vistas en vigilancia intensiva. En MPB posible impacto en imagen corporal y sexualidad	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA

Nº estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Carácter directo	Inconsistencia	Imprecisión	Estimación del efecto	Interpretación	Calidad de la evidencia
Satisfacción⁹								
Harmsen 2015 (2 estudios, 121 pacientes)	Revisión sistemática (estudios transversales)	Importante	No ⁸	No importante	No importante	No estimable	Alta satisfacción general con la cirugía, la satisfacción con el resultado estético es más variable.	⊕○○○ MUY BAJA
Complicaciones¹⁰								
Hagen 2014, Contant 2002 (378 pacientes)	Series de casos	No importante ¹¹	No	No importante	No importante	No estimable	El 60% de las cirugías de reducción de riesgo se realizó sin complicaciones. Aproximadamente el 15% de las complicaciones precisó tratamiento médico adicional, y cerca del 10% de las prótesis tuvieron que ser retiradas.	⊕○○○ MUY BAJA

Fuente: The GRADE working group. GRADE guidelines- best practices using the GRADE framework.

¹Lu et al. (2016), se aporta dato agregado como evidencia adicional. ²Riesgo de sesgo moderado-bajo según la escala Robins-I. ³No existe variabilidad importante en la estimación del efecto en los estudios individuales, el I² de Li et al. (2016) fue de 56,1% (moderado). ⁴Aunque el tamaño de muestra en el brazo de mastectomía puede considerarse reducido, se considera que los intervalos de confianza no muestran suficiente incertidumbre para bajar la calidad de la evidencia por imprecisión. ⁵No existe variabilidad importante en la estimación del efecto a nivel individual, el I² de Li et al. (2016) fue de 0,0% (bajo). ⁶Las variables psicosociales analizadas son bienestar psicológico, ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer, imagen corporal y sexualidad. Debido a que se han analizado según los resultados de las dos RS incluidas y no se han identificado diferencias sustanciales en los factores a analizar (riesgo de sesgo, carácter directo, inconsistencia, imprecisión) se han agregado en el perfil GRADE, aunque los resultados se describen de forma independiente en el documento. ⁷Aunque se describen las características de los estudios y se discuten los sesgos principales, ninguna de las dos RS consideradas (Harmsen 2015, Glassey 2016) emplean una escala de valoración de riesgo de sesgo. ⁸Todos los estudios se realizaron en mujeres de alto riesgo, con variabilidad considerable en la composición de las muestras (en el número absoluto de mujeres con mutación BRCA1/2, inclusión de mujeres afectadas y no afectadas) y en los análisis de los estudios individuales. ⁹Tampoco es posible realizar un análisis diferencial de mastectomía bilateral o contralateral. ¹⁰Las muestras son mujeres de alto riesgo (mujeres BRCA positivas varió entre el 22-92% en el caso de la MPB y entre el 11-100% en el caso del crizado) y 5 estudios incluyen mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama. ¹¹Satisfacción con la decisión y resultado estético de la cirugía. ¹²Incluye las complicaciones tempranas (4-6 semanas post-intervención) y tardías, aporta datos conjuntos para la mastectomía bilateral y contralateral por lo que no es posible realizar un análisis individual. ¹³Riesgo de sesgo moderado según la escala IHE, puntuaciones obtenidas 9 y 11 sobre 14.

Mastectomía profiláctica contralateral versus vigilancia intensiva

Nº estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Carácter directo	Inconsistencia	Imprecisión	Estimación del efecto	Interpretación	Calidad de la evidencia
Incidencia								
Van Sprundel 2005, Evans 2013, Metcalfe 2014, Heemskerk-Gerritsen 2015 (1607 pacientes) 1 RS	Estudios de cohortes RS y meta-análisis ¹	No importante ²	Sí	No importante ³	No importante ⁴	RR 0,07 (IC 95% 0,04-0,15) ¹	La MPC reduce el riesgo de un cáncer en la mama contralateral en un 92,8%	⊕⊕⊕ MODERADA
Mortalidad por todas las causas								
Van Sprundel 2005, Evans 2013, Metcalfe 2014, Heemskerk-Gerritsen 2015 (1637 pacientes) 1 RS	Estudios de cohortes RS y meta-análisis ¹	No importante ²	Sí	No importante ⁵	No importante ⁶	HR 0,51 (IC 95% 0,37-0,71) ¹	La MPC reduce la mortalidad por todas las causas un 49%	⊕⊕⊕ MODERADA
Calidad de vida y otras variables psicosociales⁷								
Harmsen 2015 (5 estudios, 301 pacientes) ⁸	Revisión sistemática (estudios transversales y prospectivos)	Importante ⁹	No ¹⁰	No importante	No importante	No estimable	No parecen existir diferencias sustanciales en calidad de vida entre las mujeres que se realizan MPC o se adhieren a los programas de vigilancia intensiva. El malestar psicológico parece disminuir con el tiempo tras MPB y se asocia a las vistas en vigilancia intensiva. En MPC posible impacto en imagen corporal y	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA

Nº estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Carácter directo	Inconsistencia	Imprecisión	Estimación del efecto	Interpretación	Calidad de la evidencia
Satisfacción								
Harnsen 2015 (1 estudio, 61 pacientes)	Revisión sistemática (estudio transversal)	Importante	No ^a	No importante	No importante	No estimable	Alta satisfacción general con la cirugía, la satisfacción con el resultado estético es más variable.	⊕○○○ MUY BAJA
Complicaciones¹¹								
Hagen 2014, Contant 2002 (378 pacientes)	Series de casos	No importante ¹²	No	No importante	No importante	No estimable	El 60% de las cirugías de reducción de riesgo se realizó sin complicaciones. Aproximadamente el 15% de las complicaciones precisó tratamiento médico adicional, y cercas del 10% de las prótesis tuvieron que ser retiradas.	⊕○○○ MUY BAJA

Fuente: The GRADE working group. GRADE guidelines- best practices using the GRADE framework.
¹Li et al. (2016), se aporta dato agregado como evidencia adicional. ²Riesgo de sesgo moderado-bajo según la escala Robins-I. ³No existe variabilidad en la estimación del efecto en los estudios individuales, el I2 de Li et al. (2016) fue de 10.4% (bajo). ⁴Se considera que los intervalos de confianza son pequeños y en todos los casos estadísticamente significativos. ⁵No existe variabilidad en la estimación del efecto en los estudios individuales, el I2 de Li et al. (2016) fue de 0.0% (bajo). ⁶Aunque el tamaño de muestra en el brazo de mastectomía puede considerarse reducido, se considera que los intervalos de confianza no muestran suficiente incertidumbre para bajar la calidad de la evidencia por imprecisión. ⁷Las variables psicosociales analizadas son bienestar psicológico, ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer, imagen corporal y sexualidad. Debido a que se han analizado según los resultados de las dos RS y no se han identificado diferencias sustanciales en los factores a analizar se han agregado en el perfil GRADE, aunque los resultados se ofrecen de forma independiente. ⁸La RS tomada de referencia no hace análisis de subgrupos considerando la cirugía de reducción de riesgo (bilateral o contralateral), los estudios con muestra con cáncer de mama previo son en total 5. Considerando la muestra total la n es de 301, pero cabe considerar que las pacientes con cáncer de mama previo oscilaron entre el 7-58% de las muestras. ⁹Aunque se describen las características de los estudios y se discuten los sesgos principales, ninguna de las RS consideradas emplean una escala de valoración de riesgo de sesgo. ¹⁰ estudios en tienen mujeres en la muestra con historia personal de cáncer de mama (2 en programas de vigilancia intensiva y 3 en mastectomía), es difícil estimar que número absoluto de mujeres con historia personal de cáncer de mama son BRCA positivas y también obtener un resultado específico para la población de interés. ¹¹Incluye las complicaciones tempranas (4-6 semanas post-intervención) y tardías, no aporta datos desglosados para la MPB y MPC. ¹²Riesgo de sesgo moderado según la escala IHE, puntuaciones obtenidas 9 y 11 sobre 14.

