

La cirugía profiláctica en pacientes de alto riesgo

*Carlos Vázquez Albaladejo **

Presidente de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria

1-FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno de mayor incidencia en las mujeres occidentales¹. Los programas de detección precoz, junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia en CM, que se sitúa por encima del 75% a los cinco años del diagnóstico.

Los factores de riesgo (FR) de CM se pueden clasificar según su origen en:

- Genéticos
- Hormonales
- Antecedente de enfermedades benignas de la mama que incrementan el riesgo de CM
- Factores de origen ambiental, dietético y de estilo de vida

Asimismo, los FR de CM se pueden subdividir en dos grupos según se pueda o no actuar sobre ellos. De este modo, son factores sobre los que no se puede interaccionar, la edad de la paciente y su raza, los antecedentes familiares y personales, la exposición a radiaciones ionizantes, factores genéticos y la historia menstrual y reproductiva de la mujer. Por el contrario, existen FR sobre los cuales se puede actuar como son la paridad, lactancia natural, dieta y control de peso, la terapia hormonal sustitutiva, el tratamiento con anticonceptivos, el ejercicio físico y el consumo de alcohol y tabaco.

El 80% de los CM se desarrollan en mujeres sin FR conocidos y se consideran esporádicos, en un 15-20% se encuentran antecedentes en la familia y se denomina cáncer de mama familiar, y en un 5-10% se deben a mutaciones en genes de herencia autosómica dominante, como el BRCA1 y BRCA2, y se habla de cáncer de mama

hereditario². Esto implica que el riesgo atribuible a los factores de riesgo conocidos es menor del 30%.

Los FR de origen fundamentalmente epidemiológicos: edad, raza, dieta (obesidad), historia hormonal (menarquia, nuliparidad, edad del primer embarazo, lactancia, menopausia y tratamientos hormonales anticonceptivos, terapéuticos, de infertilidad y sustitutivos) tienen escasa relevancia en el riesgo individual, justificando solo campañas de prevención de educación sanitaria como la recomendación de dieta pobre en grasas y proteínas animales, evitar la obesidad, el tabaco y el alcohol³. Sin embargo es de gran importancia la valoración de la asociación de FR individual por grupos de población, que determinan el riesgo relativo (RR), es decir, la tasa de incidencia a lo largo de la vida de un grupo expuesto a uno o varios FR comparada con un segundo grupo no expuesto a dichos factores.

Se han desarrollado diversos modelos matemáticos para estimar el RR de cada mujer. Los más utilizados son el modelo de Gail⁴ y el de Claus⁵. El primero se basa en la biografía hormonal y los antecedentes de biopsias de lesiones precancerosas, ha sido validado clínicamente⁶ y determina tanto la probabilidad de padecer esta enfermedad a 5 años como de por vida de una paciente dada. Este modelo fue tomado como base para decidir la inclusión de mujeres en estudios de quimioprevención.⁷

El modelo descrito por Claus se basa en los antecedentes familiares de cáncer de mama. Aunque ambos pueden subestimar a los portadores de mutaciones genéticas y sobreestimar a los no portadores, podrían ser útiles para calcular el riesgo en mujeres pertenecientes a grupos de riesgo moderado.

2-MEDIDAS DE PREVENCIÓN

La selección de las pacientes en función de los FR puede permitir la reducción de la incidencia CM con medidas de prevención primaria como la cirugía profiláctica, la quimioprevención y recomendaciones de cambios en el estilo de vida. Por otro lado

podemos disminuir la mortalidad por CM mediante medidas de prevención secundaria como el seguimiento más intenso, que conducirá a un diagnóstico precoz

3-CIRUGÍA DE PREVENCIÓN DE RIESGO

3.1-INDICACIONES

La cirugía profiláctica (CP) es una opción adecuada de prevención primaria para pacientes de alto riesgo⁸ y de riesgo moderado a alto.⁹

Se consideran pacientes de alto riesgo aquellas que tienen alguno de los siguientes factores¹⁰:

- Dos o más familiares de primer grado con CM
- Un antecedente familiar de primer grado y dos o más antecedentes familiares de segundo o tercer grado con CM.
- Un antecedente familiar de primer grado con CM antes de los 45 años y otro antecedente de CM.
- Un antecedente familiar de primer grado de CM y uno o más familiares con cáncer de ovario (CO).
- Dos antecedentes familiares de segundo o tercer grado de CM y uno o más con CO.
- Un antecedente familiar de segundo o tercer grado de CM y dos o más con CO.
- Tres o más antecedentes familiares de segundo o tercer grado de CM.
- Un antecedente de primer grado de CM bilateral.
- Presencia de mutación BRCA1, BRCA2.

