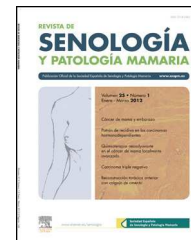




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



EDITORIAL

Mastectomía bilateral en cáncer de mama unilateral



Bilateral mastectomy in unilateral breast cancer

Se ha observado una tendencia en los últimos años a un incremento de la mastectomía profiláctica contralateral (MPC) en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama unilateral^{1,2}, argumentada como cirugía reductora de riesgo y de prevención del desarrollo futuro de cáncer de mama en la mama sana o cáncer de mama metacrónico contralateral (CMMC). Aunque pueden considerarse otras opciones, la indicación de MPC es poco discutida en pacientes diagnosticados de cáncer de mama y portadoras de alteraciones genéticas de alto riesgo de cáncer de mama, como mutaciones BRCA1/BRCA2, en las que se evidencia un riesgo de CMMC del 17% a 5 años, del 30% a 10 años³ y del 47% a 25 años⁴, con un incremento acumulativo de riesgo de un 3% anual³. La mastectomía profiláctica bilateral en portadoras BRCA1/BRCA2 consigue una reducción de riesgo de cáncer de mama de 90-95%^{5,6}. Aunque no esté claramente demostrado su impacto sobre la supervivencia a corto plazo⁵, estudios recientes han mostrado una mejor supervivencia a largo plazo, observada a 20 años⁷.

En contra de lo que sería esperable, el incremento de la realización de MPC no resulta mayormente explicable por un aumento de la identificación de mutaciones de alto riesgo. En el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York sólo un 13% de las MPC se efectuaron en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2⁸. Se ha relacionado la mayor utilización de la RM con el incremento de la MPC⁹. La mama de seguimiento difícil, de alta densidad y con identificación de alteraciones que determinan la necesidad de estudios biópsico puede favorecer la indicación, no solo por el aumento moderado reconocido inherente a este factor sino también por la ansiedad generada en las pacientes. La mama de difícil seguimiento es considerada como una de las indicaciones potenciales de la MPC por la Sociedad de Cirugía Oncológica de Estados Unidos¹⁰. La influencia mediática de casos de mujeres famosas sometidas al procedimiento contribuye a esta tendencia, independientemente de que probablemente la indicación de la intervención estuviese justificada en relación al riesgo individual de estas mujeres. La mayor generalización de la reconstrucción inmediata y los avances de la cirugía reconstructiva, como el descrito

en uno de los artículos publicados en el presente número de esta Revista¹¹, también han contribuido al incremento de la MPC¹².

La indicación de la MPC es más discutible en cáncer de mama unilateral de mujeres no portadoras de mutaciones de riesgo. Las motivaciones de estas pacientes son una reducción de riesgo de cáncer de mama contralateral, una mayor supervivencia o la tranquilidad de no tener que volverse a enfrentar en el futuro con un nuevo diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama.

El riesgo de desarrollo de CMMC es probablemente sobreestimado por estas pacientes. Un meta-análisis efectuado por investigadores españoles ha calculado un riesgo acumulado de sólo un 3% a 5 años y de 5% a los 10 años en mujeres no portadoras BRCA1/BRCA2, mientras que en las portadoras se estimó en un 14% a 5 años y en un 22% a los 10 años¹³. De forma paradójica, mientras existe una tendencia al incremento de la MPC se ha observado un descenso en la incidencia de CMMC¹⁴, hecho que se atribuye al tratamiento hormonal en pacientes con receptores de estrógenos (RE) positivos. En estas enfermas la aparición de CMMC a 15 años se reduce de un 9,8% a 6,5%¹⁵. El efecto reductor de riesgo de CMMC también se ha observado con inhibidores de aromatasa¹⁶, con quimioterapia, sobre todo en mujeres jóvenes de menos de 50 años¹⁷ y, aunque con una experiencia aun preliminar, con trastuzumab en tumores HER2 positivos¹⁸.