Anexo D. Tablas de evidencia

Estudios sobre Mastectomía Profiláctica Bilateral (MPB) vs Cribado

Estudio	Resultados	Conclusiones autores																					
<p>Cita: Meijers-Heijboer, et al. (2001)</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia de la MPB en la incidencia de cáncer de mama sobre mujeres portadoras de una mutación delétera en BRCA1 o BRCA2.</p> <p>Diseño: estudio cohorte prospectivo comparativo (elección: MPB vs vigilancia intensiva)</p> <p>Periodo de realización: ene 1992-mar 2001</p> <p>Ámbito: <i>Daniel den Hoed Cancer Center Rotterdam (Holanda).</i></p> <p>Participantes: N=139 mujeres portadoras BRCA 1/2 (70 familias).</p>	<p>Protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MPB: mastectomía simple total bilateral (incluyendo el pezón) y reconstrucción con prótesis de silicona en la misma sesión. Un tiempo después se realiza la reconstrucción del pezón. - VI: autoexploración mensual de la mama, examen clínico cada 6 meses y mamografía anual. A partir de 1995 se incluye resonancia magnética para mujeres con mamas muy densas portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2. La edad para entrar en el programa: mujeres ≤ 25 años con familiares cuyo cáncer de mama se diagnosticó antes de los 30 años de edad. <p>EFICACIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - MPB: no se detectó ningún caso de cáncer de mama invasivo tras un seguimiento de 2.9 ± 1.4 años (219 mujeres/años de riesgo). En muchos especímenes quirúrgicos se observaron diversos grados de hiperplasia o atipia y un carcinoma in situ. <p>Pérdida de seguimiento: ninguna.</p> <p>La mastectomía redujo de forma significativa la incidencia de cáncer de mama [HR; 0; IC95% (0-0.36), $p=0.003$]. Después de realizar un ajuste en función del estatus menopáusico (ooforectomía premenopáusica o menopausia natural), el efecto protector de la mastectomía mantuvo la significación estadística ($p=0.01$).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vigilancia: se detectaron 8 tumores de mama invasivos, todos de histología ductal, grado III (7/8), ER- (7/8) y asociados a BRCA1: <ul style="list-style-type: none"> - Cuatro entre rondas de cribado (cáncer de intervalo), con un intervalo de tiempo de 2 a 5 meses. Una de ellas falleció por cáncer de mama. - Otros cuatro durante la sesión de cribado. Dos de ellas se habían sometido a ooforectomía previa. <p>Seguimiento de 3.0 ± 1.5 años (318 mujeres/años riesgo). En ninguna mujer se había programado cirugía profiláctica en el momento del diagnóstico.</p> <p>Incidencia anual del 2.5%.</p> <p>Ratio casos observados/esperados: $8/6, 7=1.2$.</p> <p>Pérdida de seguimiento: 3 mujeres fallecieron por cáncer de ovario y 2 eligieron ser monitorizadas en otro hospital.</p> <p>SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS</p> <p>No aporta datos</p>	<p>Los autores concluyen que en las mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 o BRCA2, la mastectomía profiláctica bilateral reduce la incidencia de cáncer de mama a 3 años. Considerando la edad de las mujeres, el estacio y características patológicas de los tumores detectados en el momento del diagnóstico, estiman que entre el 35% y el 50% de las mujeres sometidas a vigilancia intensiva que han desarrollado un tumor fallecerán de metástasis distantes en 10-15 años.</p> <p>Asumiendo, que en 10 años aproximadamente el 25% de las mujeres sometidas a vigilancia intensiva pueden desarrollar cáncer de mama, estiman que entre el 10-20% podrían fallecer por cáncer de mama en 20 años.</p>																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Características pacientes</th> <th>MPB</th> <th>VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>76</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>Edad media (rango)</td> <td>37.7 (23-58)</td> <td>39.5 (19-64)</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA1, n (%)</td> <td>64 (84)</td> <td>56 (89)</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA2, n (%)</td> <td>12 (16)</td> <td>7 (11)</td> </tr> <tr> <td>Ooforectomía bilateral premenopáusica, n (%)</td> <td>44 (58)</td> <td>24 (38)</td> </tr> <tr> <td>Seguimiento (años) (mujeres/años riesgo)</td> <td>2.9 ± 1.4 (219)</td> <td>3.0 ± 1.5 (130)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Diferencia estadísticamente significativa, definida como ooforectomía bilateral antes de los 56 años.</small></p>	Características pacientes	MPB	VI	N	76	63	Edad media (rango)	37.7 (23-58)	39.5 (19-64)	Mutación BRCA1, n (%)	64 (84)	56 (89)	Mutación BRCA2, n (%)	12 (16)	7 (11)	Ooforectomía bilateral premenopáusica, n (%)	44 (58)	24 (38)	Seguimiento (años) (mujeres/años riesgo)	2.9 ± 1.4 (219)	3.0 ± 1.5 (130)		
Características pacientes	MPB	VI																					
N	76	63																					
Edad media (rango)	37.7 (23-58)	39.5 (19-64)																					
Mutación BRCA1, n (%)	64 (84)	56 (89)																					
Mutación BRCA2, n (%)	12 (16)	7 (11)																					
Ooforectomía bilateral premenopáusica, n (%)	44 (58)	24 (38)																					
Seguimiento (años) (mujeres/años riesgo)	2.9 ± 1.4 (219)	3.0 ± 1.5 (130)																					
<p>Criterios de inclusión: mujeres con diagnóstico molecular antes de enero de 1992, sin historia previa de cáncer de mama.</p> <p>Criterios de exclusión: mujeres portadoras de mutación que desarrollaron cáncer de mama antes de enero 1992; mujeres cuyo cáncer se detectase en el primer cribado.</p> <p>Pérdidas seguimiento: 0 MPB vs 5 VI (3 muertes por cáncer de ovario, 2 monitorizadas en otro hospital).</p> <p>Declaración conflicto de interés: no indica.</p> <p>Financiación: beca del <i>Duch Cancer Society</i> y del <i>Duch Government</i>.</p>																							

Estudio	Resultados	Conclusiones autores																																																																													
<p>Cita: Rebbeck, et al. (2004)</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia de la MPB en la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres portadoras de una mutación deletérea en BRCA1 o BRCA2.</p> <p>Diseño: estudio caso-control prospectivo. Cohorte histórica con diseño de muestreo por densidad de incidencia. (elección: MPB vs no cirugía)</p> <p>Periodo de realización: ene 1992-mar 2001.</p> <p>Ámbito: Multicéntrico (11 instituciones Norte América y Europa) (estudio PROSE)</p> <p>Participantes: N=483 mujeres portadoras BRCA 1/2</p> <table border="1" data-bbox="415 1110 667 1565"> <thead> <tr> <th>Características pacientes</th> <th>Caso</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>102</td> <td>378</td> </tr> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>37.7</td> <td>39.5</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA1 (%)</td> <td>78.4</td> <td>21.6</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA2 (%)</td> <td>20.1</td> <td>79.9</td> </tr> <tr> <td>Edad menarquia</td> <td>13.3</td> <td>12.6</td> </tr> <tr> <td>Uso tratamiento hormonal/ anticonceptivos (%)</td> <td>65.6</td> <td>35.9</td> </tr> <tr> <td>Seguimiento (años)</td> <td>5.4</td> <td>7.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Criterios de inclusión Caso: mujeres con mutación deletérea en BRCA 1/2 sometidas a MPB. Control: mujeres con mutación deletérea en BRCA 1/2 sin historia de MPB, sin cáncer de mama en el momento de ingresar en el estudio y no sometidas a MPB.</p> <p>Criterios de exclusión: mujeres portadoras de mutaciones de significancia desconocida; diagnóstico de cáncer de mama previo o concurrente en el momento de la cirugía.</p> <p>Pérdidas seguimiento: 0 MPB vs 5 VI (3 muertes por cáncer de ovario, 2 monitorizadas en otro hospital).</p> <p>Declaración conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto.</p> <p>Financiación: beca del <i>National Institutes of Health, Abramson Cancer Center, Abramson Family Cancer Research Institute, the Breast Cancer Research Foundation, The Dana-Farber Women's Cancers Program, Department of Defense, Utah Cancer Registry, Falk Medical Research Trust, Utah State Department of Health, Nebraska State Cancer and Smoking-Related Diseases Research Program.</i></p>	Características pacientes	Caso	Control	N	102	378	Edad media (años)	37.7	39.5	Mutación BRCA1 (%)	78.4	21.6	Mutación BRCA2 (%)	20.1	79.9	Edad menarquia	13.3	12.6	Uso tratamiento hormonal/ anticonceptivos (%)	65.6	35.9	Seguimiento (años)	5.4	7.5	<p>Protocolo</p> <ul style="list-style-type: none"> - MPB: 4 opciones de mastectomía: <ul style="list-style-type: none"> - Mastectomía total (simple) bilateral: 47 (46.5%) extirpación de ambas mamas y del complejo areola-pezones, con preservación de la piel y sin disección axilar. - Mastectomía subcutánea: 29 (28.7%) extirpación de ambas mamas con preservación de la piel y del complejo areola-pezones. - Mastectomía radical modificada: 3 (3%, incluye la radical) extirpación de ambas mamas con preservación de la piel y contenido axilar. - Mastectomía radical: extirpación de ambas mamas con preservación de la piel, músculos pectorales y contenido axilar. - Controles: mujeres portadoras mutación deletérea en BRCA1/2 no sometidas a MPB, emparejadas según tipo de mutación, centro de tratamiento y año de nacimiento. Se realizó un muestreo por densidad de incidencia. <p>Análisis 1: seguimiento de todos los casos y controles, análisis mixto prospectivo y retrospectivo del efecto de la MPB ajustado por la duración de la exposición endógena a hormonas ovario.</p> <p>Análisis 2: seguimiento de mujeres sin ooforectomía profiláctica bilateral, análisis del efecto de la MPB en portadoras BRCA1/2 sin ooforectomía profiláctica bilateral.</p> <p>Análisis 3: seguimiento de la MPB, análisis prospectivo del efecto MPB ajustado por la duración de la exposición endógena a hormonas ovario.</p> <p>Análisis 4: seguimiento MPB en ausencia de ooforectomía PB, análisis prospectivo del efecto de MPB en ausencia de ooforectomía PB.</p> <p>EFICACIA</p> <table border="1" data-bbox="648 382 856 1082"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Análisis 1</th> <th colspan="2">Análisis 2</th> <th colspan="2">Análisis 3</th> <th colspan="2">Análisis 4</th> </tr> <tr> <th>caso</th> <th>control</th> <th>caso</th> <th>control</th> <th>caso</th> <th>control</th> <th>caso</th> <th>control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>102</td> <td>378</td> <td>59</td> <td>305</td> <td>57</td> <td>107</td> <td>28</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>Cáncer de mama</td> <td>2</td> <td>184</td> <td>2</td> <td>149</td> <td>0</td> <td>24</td> <td>0</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Seguimiento medio (años)</td> <td>5.4</td> <td>7.5</td> <td>4.8</td> <td>7.1</td> <td>3.0</td> <td>2.3</td> <td>2.9</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td colspan="2">0.05 (p<0.001) (IC95% 0.01-0.22)</td> <td colspan="2">0.09 (p<0.001) (IC95% 0.02-0.38)</td> <td colspan="2">0 (p<0.001)</td> <td colspan="2">0 (p<0.001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Casos: incidencia cáncer de mama = 2/105 (1.9%) Ambas mujeres sometidas a mastectomía subcutánea, una de ellas falleció. El informe patológico indica sin evidencia detectable de cáncer en el momento de la cirugía. La MPB reduce el riesgo de cáncer de mama aproximadamente un 95% en mujeres sometidas a ooforectomía profiláctica bilateral y alrededor de un 90% en mujeres con los ovarios intactos.</p> <p>Controles: incidencia cáncer de mama= 184/378 (48.7%)</p> <p>SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS</p> <p>No aporta datos</p>		Análisis 1		Análisis 2		Análisis 3		Análisis 4		caso	control	caso	control	caso	control	caso	control	N	102	378	59	305	57	107	28	69	Cáncer de mama	2	184	2	149	0	24	0	19	Seguimiento medio (años)	5.4	7.5	4.8	7.1	3.0	2.3	2.9	2.9	HR	0.05 (p<0.001) (IC95% 0.01-0.22)		0.09 (p<0.001) (IC95% 0.02-0.38)		0 (p<0.001)		0 (p<0.001)		<p>Los autores concluyen que la MPB reduce aproximadamente un 90% el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con mutaciones en BRCA1/2.</p>
Características pacientes	Caso	Control																																																																													
N	102	378																																																																													
Edad media (años)	37.7	39.5																																																																													
Mutación BRCA1 (%)	78.4	21.6																																																																													
Mutación BRCA2 (%)	20.1	79.9																																																																													
Edad menarquia	13.3	12.6																																																																													
Uso tratamiento hormonal/ anticonceptivos (%)	65.6	35.9																																																																													
Seguimiento (años)	5.4	7.5																																																																													
	Análisis 1		Análisis 2		Análisis 3		Análisis 4																																																																								
	caso	control	caso	control	caso	control	caso	control																																																																							
N	102	378	59	305	57	107	28	69																																																																							
Cáncer de mama	2	184	2	149	0	24	0	19																																																																							
Seguimiento medio (años)	5.4	7.5	4.8	7.1	3.0	2.3	2.9	2.9																																																																							
HR	0.05 (p<0.001) (IC95% 0.01-0.22)		0.09 (p<0.001) (IC95% 0.02-0.38)		0 (p<0.001)		0 (p<0.001)																																																																								