Se consideran pacientes de moderado a alto riesgo y por tanto también candidatas a CP quienes tienen:

- Presencia de lesiones mamarias asociadas con un alto riesgo de CM como son:

- Hiperplasia ductal atípica
- Neoplasia lobulillar in situ
- Antecedente personal de CM.
- Eventualmente, cuando se dan algunos de los factores de riesgo antes citados y la paciente tiene un patrón mamográfico de alto riesgo (microcalcificaciones extensas...) que imposibilita una biopsia diagnóstica fiable.

3.2-TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DE CIRUGÍA PROFILÁCTICA

La mastectomía profiláctica consiste en la extirpación de la mayor parte del tejido glandular mamario. Desde el punto de vista quirúrgico se consideran tres las técnicas:

- Mastectomía simple: consiste en la extirpación de la mama incluyendo el complejo areola y pezón (CAP) . Esta técnica es la más radical y con ella se consigue reseca del 95-98% del tejido glandular.
- Mastectomía ahorradora de piel: La resección incluye el tejido glandular y el CAP pero ciñendo la incisión al mismo.
- Adenomastectomía o mastectomía subcutánea: Esta técnica extirpa el 90-95% del tejido glandular respetando el CAP.

Como puede observarse, en ningún caso se consigue la resección completa del tejido glandular mamario. Por eso autores como Stefanek et al.¹¹ Prefieren denominar a este conjunto de técnicas como cirugía de reducción de riesgo en lugar de CP.

Las mujeres que toman la decisión de someterse a una intervención quirúrgica profiláctica deben estar informadas del resultado estético final, la conservación de la sensibilidad mamaria y la morbilidad operatoria y postoperatoria. Por estas razones solamente una parte de ellas elige esta opción como medida de prevención primaria. Asimismo, la tasa de aceptación de la CP difiere ampliamente en los distintos países. La frecuencia más alta es la descrita en Holanda, donde un 54% de las mujeres elegibles han sido tratadas con una mastectomía profiláctica¹². En dos estudios iniciales de Estados Unidos^{13, 14} se registró una frecuencia de mastectomías

profilácticas muy inferior pero, a medida que se van incorporando las pruebas genéticas, las mujeres portadoras de mutaciones son más partidarias de la intervención¹⁵. En Canadá¹⁶, un 20% de pacientes portadoras de mutaciones BRCA1/2 optaron por someterse a CP. Julian-Renier et al¹⁷ realizaron una encuesta en mujeres que acudían a una clínica de genética para valorar su posición ante la cirugía profiláctica en Canadá, Reino Unido y Francia. Las mujeres de Canadá y del Reino Unido eran más favorables a la cirugía que las francesas.

La CP (incluyendo las tres técnicas mencionadas anteriormente) tiene un impacto psicológico y social y no están exentas de complicaciones. En algunas series el nivel de insatisfacción con el resultado estético tras la reconstrucción llega al 33%¹⁸. La cirugía de reconstrucción tras la CP (que en la mayoría de los casos se realiza con implantes protésicos), puede tener complicaciones inmediatas como infección, extrusión y rotura del implante, que lleven a nuevas intervenciones. Del mismo modo, un resultado estético insatisfactorio también conducirá, como en los casos anteriores, a reintervenciones quirúrgicas para resolverlo¹⁹.

4-NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA CIRUGÍA PROFILÁCTICA

La adenomastectomía (ADM) ya fue estudiada como técnica preventiva en pacientes de riesgo de CM. En 1989 Pennisi y Capozzi²⁰ publicaron los resultados en 1500 pacientes, pero los criterios de selección fueron poco homogéneos y el seguimiento incompleto. De las 1007 pacientes controladas, solamente 6 (0,4%) desarrollaron CM.

En 1999, el grupo de la Clínica Mayo²¹ publicó los resultados de un estudio retrospectivo de mastectomía profiláctica (MP) en 639 mujeres: 214 de alto riesgo y

425 de moderado riesgo (determinado por antecedentes familiares de CM). Con una mediana de seguimiento de 14 años, se detectaron solo 7 CM en las pacientes intervenidas (4 CM en el grupo de moderado riesgo y 3 en el de alto riesgo), concluyendo que con la MP se consigue una reducción en la incidencia del CM del 90% en mujeres de alto riesgo y del 89,5% en mujeres con riesgo moderado.

En un segundo estudio, el mismo grupo de autores²² realizó el test genético a 176 del grupo de 214 mujeres de alto riesgo, identificando 26 mutaciones BRCA1 o BRCA2. Con una mediana de seguimiento de 13,4 años ninguna de ellas desarrolló CM. De las tres mujeres que fueron diagnosticadas de CM tras cirugía profiláctica en el grupo de alto riesgo, 2 fueron negativas en el test del BRCA y en una el resultado es desconocido. La reducción del riesgo de CM para este grupo fue del 89,5-100%.