La actualización de 2010 de la revisión Cochrane sobre MPC concluye que no hay evidencia de un beneficio de supervivencia asociado a la MPC¹⁹. Un estudio reciente, aplicando un modelo estadístico de estimación de supervivencia sobre datos procedentes de registros epidemiológicos norteamericanos, ha sobreestimado el beneficio absoluto de supervivencia a 20 años obtenido por la MPC como inferior al 1%²⁰. La mejoría de la supervivencia asociada a la MPC en algunos estudios observacionales se ha relacionado con un sesgo de selección, sugerido por mayor supervivencia global y menor mortalidad por causas ajenas al cáncer de mama en las mujeres sometidas a MPC^{21,22}. El hecho de que la mayoría de segundas neoplasias se diagnostican en fases precoces de

la enfermedad²³ contribuye a la pobre influencia obtenida por la MPC. El impacto de la MPC en la supervivencia puede ser aún menor o inexistente en el futuro como consecuencia de la mayor supervivencia y reducción de riesgo de CMMC asociadas a la terapéutica complementaria.

La MPC se acostumbra a ofrecer en pacientes portadoras de mutaciones de alto riesgo como una posible opción más que como una indicación de tratamiento, pero no parece razonable ofrecer esta opción a mujeres no portadoras, considerando la limitada reducción de riesgo de CMMC y la ausencia de efecto demostrado sobre la supervivencia. Cuando las enfermas reclaman el procedimiento, como es el caso de dos pacientes asistidas este año en nuestra Unidad de Patología Mamaria, se debe desmotivar a estas pacientes sobre sus expectativas de mayor supervivencia y de sobreestimación del riesgo de CMPC. Se debe efectuar una valoración individual del riesgo y circunstancias personales y discutir con ellas los beneficios y desventajas potenciales del procedimiento. Factores a considerar son la edad, los RE y el estadio del tumor diagnosticado, la existencia de antecedentes familiares y de diagnósticos histológicos de riesgo, especialmente el carcinoma lobulillar in situ. Las mujeres jóvenes con RE negativos presentan mayor riesgo de CMMC y podría valorarse un mayor beneficio. En las de mayor edad ha de considerarse la esperanza de vida, teniendo en cuenta que los mayores niveles de riesgo de CMMC se alcanzan a largo plazo. La MPC no resulta coherente en cáncer de mama no diagnosticado en estadios precoces de la enfermedad, cuando el riesgo de recaída local y sistémica supera ampliamente el de CMMC. Se ha de explicar adecuadamente en que consiste la reconstrucción mamaria y los resultados que puede ofrecer, sin fomentar expectativas poco realistas, así como del incremento de complicaciones relacionadas con el procedimiento de reconstrucción bilateral respecto al unilateral²⁴. Cuando existen antecedentes familiares, sobre todo más de un precedente de primer grado, la decisión se debe adoptar después de la evaluación lo más precisa posible el riesgo familiar y genético, preferentemente por unidades clínicas especializadas, y efectuar las pruebas de identificación de mutaciones de riesgo cuando se cumplan los criterios para su realización. Nuestras pacientes afirmaban que su principal motivación era evitar el impacto emocional del riesgo, sobrevalorado por ellas, de CMMC. Se ha de proporcionar un soporte psicológico adecuado que ayude a estas enfermas a encontrar mecanismos de superación del temor al CMMC. La información, valoración y toma de decisiones con las pacientes se debe abordar desde un enfoque multidisciplinario: unidad de patología mamaria, oncología, cirugía plástica, psicooncología y una unidad especializada de valoración de riesgo oncológico.

No obstante, no podemos negar el hecho que el diagnóstico de un cáncer de mama es un evento que determina una mayor predisposición de aparición de una segunda neoplasia de mama en el futuro con una incidencia registrada a 5, 10, 15 y 20 años de 3%, 6.1%, 9.1% y 12%²⁵, respectivamente, correspondiente a un incremento anual de riesgo del 0.6%. El riesgo global de la población femenina sin antecedente de cáncer de mama a 10 años es de 1.45%, 2.31%, 3.49% y 3.84% en las décadas de los 40, 50, 60 y 70 años de edad respectivamente²⁶. Es decir una mujer duplica aproximadamente el riesgo a 10 años de CMMC tras el diagnóstico de cáncer de mama. El riesgo es más discreto en mujeres