Estudio	Resultados	Conclusiones autores																																																																																																	
<p>Cita: Domcheck, et al. (2010)</p> <p>Objetivo: estimar el efecto de la MPB y la salpingo-ooforectomía en la reducción del riesgo de cáncer de mama y ovario y la reducción de la mortalidad en mujeres portadoras de mutación BRCA1/2, estratificado por mutación y estado de cáncer previo.</p> <p>Diseño: estudio cohortes prospectivo.</p> <p>Periodo de realización: 1974-2008.</p> <p>Ámbito: Multicéntrico (22 instituciones Norte América y Europa (estudio PROSE))</p> <p>Participantes: N=660 mujeres portadoras BRCA 1/2.</p> <table border="1" data-bbox="476 1112 656 1576"> <thead> <tr> <th>Características pacientes</th> <th>Cirugía</th> <th>Vigilancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>75 (11.4)</td> <td>585 (88.6)</td> </tr> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>37.9</td> <td>37.6</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA1 (%)</td> <td>43 (10.4)</td> <td>372 (89.6)</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA2 (%)</td> <td>32 (13.1)</td> <td>213 (86.9)</td> </tr> <tr> <td>Seguimiento medio (años) (rango)</td> <td>3.1 (0.6-8.7)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Características pacientes	Cirugía	Vigilancia	N	75 (11.4)	585 (88.6)	Edad media (años)	37.9	37.6	Mutación BRCA1 (%)	43 (10.4)	372 (89.6)	Mutación BRCA2 (%)	32 (13.1)	213 (86.9)	Seguimiento medio (años) (rango)	3.1 (0.6-8.7)		<p>Protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cirugía reductora de riesgo: mastectomía o salpingo-ooforectomía. Define un segundo diagnóstico de cáncer como cualquier cáncer contralateral o ipsilateral diagnosticado más de 5 años después del primero. - Vigilancia intensiva: USA incluye mamografía anual y RMI de la mama y ultrasonografía transvaginal cada 6-12 meses, test CA 125 en sangre para las mujeres con ovarios íntactos. En UK incluye mamografía anual y RMI hasta los 50 años de edad, y el cribado de cáncer de ovario ultrasonografía transvaginal y CA 125 en sangre cada 4 meses. <p>EFICACIA</p> <table border="1" data-bbox="444 378 694 1086"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="5">Sin ooforectomía</th> <th colspan="5">Con ooforectomía</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Mastectomía</th> <th colspan="2">Vigilancia</th> <th rowspan="2">Mastectomía</th> <th colspan="2">Mastectomía</th> <th colspan="2">Vigilancia</th> <th rowspan="2">Mastectomía</th> </tr> <tr> <th>BRCA1</th> <th>BRCA2</th> <th>BRCA1</th> <th>BRCA2</th> <th>BRCA1</th> <th>BRCA2</th> <th>BRCA1</th> <th>BRCA2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>43</td> <td>32</td> <td>372</td> <td>213</td> <td>116</td> <td>56</td> <td>501</td> <td>286</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Cáncer de mama</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>19</td> <td>15</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Total cáncer</td> <td colspan="2">0% (0/75)</td> <td colspan="2">5.8% (34/585)</td> <td colspan="2">0% (0/172)</td> <td colspan="2">8.1% (64/787)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Seguimiento hasta diagnóstico (años)</td> <td colspan="2">3.1 (0.6-8.7)</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">3.1 (0.5-9.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HR (IC 95%)</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>La mastectomía reductora de riesgo se asoció con una disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en BRCA 1 o 2. No se observó ningún evento de cáncer entre las mujeres sometidas a mastectomía durante 3 años de seguimiento. El 5.8% de las mujeres no sometidas a cirugía desarrollaron cáncer con un seguimiento similar (5,1% para las portadoras BRCA1 y 7.0% para las portadoras BRCA2).</p> <p>Mortalidad general (por todas las causas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - La salpingo-ooforectomía se asoció con menor mortalidad general; HR: 0.40 (IC95% 0.26-0.61). En función del tipo de mutación, la salpingo-ooforectomía también se asoció con menor mortalidad general en las portadoras BRCA1; HR: 0.38 (IC95% 0.24-0.62). <p>Mortalidad específica por cáncer de mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La salpingo-ooforectomía se asoció con menor mortalidad específica; HR: 0.44 (IC95% 0.26-0.76). En función del tipo de mutación, también se asoció con mejor mortalidad específica en las portadoras BRCA1; HR: 0.38 (IC95% 0.20-0.72). <p>SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS</p> <p>No aporta datos</p>		Sin ooforectomía					Con ooforectomía					Mastectomía		Vigilancia		Mastectomía	Mastectomía		Vigilancia		Mastectomía	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2	N	43	32	372	213	116	56	501	286	20	Cáncer de mama	0	0	19	15	0	0	44	44	20	Total cáncer	0% (0/75)		5.8% (34/585)		0% (0/172)		8.1% (64/787)			Seguimiento hasta diagnóstico (años)	3.1 (0.6-8.7)						3.1 (0.5-9.3)			HR (IC 95%)										<p>Los autores concluyen que entre una cohorte de mujeres con mutación en BRCA1 o BRCA2, la utilización de mastectomía reductora de riesgo se asocia con menor riesgo de cáncer de mama.</p> <p>NOTA: en este estudio se evaluó el impacto de la mastectomía reductora de riesgo en la incidencia de cáncer de mama y, el efecto de la salpingo-ooforectomía en la reducción de la incidencia y de la mortalidad (específica por cáncer de mama y cáncer de ovario, y mortalidad general por todas las causas)</p>
Características pacientes	Cirugía	Vigilancia																																																																																																	
N	75 (11.4)	585 (88.6)																																																																																																	
Edad media (años)	37.9	37.6																																																																																																	
Mutación BRCA1 (%)	43 (10.4)	372 (89.6)																																																																																																	
Mutación BRCA2 (%)	32 (13.1)	213 (86.9)																																																																																																	
Seguimiento medio (años) (rango)	3.1 (0.6-8.7)																																																																																																		
	Sin ooforectomía					Con ooforectomía																																																																																													
	Mastectomía		Vigilancia		Mastectomía	Mastectomía		Vigilancia		Mastectomía																																																																																									
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2		BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2																																																																																										
N	43	32	372	213	116	56	501	286	20																																																																																										
Cáncer de mama	0	0	19	15	0	0	44	44	20																																																																																										
Total cáncer	0% (0/75)		5.8% (34/585)		0% (0/172)		8.1% (64/787)																																																																																												
Seguimiento hasta diagnóstico (años)	3.1 (0.6-8.7)						3.1 (0.5-9.3)																																																																																												
HR (IC 95%)																																																																																																			
<p>Criterios de inclusión: mujeres sin diagnóstico de cáncer de ovario previo, no sometidas a salpingo-ooforectomía en el momento de su evaluación y un seguimiento mínimo de 6 meses.</p> <p>Criterios de exclusión: mujeres que recibieron diagnóstico de cáncer en los primeros 6 meses de seguimiento. Mujeres sometidas a mastectomía de reducción de riesgo antes de su evaluación.</p> <p>Pérdidas seguimiento: no indica.</p> <p>Declaración conflicto de interés: no indica.</p> <p>Financiación: beca del <i>Public Health Service, University of Pennsylvania Cancer Center, Cancer Genetics Network, Marjorie Cohen Research Fund, Dana-Farber/Harvard Cancer Center, US Department of Defense, Georgetown University, Utah Cancer registry, Utah State Department of Health, Nebraska State Cancer, Smoking-Related Diseases Research Program, Cancer Research UK y National Cancer Institute.</i></p>																																																																																																			