Meijers-Heijboer et al²³ publicaron en 2001 los resultados de un estudio prospectivo de cohorte que incluyó 139 mujeres portadoras de mutaciones BRCA1-2: 76 sometidas a mastectomía simple profiláctica y 63 a control clínico-radiológico. Con una media de seguimiento de $2,9 \pm 1,4$ años no se observó ningún caso de CM en el grupo de cirugía, mientras que se diagnosticaron 8 casos en el grupo de seguimiento, concluyendo que la MP reduce el riesgo del CM.

Rebbeck et al.²⁴ analizaron los resultados de un estudio prospectivo de casos-control que incluyó a 483 mujeres portadoras de mutaciones BRCA1-2 (105 mujeres sometidas a cirugía profiláctica y 378 en el grupo de control). Con una media de seguimiento de 6,4 años, se diagnosticaron 3 CM en el grupo de cirugía y 184 CM en el grupo control. La reducción del riesgo del CM fue del 90%.

Los estudios observacionales mencionados han demostrado una eficaz reducción en la incidencia del CM en las mujeres sometidas a MP por factores de moderado y alto riesgo. Pero no existe ningún estudio prospectivo aleatorizado que proporcione nivel de evidencia I. Por otro lado, en ninguno de los trabajos se evaluó la mortalidad global por todas las causas de los grupos sometidos a CP vs los grupos control. También debe tenerse en cuenta que, muchas de las mujeres de alto riesgo (portadoras de mutaciones BRCA1/2) que fueron sometidas a mastectomía profiláctica bilateral, podrían no haber muerto por CM aún sin CP²⁵.

Dos estudios entre mujeres con antecedentes de CM unilateral muestran una disminución de la incidencia de CM con CP en la mama sana^{26, 27}. Pero el único trabajo que analiza la mortalidad específica en pacientes diagnosticadas de CM y sometidas a CP de la mama sana fue publicado en 2005 por Lisa Herrinton et al²⁸. Es un estudio retrospectivo de cohorte e incluye a 47.276 mujeres diagnosticadas de CM de las cuales 908 habían sido sometidas a cirugía profiláctica y 46.368 a seguimiento. En el grupo tratado murieron por CM 74 (8,1%) mientras que en grupo de seguimiento murieron 5437 pacientes (11,7%). La cirugía profiláctica de segunda mama disminuye la mortalidad específica por CM.

En conclusión, son necesarios más estudios a ser posible prospectivos y aleatorizados y con un seguimiento suficiente a fin de lograr mejores estimaciones en la reducción de la mortalidad.

Las mujeres deben entender que la CP debe ser considerada solo en aquellas personas que corren un alto riesgo de padecer la enfermedad. Es necesaria una información detallada de las distintas medidas de prevención primaria y secundaria y de la morbilidad de los procedimientos mediante consentimiento informado para la toma de una decisión.

5-ADENOMASTECTOMÍA.

La adenomastectomía o mastectomía subcutánea es una opción válida de cirugía de prevención de riesgo y con un resultado estético más satisfactorio que la mastectomía simple o total y la mastectomía ahorradora de piel. Con esta técnica se consigue respetar el complejo areola-pezón, sin disminuir su eficacia como técnica de prevención.

El carcinoma ductal y lobulillar se origina en la porción terminal de la unidad tubulo-lobulillar (UTL). Un estudio reciente publicado por Stolier y Wang²⁹, analiza la presencia de UTL en 32 pezones de 22 pacientes sometidas a nipple sparing mastectomy para ver la presencia de UTL. No hallaron UTL en 29 casos y solo se encontró una UTL en un caso y tres en dos casos. La escasa frecuencia de UTL en el

pezón puede permitir la utilización de técnicas quirúrgicas que lo respeten, como la adenomastectomía, sin detrimento en su eficacia como cirugía de prevención de riesgo.

En una serie personal con la adenomastectomía (ADM) como técnica de reducción de riesgo desde noviembre de 1982 y, hasta mayo de 2007, realizamos ADM con criterio profiláctico a 68 mujeres. La edad media fue de $44,28 \pm 6,16$ años. La mayoría de las pacientes (53%) habían sido tratadas inicialmente por CM y fueron intervenidas (ADM) de la segunda mama; el 16% tenía antecedentes familiares de CM; 10,3% biopsias previas con resultado de hiperplasia ductal (HDA) o lobulillar atípica (HLA) o carcinoma lobulillar in situ (CLIS); 1,5% eran portadora de mutación BRCA1 y en un 19,2% por otras causas (biopsias múltiples por microcalcificaciones, patrón mamográfico de difícil control y cancerofobia.).