con RE positivos, como consecuencia del tratamiento complementario con hormonoterapia¹⁵. El diagnóstico de cáncer de mama se encuentra entre los factores de riesgo que guías clínicas como la de la Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) admite como indicación de adopción de medidas reductoras de riesgo^{27,28}, entre las que se encuentra también la mastectomía profiláctica. Como opción solicitada por enfermas adecuadamente informadas más que sugerida por los equipos asistenciales, después de una exhaustiva valoración individual, es difícil negar el procedimiento en casos seleccionados. El perfil con una mayor justificación corresponde al de mujeres jóvenes, RE negativos, con diagnóstico de cáncer de mama en estadio precoz, con antecedentes familiares de cáncer de mama y modelos de predicción con riesgo elevado, con mamas de densidad heterogénea de difícil seguimiento con necesidad de estudios biopsicos, diagnósticos histológicos de lesiones premalignas o marcadores histológicos de riesgo, psico-emocionalmente estables y dispuestas a sacrificar parte de la imagen corporal en aras de evitar un riesgo moderado de CMMC por encima de una mejoría cuestionable de la supervivencia a largo plazo.

Bibliografía

1. Yao K, Stewart AK, Winchester DJ. Trends in Contralateral Prophylactic Mastectomy for Unilateral Cancer: A Report From the National Cancer Data Base, 1998-2007. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(10):2554-62.
2. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide Trends in Mastectomy for Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Surgery American Medical Association (AMA)*. 2015;150(1):9.
3. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2328-35.
4. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5887-92.
5. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJT, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer Cancer Research UK*. 2005;93(3):287-92.
6. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer 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(6):1055-62.
7. 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(feb11.9):g226.
8. King Ta, Sakr R, Patil S, Gurevich I, Stempel M, Sampson M, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2158-64.
9. Xia C, Schroeder MC, Weigel RJ, Sugg SL, Thomas A. Rate of Contralateral Prophylactic Mastectomy is Influenced by Preoperative MRI Recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4133-8.
10. Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A, Kuerer H, Leitch AM, Morrow M. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2425-7.

11. Navarro Cecilia J, Sánchez Andújar B, Luque López C, Jiménez Anula J, Martínez Ferrol J, Morales Vida F, et al. Estudio comparativo del uso de implante mamario únicamente o implante y malla biológica en reconstrucción inmediata tras mastectomía ahorradora de piel. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28(4):153–8.
12. Ashfaq A, McGhan LJ, Pockaj BA, Gray RJ, Bagaria SP, McLaughlin SA, et al. Impact of breast reconstruction on the decision to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2934–40.
13. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espín J, Sánchez M-J. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2014;23(6):721–42.
14. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1564–9.
15. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–84.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials, *The Lancet*, En prensa, online 23 Jul 2015, ISSN 0140-6736, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Jan;365(9472):1687–717.
18. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):236–44.
19. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(11):CD002748.
20. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: a decision analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):1–7.
21. Kruper L, Kauffmann RM, Smith DD, Nelson RA. Survival analysis of contralateral prophylactic mastectomy: a question of selection bias. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3448–56.
22. 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.
23. Quan G, Pommier SJ, Pommier RF. Incidence and outcomes of contralateral breast cancers. *Am J Surg*. 2008;195(5):645–50.
24. Zhong T, Hofer SOP, McCready DR, Jacks LM, Cook FE, Baxter N. A Comparison of Surgical Complications Between Immediate Breast Reconstruction and Mastectomy: The Impact on Delivery of Chemotherapy—An Analysis of 391 Procedures. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):560–6.
25. GAO, Xiang; FISHER, Susan G.; EMAMI, Bahman. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003, 56(4): 1038–1045.
26. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *Cancer J Clin*. 2014;64(1):52–62.
27. NCCN GUIDELINES. Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1. 2015 [Internet]. 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf.
28. NCCN GUIDELINES. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2. 2015 [Internet].

Francesc Tuca

Unitat de Patologia Mamaria, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Institut Català de la Salut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Girona
Correo electrónico: ftuca.girona.ics@gencat.cat