Estudio	Resultados	Conclusiones autores															
<p>Cita: Skytte, et al. (2011)</p> <p>Objetivo: comparar la incidencia del cáncer de mama tras MPB en mujeres portadoras de mutación en BRCA 1/2, sin cáncer previo de mama u ovario diagnosticado, frente a mujeres no sometidas a cirugía.</p> <p>Diseño: estudio cohortes prospectivo.</p> <p>Periodo de realización: 1996 – 2008.</p> <p>Ámbito: Multicéntrico (Dinamarca).</p> <p>Participantes: N=307 mujeres portadoras BRCA1/2.</p> <table border="1" data-bbox="551 1113 690 1579"> <thead> <tr> <th>Características pacientes</th> <th>MPB</th> <th>No cirugía</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>96</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>37.1</td> <td>37.7</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA1 (%)</td> <td>67 (69)</td> <td>134 (64)</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA2 (%)</td> <td>29 (31)</td> <td>77 (36)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Criterios de inclusión: identificación retrospectiva de mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama u ovario antes de obtener el resultado del test genético y sin cirugía previa de reducción de riesgo.</p> <p>Criterios de exclusión: mujeres que se sometieron a una cirugía de reducción de riesgo (mastectomía u ooforectomía) antes de obtener el resultado del test genético.</p> <p>Pérdidas seguimiento: ninguna.</p> <p>Declaración conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto.</p> <p>Financiación: no indica.</p>	Características pacientes	MPB	No cirugía	N	96	211	Edad media (años)	37.1	37.7	Mutación BRCA1 (%)	67 (69)	134 (64)	Mutación BRCA2 (%)	29 (31)	77 (36)	<p>Protocolo:</p> <p>- Cirugía reductora de riesgo: mastectomía profiláctica bilateral. El estudio patológico confirmó que todas las mastectomías fueron de carácter profiláctico y no terapéutico.</p> <p>EFICACIA</p> <p>- MPB:</p> <p>El día de la cirugía una mujer fue diagnosticada de cáncer de mama, por lo que su tiempo de riesgo se contabilizó en el grupo control (no cirugía), desde el día del resultado del test hasta el día de la mastectomía y su cáncer se contabilizó como evento en ese grupo.</p> <p>Se detectaron 3 cánceres de mama a los 2, 5 y 7 años tras la mastectomía. En todos los casos, las mujeres eran portadoras de mutación BRCA1. Ninguna mujer portadora de mutación BRCA2 desarrolló cáncer de mama tras la MPB (incidencia anual de cáncer de mama 1.1% en BRCA1 tras mastectomía).</p> <p>Las tres mujeres que desarrollaron cáncer habían tenido hijos, sometido a una salpingo-cofrectomía bilateral antes de la mastectomía de reducción de riesgo y en todas ellas se realizó una mastectomía simple (o total) con eliminación del complejo areola pezón. Todos los tumores fueron triple negativo.</p> <p>Incidencia de cáncer de mama: 0.8% persona/año.</p> <p>- No cirugía:</p> <p>Se diagnosticaron 16 tumores de mama, 12 de ellos se desarrollaron en mujeres portadoras BRCA1 (incidencia anual de cáncer de mama 1.7%).</p> <p>Incidencia de cáncer de mama: 1.7% personas/año.</p> <p>SEGURIDAD. EFECTOS ADVERSOS</p> <p>No aporta datos.</p>	<p>Los autores indican que la mastectomía bilateral reduce el riesgo de cáncer de mama, aunque no elimina el riesgo por completo.</p>
Características pacientes	MPB	No cirugía															
N	96	211															
Edad media (años)	37.1	37.7															
Mutación BRCA1 (%)	67 (69)	134 (64)															
Mutación BRCA2 (%)	29 (31)	77 (36)															

Estudio	Resultados	Conclusiones autores																																													
<p>Cita: Heemskerk-Gerritsen, et al. (2013)</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia de la MPB comparado con la vigilancia activa sobre el riesgo de cáncer de mama y mortalidad en portadoras sanas con mutación en BRCA1/2.</p> <p>Diseño: estudio cohortes prospectivo.</p> <p>Periodo de realización: 1994-Dic 2011.</p> <p>Ámbito: Unicéntrico (<i>Family Cancer Clinic</i>, Holanda).</p> <p>Participantes: N=570 mujeres portadoras BRCA1/2.</p> <table border="1" data-bbox="396 1119 598 1574"> <thead> <tr> <th>Características pacientes</th> <th>MPB</th> <th>Vigilancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>212</td> <td>358</td> </tr> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>33</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA1 (%)</td> <td>156 (74)</td> <td>249 (70)</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA2 (%)</td> <td>56 (26)</td> <td>109 (30)</td> </tr> <tr> <td>Salpingo-Ooforectomía</td> <td>114 (54)</td> <td>137 (38)</td> </tr> <tr> <td>Seguimiento medio (años) (rango)</td> <td>6.3 (0.1-17.4)</td> <td>4.1 (0.1-16.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Criterios de inclusión: mujeres con mutación probada en BRCA1 o 2, sin historia de cáncer en el momento del test genético, sin cirugía previa en mama u ovarios en el momento del test genético y seguimiento en el <i>Family Cancer Clinic</i>.</p> <p>Criterios de exclusión: mujeres con cáncer de mama sintomático antes de la primera ronda de cribado.</p> <p>Pérdidas seguimiento: no indica.</p> <p>Declaración conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto.</p> <p>Financiación: beca del <i>Dutch Cancer Society</i> y del <i>Dutch Pink Ribbon Foundation</i>.</p>	Características pacientes	MPB	Vigilancia	N	212	358	Edad media (años)	33	36	Mutación BRCA1 (%)	156 (74)	249 (70)	Mutación BRCA2 (%)	56 (26)	109 (30)	Salpingo-Ooforectomía	114 (54)	137 (38)	Seguimiento medio (años) (rango)	6.3 (0.1-17.4)	4.1 (0.1-16.1)	<p>Protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MPB: mastectomía conservadora de la piel. Desde el año 200 se recomendó examen clínico y RMI 3 meses antes de la cirugía. Tras la cirugía, visitas anuales de seguimiento, sin exámenes de imagen estándar. - Vigilancia intensiva: autoexploración mamaria mensual; examen clínico y mamografía anual. A partir de 1998 se incluye RMI anual. A partir de 2007, se realizan pruebas de imagen de forma bianual, alternándose cada 6 meses la mamografía y RMI. Ultrasonido o examen histológico bajo indicación. <p>EFICACIA</p> <table border="1" data-bbox="396 391 636 1082"> <thead> <tr> <th></th> <th>MPB</th> <th>Vigilancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Casos cáncer de mama (%)</td> <td>0 (0)</td> <td>57 (16)</td> </tr> <tr> <td>Personas/año (PYO)</td> <td>1379</td> <td>2037</td> </tr> <tr> <td>Incidencia cáncer mama (por 1000 PYO)</td> <td>0</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Muertes por cáncer mama (%)</td> <td>1 (1)</td> <td>6 (4)</td> </tr> <tr> <td>Tasa Mortalidad por todas las causas (por 1000 PYO)</td> <td>0.7</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>Tasa Mortalidad específica por cáncer mama (por 1000 PYO)</td> <td>0.7</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia general 10 años</td> <td>99%</td> <td>96%</td> </tr> </tbody> </table> <p>- MPB: No se detectó ningún caso de cáncer tras la cirugía. Sin embargo, una mujer portadora BRCA1 presentó metástasis en los ganglios linfáticos axilares, hueso e hígado 3.5 años después de la cirugía. Falleció cuatro años después.</p> <p>En el examen de los especímenes quirúrgicos de 6 mujeres se hallaron evidencias de enfermedad, aunque en ninguna de ellas tras un seguimiento de 4.8 años se le diagnosticó metástasis.</p> <p>- Vigilancia intensiva: La mayoría de los tumores se detectaron en un estadio favorable (10% DCIS, 66% T1N0); el 59% fue triple negativo (64% BRCA1, 17% BRCA2) y el 9% cánceres de intervalo (todos ellos BRCA1). El 20% de los tumores se detectaron en mujeres portadoras BRCA1 vs el 7% en BRCA2 (P<0.01).</p> <p>A pesar de la detección del cáncer en estadio temprano, 4 mujeres desarrollaron metástasis entre 1,7-3,6 años tras el diagnóstico de cáncer de mama (dos de ellos fueron de intervalo), todas eran portadoras BRCA1, y 3 (75%) tenían tumores triple negativos. Todas fallecieron un año después del diagnóstico de la metástasis. Estos tumores de detectaron antes del 2007, cuando el protocolo de cribado consistía en mamografía y RMI anual.</p>		MPB	Vigilancia	Casos cáncer de mama (%)	0 (0)	57 (16)	Personas/año (PYO)	1379	2037	Incidencia cáncer mama (por 1000 PYO)	0	28	Muertes por cáncer mama (%)	1 (1)	6 (4)	Tasa Mortalidad por todas las causas (por 1000 PYO)	0.7	2.7	Tasa Mortalidad específica por cáncer mama (por 1000 PYO)	0.7	1.8	Supervivencia general 10 años	99%	96%	<p>Los autores concluyen que la incidencia de cáncer de mama en mujeres sanas portadoras de mutación en BRCA1/2, se reduce de forma significativa tras la MPB comparado con la vigilancia intensiva y sugieren que también se asocia con una mejora en la supervivencia ya que la mortalidad general y la específica por cáncer de mama también se redujo, aunque para poder confirmarlo indican la necesidad de un seguimiento a más largo plazo.</p> <p>También indican que el cribado regular o vigilancia intensiva es capaz de detectar tumores en estadios favorables. Y en base a que la incidencia de tumores de mama obtenida en las mujeres portadoras BRCA2 fue menor que las BRCA1, que todos los tumores BRCA2 se detectaron en estadio favorable, y se produjo ninguna recurrencia, sugieren que el cribado intensivo solo en las portadoras BRCA2 podría proporcionar una supervivencia similar a la obtenida en las mujeres sometidas a MPB.</p>
Características pacientes	MPB	Vigilancia																																													
N	212	358																																													
Edad media (años)	33	36																																													
Mutación BRCA1 (%)	156 (74)	249 (70)																																													
Mutación BRCA2 (%)	56 (26)	109 (30)																																													
Salpingo-Ooforectomía	114 (54)	137 (38)																																													
Seguimiento medio (años) (rango)	6.3 (0.1-17.4)	4.1 (0.1-16.1)																																													
	MPB	Vigilancia																																													
Casos cáncer de mama (%)	0 (0)	57 (16)																																													
Personas/año (PYO)	1379	2037																																													
Incidencia cáncer mama (por 1000 PYO)	0	28																																													
Muertes por cáncer mama (%)	1 (1)	6 (4)																																													
Tasa Mortalidad por todas las causas (por 1000 PYO)	0.7	2.7																																													
Tasa Mortalidad específica por cáncer mama (por 1000 PYO)	0.7	1.8																																													
Supervivencia general 10 años	99%	96%																																													
<p>SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS</p> <p>No aporta datos</p>																																															

Fuente: elaboración propia.