El estudio histopatológico de las piezas de la ADM fue en el 75% benigno, 8,8% CLIS, 5,9% HDA, 4,4% HLA y se diagnosticaron 4 (5,9%) carcinomas ductales in situ (CDIS) como hallazgo casual.

Con una mediana de seguimiento de 83,3 meses (máximo 283,97 mínimo 1,73), no se ha detectó ningún caso de CM en la serie.

Consideramos esta técnica puede ser mejor aceptada desde el punto de vista estético que la mastectomía simple y la mastectomía ahorradora de piel en las que se extirpa por completo el CAP, aunque en algunas series existen discrepancias sobre este punto.

6-BIBLIOGRAFIA

¹ Boyle P, Ferlay J. Cancer incidente and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16 (3): 481-488

² Lynch HT., Harris RE, Organ CH Jr, Lynch JF Management of familial breast cancer. II. Case reports, pedigrees, genetic counseling, and team concep. *Arch Surg.* 1978 Sep; 113 (9): 1061-7.

³ Hirayama T: Epidemiology of breast cancer with special reference to the role of diet. *Prev. Med.* 1978; 7:173-195.

- ⁴ Gail MH, Brinton MA, Bihar DP, et al: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81:1879 – 1886.
- ⁵ Claus EB, Risch N, Thomson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 232-242.
- ⁶ Rockhill B et al. Validation of the Gail et al model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 35866.
- ⁷ Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and boweln projet P-1 study. *J Nalt Cancer Inst* 1998; 90 (18): 1371-88.
- ⁸ American Cancer Society (ACS). Cancer Facts and Figures 2007. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf> . Accessed January 17, 2007.
- ⁹ American Cancer Society (ACS). 2006. Overview: Can Breast Cancer Be Prevented? Available http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_2X_Can_breast_cancer_be_prevented_5.asp?siteare_a=1
- ¹⁰ Empire bluecross blueshield. Medical policy. Subject: Prophylactic mastectomy. Policy: SURG 00063. Current effective date: 18/5/2007. Last review date: 8/3/2007.
- ¹¹ Stefanek, M., Hartmann, L., and Nelson, W.. Risk-reduction mastectomy: clinical issues and research needs. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(17):1297-306.
- ¹² Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Seynaeve C. et al One-year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2 emotional impact of the test outcome and decision on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 97-112
- ¹³ Lerman C, Hughes C, Croyle RT Main D, Durham C, Snyder C. et al Prophylactic surgery decision and surveillance practices one year following BRCA1/2 testing. *Prev Med* 2000; 31: 75-80

- ¹⁴ Botkin JR, Smith KR, Croyle RT, Baty BJ, Wylie JE, Dutson D et al. Genetic testing for a BRCA1 mutation: prophylactic surgery and screening behaviour in women 2 years post testing. *Am J Med Genet* 2003; 118A: 201-09
- ¹⁵ Uyei A, Peterson SK, Erlichman J, Broglia K, Yekell S, Schmeler K et al. Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent BRCA1 and BRCA2 testing: a single-institution study. *Cancer*. 2006; 15;107(12):2745-51.
- ¹⁶ Metcalfe KA, Liede A, Hoodfar E, Scott A, Foulkes WD, Narod SA. An evaluation of needs of female BRCA1 and BRCA2 carriers undergoing genetic counselling. *J Med Genet* 2000; 37: 866-74
- ¹⁷ Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, Eisinger FA, Foulkes WD, Kerr B, Women`s attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French and Canadian women. *Cancer* 2001; 92: 959-68
- ¹⁸ Frost MH, Slezak JM, Tran MV, Williams CI, Jonson JL, Woods JE et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance *J Clin Oncol* 2005; 23: 7849-56
- ¹⁹ Gabriel S, Woods J, O`Fallon M, Bread M, Kurland L, Melton L. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med* 1997;336 (10): 677-82
- ²⁰ Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast Surg*. 1989 Winter;13(1):15-21.
- ²¹ Hartman LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Eng J Med* 1999; 340: 77-84
- ²² Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *JNCI* 2001; 93 (21): 1633-37

- ²³ Meijers-Hejboer H, Van Geel B, Van Putten WLJ, Henzel-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.)
- ²⁴ Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, Vant Verr L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : the PROSE study group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1055-62
- ²⁵ Lostumbo L, Carbine N, Wallance J, Ezzo J. Mastectomia profiláctica para la prevención del cáncer de mama (revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, número 2, 2007. <http://www.update-software.com>
- ²⁶ Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 439-445
- ²⁷ Mac Donell SK, Schaid DJ, Myers JL. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and familiar history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3938-43.
- ²⁸ Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network projet. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4275-86.
- ²⁹ Stoler AJ, Wang J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy: terminal duct lobular units in the nipple. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):438-42.