Tablas de evidencia: estudios sobre Mastectomía Profiláctica Contralateral (MPB) vs Cribado

Estudio	Resultados	Conclusiones autores																																																																		
<p>Cita: Van Sprundel et al. (2005)</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia, en términos de incidencia y mortalidad, de la mastectomía profiláctica contralateral (MPC) en mujeres portadoras de mutación en BRCA con antecedentes personales de cáncer de mama invasivo.</p> <p>Diseño: estudio cohorte retrospectivo.</p> <p>Ámbito de realización: Feb 1975-Jun 2003.</p> <p>Ámbito: Multicéntrico (The Netherlands Cancer Institute and The Leiden University Medical Centre, <i>Holanda</i>).</p> <p>Participantes: N= 148 mujeres portadoras BRCA con cáncer de mama estadio I-II, procedentes de 290 familias. (El 86% (336) eran portadoras de la mutación familiar, y 14% no se sometió a la prueba genética)</p>	<p>Protocolo:</p> <p>Revisión de historias clínicas.</p> <p>- MPC: eliminación de la mama contralateral sana en mujeres con cáncer de mama unilateral invasivo previo; mastectomía conservadora de la piel o mastectomía total (simple) con extripación del complejo areola-pezones. En el caso de mujeres tratadas con cirugía conservadora para el tumor previo, en el momento de la MPC se realizó una mastectomía del tejido residual.</p> <p>- Cribado: se inicia a los 25 años de edad, y continúa tras la cirugía para el tejido de la mama remanente y para la mama contralateral. El cribado consistió en autoexploración mamaria mensual, examen clínico cada 6 meses y mamografía anual.</p> <p>Tratamiento tumor primario:</p>	<p>Los autores concluyen que la MPC reduce el riesgo de cáncer contralateral entre las portadoras BRCA1 o BRCA2 con historia previa de cáncer de mama, pero consideran que son necesarios estudios a más largo plazo para conocer su impacto en la supervivencia.</p>																																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Características pacientes</th> <th>MPC</th> <th>VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>79</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA 1</td> <td>60 (75.9%)</td> <td>55 (79.7%)</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA 2</td> <td>19 (24.1%)</td> <td>14 (20.2%)</td> </tr> <tr> <td>Edad diagnóstico 1º cáncer (rango)</td> <td>38 (26-56)</td> <td>39.4 (25-64)</td> </tr> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>41.5</td> <td>46.7</td> </tr> <tr> <td>Estadio cáncer</td> <td>I: 40% II: 52% III: 8%</td> <td>I: 36 II: 61% III:3%</td> </tr> <tr> <td>Cirugía conservadora</td> <td>26.6%</td> <td>59.4%</td> </tr> <tr> <td>Ooforectomía bilateral</td> <td>61 (96.8%)</td> <td>39 (84.8%)</td> </tr> <tr> <td>Seguimiento medio (años)</td> <td>3.4±0.2</td> <td>3.7±0.2</td> </tr> </tbody> </table>	Características pacientes	MPC	VI	N	79	69	Mutación BRCA 1	60 (75.9%)	55 (79.7%)	Mutación BRCA 2	19 (24.1%)	14 (20.2%)	Edad diagnóstico 1º cáncer (rango)	38 (26-56)	39.4 (25-64)	Edad media (años)	41.5	46.7	Estadio cáncer	I: 40% II: 52% III: 8%	I: 36 II: 61% III:3%	Cirugía conservadora	26.6%	59.4%	Ooforectomía bilateral	61 (96.8%)	39 (84.8%)	Seguimiento medio (años)	3.4±0.2	3.7±0.2	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MPC</th> <th>VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cirugía conservadora* (%)</td> <td>21 (26.6)</td> <td>41 (59.4)</td> </tr> <tr> <td>Mastectomía (%)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Radioterapia (%)</td> <td>46 (58.2)</td> <td>58 (84.1)</td> </tr> <tr> <td>Quimioterapia (%)</td> <td>46 (58.2)</td> <td>26 (37.7)</td> </tr> <tr> <td>Terapia endocrina (%)</td> <td>15 (19)</td> <td>4 (5.8)</td> </tr> <tr> <td>Ooforectomía bilateral (%)</td> <td>61 (96.8)</td> <td>39 (84.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Diferencia significativa (p<0.001)</p> <p>EFICACIA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MPC</th> <th>VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cáncer mama contralateral (%)</td> <td>1/75 (1.3)</td> <td>6/43 (14)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad general (%)</td> <td>3/79 (3.8)</td> <td>11/69 (15.9)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad específica cáncer mama (%)</td> <td>3/79 (3.8)</td> <td>8/69 (11.6)</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia 5 años (%)</td> <td>94</td> <td>77</td> </tr> </tbody> </table>		MPC	VI	Cirugía conservadora* (%)	21 (26.6)	41 (59.4)	Mastectomía (%)	-	-	Radioterapia (%)	46 (58.2)	58 (84.1)	Quimioterapia (%)	46 (58.2)	26 (37.7)	Terapia endocrina (%)	15 (19)	4 (5.8)	Ooforectomía bilateral (%)	61 (96.8)	39 (84.8)		MPC	VI	Cáncer mama contralateral (%)	1/75 (1.3)	6/43 (14)	Mortalidad general (%)	3/79 (3.8)	11/69 (15.9)	Mortalidad específica cáncer mama (%)	3/79 (3.8)	8/69 (11.6)	Supervivencia 5 años (%)	94	77	
Características pacientes	MPC	VI																																																																		
N	79	69																																																																		
Mutación BRCA 1	60 (75.9%)	55 (79.7%)																																																																		
Mutación BRCA 2	19 (24.1%)	14 (20.2%)																																																																		
Edad diagnóstico 1º cáncer (rango)	38 (26-56)	39.4 (25-64)																																																																		
Edad media (años)	41.5	46.7																																																																		
Estadio cáncer	I: 40% II: 52% III: 8%	I: 36 II: 61% III:3%																																																																		
Cirugía conservadora	26.6%	59.4%																																																																		
Ooforectomía bilateral	61 (96.8%)	39 (84.8%)																																																																		
Seguimiento medio (años)	3.4±0.2	3.7±0.2																																																																		
	MPC	VI																																																																		
Cirugía conservadora* (%)	21 (26.6)	41 (59.4)																																																																		
Mastectomía (%)	-	-																																																																		
Radioterapia (%)	46 (58.2)	58 (84.1)																																																																		
Quimioterapia (%)	46 (58.2)	26 (37.7)																																																																		
Terapia endocrina (%)	15 (19)	4 (5.8)																																																																		
Ooforectomía bilateral (%)	61 (96.8)	39 (84.8)																																																																		
	MPC	VI																																																																		
Cáncer mama contralateral (%)	1/75 (1.3)	6/43 (14)																																																																		
Mortalidad general (%)	3/79 (3.8)	11/69 (15.9)																																																																		
Mortalidad específica cáncer mama (%)	3/79 (3.8)	8/69 (11.6)																																																																		
Supervivencia 5 años (%)	94	77																																																																		
<p>Criterios de inclusión: mujeres portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2 confirmada, con antecedentes personales de cáncer de mama invasivo unilateral, estadio I-IIa. Tratadas con cirugía conservadora o mastectomía para el tumor primario.</p> <p>Criterios de exclusión: mujeres con variantes no clasificadas de mutación</p> <p>Pérdidas seguimiento: ninguna.</p> <p>Declaración conflicto de interés: no indica.</p> <p>Financiación: Beca Breast Cancer Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).</p>	<p>Incidencia: La MPC redujo el riesgo de cáncer contralateral un 91 % con independencia del efecto de la ooforectomía profiláctica bilateral. El intervalo de tiempo desde el diagnóstico del primer cáncer hasta el final del seguimiento fue de 7.4 años para el grupo MPC y de 10.5 para el grupo de cribado</p> <p>Supervivencia global: mejoría a favor de la MPC (94% vs 77%, p=0.03), aunque la mayoría se debió a la elevada mortalidad relacionada con el tumor de mama u ovario primario del grupo de cribado. Tras ajustar por el efecto de la ooforectomía profiláctica, el efecto de la MPC sobre la mortalidad general perdió la significación estadística. Sólo la ooforectomía obtuvo una mejora significativa en la supervivencia global.</p> <p>Supervivencia libre de enfermedad: no se obtuvo ningún efecto significativo entre los pacientes sometidos únicamente a MPC (p=0.1). Los pacientes sometidos a MPC y ooforectomía bilateral presentaron mejor supervivencia libre de enfermedad [HR: 0.16 (IC95%: 0.04-0.61) comparado con los que no realizaron ooforectomía.</p>	<p>SEGURIDAD. EFECTOS ADVERSOS</p> <p>No aporta datos</p>																																																																		

Estudio	Resultados	Conclusiones autores																																																
<p>Cita: Evans et al. (2013)</p> <p>Objetivo: evaluar la mastectomía profiláctica contralateral (MPC) en mujeres portadoras de mutación en BRCA con antecedentes personales de cáncer de mama invasivo comparado con las que no optan por cirugía.</p> <p>Diseño: estudio cohorte retrospectivo.</p> <p>Periodo de realización: Feb 1985-Jun 2010.</p> <p>Ámbito: Reino Unido.</p> <p>Participantes: N=698 mujeres portadoras BRCA con cáncer de mama invasivo</p> <table border="1" data-bbox="551 1113 761 1576"> <thead> <tr> <th>Características pacientes</th> <th>MPC</th> <th>No cirugía</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>105</td> <td>473</td> </tr> <tr> <td>Ooforectomía bilateral + MPC</td> <td>62 (59%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>44,04</td> <td>44,85</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA 1</td> <td>357</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA 2</td> <td>361</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Estadio cáncer</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Seguimiento medio (años)</td> <td>7,2</td> <td>8,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Criterios de inclusión: mujeres con un primer diagnóstico de cáncer de mama invasivo entre 1985 y 2010, con mutación BRCA1/2 probada.</p> <p>Criterios de exclusión: mujeres con cáncer en ambas mamas simultáneamente (n=17) o en los 2 primeros meses del diagnóstico del cáncer primario (n=3).</p> <p>Pérdidas seguimiento: no indica.</p> <p>Declaración conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto.</p> <p>Financiación: no indica.</p>	Características pacientes	MPC	No cirugía	N	105	473	Ooforectomía bilateral + MPC	62 (59%)	-	Edad media (años)	44,04	44,85	Mutación BRCA 1	357	-	Mutación BRCA 2	361	-	Estadio cáncer	-	-	Seguimiento medio (años)	7,2	8,6	<p>Protocolo: Revisión de historias clínicas.</p> <p>- No cirugía: las mujeres no sometidas a cirugía, normalmente fueron tratadas con escisión local y radioterapia, aunque cerca del 25% tuvieron una mastectomía unilateral.</p> <p>EFICACIA</p> <table border="1" data-bbox="446 380 622 1084"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">MPC</th> <th>No cirugía</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>43</td> <td></td> <td>473</td> </tr> <tr> <td>Cáncer mama contralateral (%)</td> <td>1 (3)</td> <td></td> <td>83 (18)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad general (%)</td> <td>5 (12)</td> <td></td> <td>156 (35)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad específica cáncer mama (%)</td> <td>5 (12)</td> <td></td> <td>138 (29)</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia 10 años (%)</td> <td>83</td> <td></td> <td>65</td> </tr> </tbody> </table> <p>Incidencia: no hubo ninguna recurrencia de cáncer de mama en la mama contralateral reconstruida, aunque se detectaron 6 cánceres ocultos en el momento de la MPC. En el grupo de mujeres no sometidas a cirugía, el 25% (118/473) desarrollaron cáncer metacrónico.</p> <p>Supervivencia: La supervivencia a 10 años entre las mujeres no sometidas a cirugía fue del 65%, y para el grupo MPC del 83% [HR: 0.48, IC95% (0.19-1.14), p=0.104].</p> <p>SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS</p> <p>No aporta datos</p>		MPC		No cirugía	N	43		473	Cáncer mama contralateral (%)	1 (3)		83 (18)	Mortalidad general (%)	5 (12)		156 (35)	Mortalidad específica cáncer mama (%)	5 (12)		138 (29)	Supervivencia 10 años (%)	83		65	<p>Los autores consideran que la MPC proporciona un beneficio en la supervivencia. Además la opción de la ooforectomía profiláctica bilateral en combinación con la MOC, debe ser discutida en las mujeres de alto riesgo de cáncer de ovario, como tratamiento potencialmente adyuvante.</p>
Características pacientes	MPC	No cirugía																																																
N	105	473																																																
Ooforectomía bilateral + MPC	62 (59%)	-																																																
Edad media (años)	44,04	44,85																																																
Mutación BRCA 1	357	-																																																
Mutación BRCA 2	361	-																																																
Estadio cáncer	-	-																																																
Seguimiento medio (años)	7,2	8,6																																																
	MPC		No cirugía																																															
N	43		473																																															
Cáncer mama contralateral (%)	1 (3)		83 (18)																																															
Mortalidad general (%)	5 (12)		156 (35)																																															
Mortalidad específica cáncer mama (%)	5 (12)		138 (29)																																															
Supervivencia 10 años (%)	83		65																																															

Estudio

Cita: Metcalfe et al. (2014)

Objetivo: comparar la supervivencia de las mujeres portadoras de mutación en BRCA sometidas a mastectomía contralateral frente a las que no.

Diseño: estudio cohorte retrospectivo.

Periodo de realización: Feb. 1975-Dic 2009.

Ámbito: Multicéntrico (12 centros, Canadá).

Participantes: N=390 mujeres portadoras BRCA con cáncer de mama estadio I-II, procedentes de 290 familias.

(El 86% (336) eran portadoras de la mutación familiar, y 14% (54) no se sometió a la prueba genética)

Características pacientes	MPC	Unilateral
N (cirugía inicial)	44 (11.3%)	209 (53.6%)
Mastectomía contralateral posterior	-	137 (35.1%)
Mutación BRCA 1	226 (57.9%)	
Mutación BRCA 2	158 (40.2%)	
Tamaño tumor 0-2 cm	228 (60.2%)	
Tamaño tumor 2.1-5 cm	151 (39.8)	
Ooforectomía	227 (59.3%)	
Tamoxifeno	111 (30.7%)	
Seguimiento medio (años)	13 (0.1-20)	
Media de supervivencia desde el diagnóstico (años)	14.5 (0.1-20.0)	
Media hasta muerte desde el diagnóstico (años)	7.1 (0.7-19.3)	

Criterios de inclusión: mujeres que pertenecen a una familia con mutación BRCA documentada, con al menos un caso de cáncer de mama invasivo en la familia, en estadio I o II diagnosticado ≤ 65 años, entre 1975 y 2008. No fue necesario probar ser portador de la mutación familiar, pero se excluyó a las mujeres que sabían ser no portadoras. Cirugía inicial mastectomía unilateral o bilateral.

Criterios de exclusión: mujeres con diagnóstico previo de cáncer (incluido el de mama) o que residían fuera de Norte América. No fue necesario probar ser portador de la mutación familiar, pero se excluyó a las mujeres con cáncer que sabían que eran no portadoras. Mujeres con diagnóstico inicial de cáncer de mama bilateral. Mujeres tratadas con cirugía conservadora de la mama.

Pérdidas seguimiento: -

Declaración conflicto de interés: no indica.

Financiación: Canadian Breast Cancer Foundation (Ontario Chapter)

Resultados

Protocolo:

Revisión de historias clínicas.

Cirugía inicial: mastectomía unilateral o bilateral. En algunas mujeres la mastectomía bilateral fue la cirugía inicial (44), y en otras, la mastectomía de la mama contralateral se realizó en una segunda cirugía posterior a la mastectomía unilateral inicial (137).

EFICACIA

	MPC	Unilateral
N	181*	209
Casos cáncer contralateral (%)	1 (0.6)	70 (33.5)
Muertes por cáncer mama (%)	16 (8.9)	61 (29.2)
BRCA 1	103 (57.5)	123 (60)
BRCA 2	76 (42.5)	82 (40)
HR (IC 95%) 10-20 años Multivariable (ajustado)		0.20 (0.05-0.89) p=0.03
HR (IC 95%) 0-20 años Multivariable (ajustado)		0.52 (0.28-0.93) p=0.03

Nota*: 44 mujeres se sometieron a mastectomía bilateral como cirugía inicial (11.3%) y 346 (88.7%) a mastectomía unilateral. De las mujeres sometidas a mastectomía unilateral, 137 se sometieron posteriormente a una mastectomía contralateral.

A los 20 años, la **tasa de supervivencia** de las mujeres sometidas a mastectomía de la mama contralateral fue del **88%** (IC 95% 83-93), frente al **66%** (IC 95% 59-73) de las mujeres sometidas a mastectomía unilateral.

En un análisis multivariable (controlado por edad al diagnóstico, año del diagnóstico, tratamiento y otras características pronosticas como tipo de mutación, uso de tamoxifeno, radioterapia, quimioterapia, ooforectomía, etc) la mastectomía contralateral se asoció con una **reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama del 48%** [HR: 0.52 (IC 95%: 0.29-0.93, p=0.03)].

La mayoría de las mastectomías contralaterales (94%) se realizaron en los 10 primeros años del seguimiento. De las 20 mujeres que estaban vivas a los 10 primeros años, pero que fallecieron por cáncer de mama en la segunda década del seguimiento, sólo 2 (10%) habían tenido mastectomía contralateral, comparado con el 43% (108/251) de las mujeres que tuvieron un seguimiento de al menos 10 años y estaban vivas al final del seguimiento (p=0.005).

Tras el diagnóstico de un cáncer en la mama contralateral, el riesgo de mortalidad se duplicó [HR 2.17 (IC 95%: 1.26-3.75, p=0.005)]. De las 231 mujeres que tuvieron un seguimiento mínimo de 10 años y estaban vivas al final del seguimiento, 61 (26%) desarrollaron un segundo tumor primario (13 ipsilateral, 50 contralateral). De las 20 mujeres que fallecieron en la segunda década, 11 (55%) desarrollaron un segundo tumor primario (3 ipsilateral, 9 contralateral).

En base a estos resultados predican que, de cada 100 mujeres tratadas con mastectomía de la mama contralateral, 87 estarán vivas a los 20 años, comparado con 66 mujeres de cada 100 tratadas con mastectomía unilateral.

SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS

No aporta datos

Conclusiones autores

Los autores concluyen que las mujeres portadoras de mutación en BRCA tratadas con mastectomía bilateral prestan menor probabilidad de fallecer por cáncer de mama que las mujeres tratadas con mastectomía unilateral.

Sugieren como primera opción de tratamiento en mujeres con estado temprano de cáncer de mama y portadoras de una mutación en BRCA 1/2 la mastectomía profiláctica bilateral. Indican que la mortalidad

especifica por cáncer de mama en las mujeres sometidas a una mastectomía unilateral es del 31%. A 20 años, las mujeres sometidas a mastectomía contralateral presentan una reducción del riesgo de muerte del 48% comparado con la mastectomía unilateral. Además, este beneficio en la mortalidad es más aparente en la segunda década del seguimiento tras el diagnóstico inicial del cáncer de mama.

Debido al pequeño número de eventos, los autores recomiendan mayor investigación para confirmar sus hallazgos.

Estudio	Resultados	Conclusiones autores																																	
<p>Cita: Heemskerk-Gerritsen et al. (2015)</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia de la MPC en la supervivencia global de las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama primario vinculado a BRCA1/2.</p> <p>Diseño: estudio cohorte prospectivo.</p> <p>Período de realización: 1980-2011.</p> <p>Ámbito: Multicéntrico (12 centros, <i>Holanda</i>).</p> <p>Participantes: N=583 mujeres portadoras de mutación BRCA con cáncer de mama primario.</p>	<p>Definiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer contralateral: presencia de un cáncer de mama invasivo o carcinoma ductal <i>in situ</i> (DCIS) en la mama contralateral, detectado por lo menos 3 meses después del diagnóstico del cáncer primario. - Supervivencia global (persona-año): definido como el tiempo desde la inclusión en el estudio hasta la muerte por cualquier causa. La fecha de inclusión en el estudio se definió como la fecha del diagnóstico del tumor de mama primario o la del diagnóstico de ADN, la que se produjera en primer lugar. <p>Tratamiento tumor primario:</p> <table border="1" data-bbox="12 364 126 546"> <thead> <tr> <th></th> <th>MPC</th> <th>VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cirugía conservadora* (%)</td> <td>79 (35)</td> <td>142 (52)</td> </tr> <tr> <td>Mastectomía (%)</td> <td>144 (65)</td> <td>131 (48)</td> </tr> <tr> <td>Radioterapia* (%)</td> <td>106 (48)</td> <td>207 (67)</td> </tr> <tr> <td>Quimioterapia* (%)</td> <td>157 (66)</td> <td>174 (51)</td> </tr> <tr> <td>Terapia endocrina (%)</td> <td>46 (19)</td> <td>57 (17)</td> </tr> <tr> <td>Ooforectomía bilateral* (%)</td> <td>193 (80)</td> <td>234 (69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Diferencia significativa (p<0.001)</p> <p>EFICACIA</p> <table border="1" data-bbox="12 364 126 546"> <thead> <tr> <th></th> <th>MPC</th> <th>VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Casos cáncer contralateral* (%)</td> <td>4 (2)</td> <td>64 (19)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad general* (%)</td> <td>19 (8)</td> <td>65 (19)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad específica (%)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Diferencia significativa (p<0.001)</p> <p>Incidencia:</p> <p>En el grupo MPC se detectaron 4 tumores vs 64 del grupo cribado. Muchos tumores presentaron un estado favorable: 87% Tis/T1 y al 79% N-, pero el 73% fue triple negativo. El cáncer contralateral se diagnosticó en el 13% de los pacientes BRCA1 y en el 8% de los BRCA2 (p=0.122).</p> <p>Mortalidad:</p> <p>El 24% (16) de las pacientes con cáncer contralateral fallecieron durante el seguimiento (5.2 años tras el diagnóstico del cáncer contralateral) y todas pertenecían al grupo de cribado.</p> <p>Mortalidad grupo MPC: 9.6/1000 per/año</p> <p>Mortalidad grupo Cribado: 21.6/1000 per/año</p> <p>HR: 0.49, IC95% (0.29-0.82) ajustado por ooforectomía</p> <p>Supervivencia Global:</p> <p>Las curvas de supervivencia indican mayor supervivencia a 15 años en el grupo MPC comparado con el de cribado: 86% vs 74%.</p> <p>Se observó especialmente un beneficio en los siguientes subgrupos: mujeres jóvenes (<40 años), pacientes con tumores de grado 1/2 y/o triple negativo, y pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante.</p> <p>SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS</p> <p>No aporta datos</p>		MPC	VI	Cirugía conservadora* (%)	79 (35)	142 (52)	Mastectomía (%)	144 (65)	131 (48)	Radioterapia* (%)	106 (48)	207 (67)	Quimioterapia* (%)	157 (66)	174 (51)	Terapia endocrina (%)	46 (19)	57 (17)	Ooforectomía bilateral* (%)	193 (80)	234 (69)		MPC	VI	Casos cáncer contralateral* (%)	4 (2)	64 (19)	Mortalidad general* (%)	19 (8)	65 (19)	Mortalidad específica (%)	-	-	<p>Los autores concluyen que la MPC mejora la supervivencia global en pacientes portadoras de una mutación en BRCA1/2 con historia previa de cáncer de mama primario. Además, confirman que la MPC reduce de manera importante la incidencia de cáncer contralateral.</p> <p>Indican que la extirpación de la mama no afectada mejoraría la supervivencia de las portadoras BRCA1/2 con historia previa de cáncer de mama, especialmente en mujeres jóvenes (<40 años).</p> <p>Indican la necesidad de realizar estudios para desarrollar un modelo basado en la edad al diagnóstico y características del tumor y del tratamiento que ayuden a predecir el beneficio en la supervivencia en subgrupos de pacientes, para mejorar el consejo genético personalizado y el proceso de toma de decisión.</p>
	MPC	VI																																	
Cirugía conservadora* (%)	79 (35)	142 (52)																																	
Mastectomía (%)	144 (65)	131 (48)																																	
Radioterapia* (%)	106 (48)	207 (67)																																	
Quimioterapia* (%)	157 (66)	174 (51)																																	
Terapia endocrina (%)	46 (19)	57 (17)																																	
Ooforectomía bilateral* (%)	193 (80)	234 (69)																																	
	MPC	VI																																	
Casos cáncer contralateral* (%)	4 (2)	64 (19)																																	
Mortalidad general* (%)	19 (8)	65 (19)																																	
Mortalidad específica (%)	-	-																																	
<p>Características pacientes</p> <table border="1" data-bbox="12 728 126 910"> <thead> <tr> <th></th> <th>MPC</th> <th>VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (cirugía inicial)</td> <td>242 (42%)</td> <td>341 (58%)</td> </tr> <tr> <td>Edad media diagnóstico tumor 1^o (años)*</td> <td>38</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Edad media inclusión estudio (años)*</td> <td>41</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA 1</td> <td>153 (60)</td> <td>234 (69)</td> </tr> <tr> <td>Mutación BRCA 2</td> <td>49 (20)</td> <td>80 (23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Estadio</p> <table border="1" data-bbox="12 728 126 910"> <tbody> <tr> <td>DOIS:11</td> <td>DOIS:18</td> </tr> <tr> <td>T1: 132</td> <td>T1: 163</td> </tr> <tr> <td>T2: 83</td> <td>T2: 126</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ooforectomía</p> <table border="1" data-bbox="12 728 126 910"> <tbody> <tr> <td>193 (80)</td> <td>234 (69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguimiento medio tras el diagnóstico tumor 1^o (años)*</p> <table border="1" data-bbox="12 728 126 910"> <tbody> <tr> <td>11.4</td> <td>11.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguimiento medio (años)*</p> <table border="1" data-bbox="12 728 126 910"> <tbody> <tr> <td>9.6</td> <td>7.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Diferencia significativa (p<0.001)</p> <p>Criterios de inclusión: mujeres sin historia de cáncer de mama u ovario bilateral, sin evidencia de metástasis a distancia y con al menos una mama no afectada de cáncer <i>in situ</i>.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con ausencia de datos sobre la fecha del diagnóstico del cáncer, del resultado del test de ADN, de la cirugía de reducción de riego o de la muerte.</p> <p>Pérdidas seguimiento: -</p> <p>Declaración conflicto de interés: no indica.</p> <p>Financiación: Beca <i>Dutch Pink Ribbon Foundation</i> and <i>Dutch A Sister's Hope Inc.</i>, <i>Dutch Cancer Society</i>, <i>Netherlands Organization of Scientific Research</i>, <i>Pink Ribbon</i>, <i>BBMRI</i>.</p>		MPC	VI	N (cirugía inicial)	242 (42%)	341 (58%)	Edad media diagnóstico tumor 1 ^o (años)*	38	42	Edad media inclusión estudio (años)*	41	47	Mutación BRCA 1	153 (60)	234 (69)	Mutación BRCA 2	49 (20)	80 (23)	DOIS:11	DOIS:18	T1: 132	T1: 163	T2: 83	T2: 126	193 (80)	234 (69)	11.4	11.3	9.6	7.4	<p>Fuente: elaboración propia.</p>				
	MPC	VI																																	
N (cirugía inicial)	242 (42%)	341 (58%)																																	
Edad media diagnóstico tumor 1 ^o (años)*	38	42																																	
Edad media inclusión estudio (años)*	41	47																																	
Mutación BRCA 1	153 (60)	234 (69)																																	
Mutación BRCA 2	49 (20)	80 (23)																																	
DOIS:11	DOIS:18																																		
T1: 132	T1: 163																																		
T2: 83	T2: 126																																		
193 (80)	234 (69)																																		
11.4	11.3																																		
9.6	7.4																																		

Tablas de evidencia: estudios sobre calidad de vida y otras variables psicosociales

Autor (año)	Glasse (2016)
Tipo de estudio	Revisión sistemática
Objetivo	Evaluar el impacto psicosocial en mujeres de alto riesgo que optan por la mastectomía bilateral profiláctica.
Búsqueda bibliográfica	Se realizó sin límite temporal hasta julio de 2015 en las siguientes bases de datos: PsychInfo, PubMed, and ProQuest, utilizando una combinación de las siguientes palabras clave: "bilateral prophylactic mastectomy", "preventative mastectomy", "prophylactic surgery", and "risk-reducing mastectomy" con "psychosocial", "psychological" and "body image".
Diseño (criterios de inclusión/exclusión)	Estudios originales publicados en revistas revisadas por pares, en inglés, texto completo disponible, participantes con fuerte historia familiar y contemplen variables psicológicas y psicosociales.
Población	Mujeres de alto riesgo de cáncer de mama
Análisis	Análisis descriptivo
Variables	Bienestar psicológico, ansiedad y preocupación por el cáncer; sexualidad e imagen corporal.
Duración del seguimiento	Variable
Estudios y participantes	35 estudios, incluye estudios cuantitativos (prospectivos y retrospectivos) y cualitativos. Las participantes son mujeres de alto riesgo, solo en 8 estudios las muestras son mujeres con mutaciones BRCA1/2 y aportan datos sobre la mastectomía profiláctica.
Principales resultados y conclusiones de los autores	Existen diferentes variables asociadas a la mastectomía profiláctica, algunas de ellas de forma positiva (ansiedad) y negativas (impacto en la imagen corporal y sexualidad). Las mujeres demandan más información sobre la mastectomía bilateral profiláctica, en especial sobre los efectos de la cirugía y el impacto de la misma en el bienestar psicológico. Existe ausencia de evidencia sobre las vivencias y experiencias de las mujeres más jóvenes que optan por la BPM, sin embargo debido a las necesidades de este grupo de edad y al incremento de las tasas entre la población más joven, se recomienda investigación futura en este área en particular.

Autor (año)	Harmsen (2015)
Tipo de estudio	Revisión sistemática
Objetivo	Evaluar la calidad de vida en mujeres con mutación BRCA1/2 y analizar la influencia de las opciones terapéuticas de manejo del riesgo de cáncer
Búsqueda bibliográfica	PubMed y Cochrane database desde 1993 hasta 15 septiembre 2014. Palabras clave: BRCA, hereditary breast and ovarian cancer, CMOH, familial ovarian cancer, familial breast cancer, familyovarian cancer, family breast cancer and quality of life, QoL, health, depression, anxiety, emotional, social, psychosocial, psychological, distress, well being, anxiousness, cancer worry.
Diseño (criterios de inclusión/exclusión)	Incluyeron artículos en inglés y alemán, independientemente de su diseño. Se incluyeron estudios con al menos 5 pacientes en la muestra BRCA1/2, aquellos que permitieron la extracción de los datos de esta población. Los estudios con muestras mixtas de hombres y mujeres se excluyeron.
Población	Mujeres BRCA 1 y BRCA2
Análisis	Revisión sistemática
Variables	Calidad de vida, distrés psicológico (ansiedad, depresión y preocupación por el cáncer), imagen corporal, funcionamiento sexual. Todas las variables medidas con diferentes cuestionarios.
Duración del seguimiento	Programas de vigilancia intensiva: antes de la primera visita y entre 1 mes y 5-8 años después. Mastectomía de reducción de riesgo: en los estudios trasversales (n=3) se evaluaron las variables a los 42 y 52 meses tras la cirugía, en los prospectivos (n=4) la evaluación se hizo antes de la cirugía y tras 1 a 6-9 años.
Estudios y participantes	Programas de vigilancia intensiva: en total 5 estudios prospectivos (Rijnsburger 2004, van Dooren 2005, O'Neill 2009, Spiegel 2011, den Heijer 2013). Las muestras variaron entre 55 y 357 mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y ovario y el número de mujeres con mutaciones BRCA variaron de 17-55 mujeres. Solo 3 de los estudios se realizaron con una muestra de mujeres no afectadas, en el resto de los estudios entre 3-58% tenían historia personal de cáncer de mama u ovario. Mastectomía profiláctica: en total 3 estudios trasversales y 4 prospectivos (Brandberg 2004, Metcalfe 2004, Metcalfe 2005, Brandberg 2008, Isern 2008, den Heijer 2012, Gopie 2013). El número de mujeres con mutaciones BRCA de 13-50 en las muestras, que variaron entre 36-90. En 4 de los estudios las muestra eran mujeres no afectadas, mientras que en dos el 36% y 51% tenían historia personal de cáncer de mama.
Principales resultados y conclusiones de los autores	La mastectomía profiláctica y los programas de cribado (visitas o rellamadas tras resultados anormales) no parecen afectar globalmente a la calidad de vida. Los niveles de distrés, ansiedad y preocupación por el cáncer parecen disminuir con el tiempo y las mujeres que han optado por la mastectomía se muestran altamente satisfechas con la decisión. Tras la mastectomía la percepción de la imagen corporal podría verse reducida. El funcionamiento sexual general parece comparable al de la población general, aunque se encontró un descenso en el dominio placer.
Fuente: elaboración propia.	

Anexo E. Artículos excluidos

Cita	Causa de exclusión
Jacob JA. More Women With Breast Cancer Opt for Bilateral Mastectomy Despite Lack of Survival Benefit. <i>JAMA</i> . 2016 May 24-31;315(20):2154-6.	Narrativa
Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Feb 4;374(5):454-68.	Narrativa. No describe la metodología.
Hall MJ, Obeid EI, Schwartz SC, Mantia-Smaldone G, Forman AD, Daly MB. Genetic testing for hereditary cancer predisposition: BRCA1/2, Lynch syndrome, and beyond. <i>Gynecol Oncol</i> . 2016 Mar;140(3):565-74.	No responde a la pregunta de investigación (evalúa cáncer de ovario y ginecológicos).
Razdan SN, Patel V, Jewell S, MacCarthy CM. Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: a systematic review of patients reported outcomes. <i>Qual Life Res</i> . 2016;25(6):1409-21.	No indica el porcentaje de mujeres con mutación <i>BRCA</i> .
Zikan M. Gynecological care and prevention of gynecological malignancies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. <i>Klinicka Onkologie</i> . 2016;29 (Supplement 1):S22-S30.	Artículo en polaco.
Albornoz CR, Matros E, Lee CN, Hudis CA, Pusic AL, Elkin E, et al. Bilateral Mastectomy versus Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: The Role of Breast Reconstruction. <i>Plast Reconstr Surg</i> . 2015 Jun; 135 (6):1518-26. PubMed PMID: 26017588.	Población no genotipada.
Wuttke M, Phillips KA. Clinical management of women at high risk of breast cancer. <i>Curr Opin Obstet Gynecol</i> . 2015 Feb;27(1):6-13. PubMed PMID: 25502281.	Revisión Narrativa
Baars JE, Bleiker EM, van Riel E, Rodenhuis CC, Velthuisen ME, Schlich KJ, et al. Active approach for breast cancer genetic counseling during radiotherapy: long-term psychosocial and medical impact. <i>Clin Genet</i> . 2014 Jun; 85(6):524-31. PubMed PMID: 24372530.	No datos específicos en mujeres con mutación <i>BRCA</i> . Aporta datos globales de cirugía preventiva (mastectomía uni- o bilateral).
Eck DL, Perdakis G, Rawal B, Bagaria S, McLaughlin SA. Incremental risk associated with contralateral prophylactic mastectomy and the effect on adjuvant therapy. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2014 Oct;21(10):3297-303. PubMed PMID: 25047470.	Población no genotipada.
Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Surg</i> . 2014 Dec;260(6):1000-10. PubMed PMID: 24950272.	No datos específicos en mujeres con mutación <i>BRCA</i> .
Kruper L, Kauffmann RM, Smith DD, Nelson RA. Survival analysis of contralateral prophylactic mastectomy: A question of selection bias. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 2014;21 (11):3448-56. PubMed PMID: 2015735285.	Se desconoce el estado <i>BRCA</i> .
Nilsson MP, Hartman L, Kristofferson U, Johannsson OT, Borg A, Henriksson K, et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2014 Oct; 147(3):571-8. PubMed PMID: 25187270.	Aporta datos conjuntos para mastectomía de reducción de riesgo bilateral y contralateral.

Cita	Causa de exclusión
Printz C. Women with BRCA mutation have better survival rates after double mastectomy. <i>Cancer</i> . 2014 Jul 15;120 (14):2071.	Artículo de opinión.
Jin, J. Women with breast cancer who opt for contralateral prophylactic mastectomy may overestimate future risk. <i>JAMA</i> . 2013 Oct 16;310(15): 1548.	Artículo de opinión.
Miller ME, Czechura T, Martz B, Hall ME, Pesce C, Jaskowiak N, et al. Operative risks associated with contralateral prophylactic mastectomy: a single institution experience. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2013 Dec;20(13):4113-20. PubMed PMID: 23868655.	Población no genotipada.
Spurna Z, Drazan L, Foretova L, Dvorska L. [The effect of prophylactic mastectomy with reconstruction on quality of life in BRCA positive women]. <i>Klin Onkol</i> . 2012;25 Suppl: S74-7. PubMed PMID: 22920211.	Artículo en checo.
Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, Warner E, Heitjan DF, Ashby-Thompson M, et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2011 Feb; 125 (3):837-47. PubMed PMID: 20644999.	Población hipotética, simulación
Demetriades H. Breast cancer risk-reducing surgery and BRCA testing. <i>Gastric and Breast Cancer</i> . 2011 September;10 (4):238-40. PubMed PMID: 2011567574.	Narrativa.
Demetriades H. Breast cancer risk-reducing surgery and BRCA testing. <i>Gastric and Breast Cancer</i> . 2011 September;10 (4):238-40. PubMed PMID: 2011567574.	Narrativa.
Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2010;121(2):389-98.	Grupo comparador no adecuado
Merck B. Contralateral risk-reducing mastectomy in young women. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2010 Sep; 123 Suppl 1:29-32.	Narrativa.
Murphy RX, Jr., Adkinson JM, Namey T, Eid S, Bleznak A. Surgical and financial implications of genetic counseling and requests for concurrent prophylactic mastectomy. <i>Ann Plast Surg</i> . 2010 May;64(5):684-7. PubMed PMID: 20395792.	Diferente objetivo.
Vodermaier A, Esplen MJ, Maheu C. Can self-esteem, mastery and perceived stigma predict long-term adjustment in women carrying a BRCA1/2-mutation? Evidence from a multi-center study. <i>Fam Cancer</i> . 2010 Sep;9(3):305-11. PubMed PMID: 20140526.	No desglosa los datos del grupo sometido a mastectomía. Datos conjuntos de mastectomía bilateral y contralateral.
Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, Jurell G, Liljegren A, Lindblom A, et al. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Aug 20;26(24):3943-9. PubMed PMID: 18711183.	Población no genotipada.

Cita	Causa de exclusión
<p>Fatouros M, Baltoyiannis G, Roukos DH. The predominant role of surgery in the prevention and new trends in the surgical treatment of women with BRCA1/2 mutations. <i>Ann Surg Oncol</i>. 2008 Jan;15(1):21-33. PubMed PMID: 17940826.</p>	<p>Revisión narrativa</p>
<p>Anderson K, Jacobson JS, Heitjan DF, Zivin JG, Hershman D, Neugut AI, et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. <i>Ann Intern Med</i>. 2006;144(6):397-406. PubMed PMID: 16549852.</p>	<p>Actualizado en un estudio posterior.</p>
<p>Antill YC, Reynolds J, Young MA, Kirk JA, Tucker KM, Bogtstra TL, et al. Screening behavior in women at increased familial risk for breast cancer. <i>Familial Cancer</i>. 2006 November;5 (4):359-68. PubMed PMID: 2006616545.</p>	<p>No desglosa los datos de la población genotipada. No datos específicos en mujeres con mutación <i>BRCA</i>.</p>
<p>Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. <i>J Clin Oncol</i>. 2004 Jun 15;22(12):2328-35. PubMed PMID: 15197194.</p>	<p>No aporta datos específicos de mujeres con mutación <i>BRCA</i> confirmada.</p>
<p>Fuente: elaboración propia.</p>	

