

**Facultad de Medicina**  
**Universidad de Zaragoza**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**  
**“INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA”**  
**Curso 2018-2019**



**Universidad Zaragoza**

**CARCINOMA OCULTO EN  
MASTEKTOMÍA PROFILÁCTICA**

*“OCCULT CARCINOMA IN  
PROPHYLACTIC MASTECTOMY”*

Autor: **DOMINGO BRETÓN, María**  
Director: **ARRIBAS DEL AMO, M<sup>a</sup> Dolores**  
Servicio de Cirugía General HCU “Lozano Blesa”  
Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Zaragoza

## **ÍNDICE:**

1. Resumen / <i>Abstract</i> .....	1
2. Introducción.....	2
3. Metodología.....	5
3.1. Estrategia de búsqueda y selección bibliográfica.....	5
3.2. Análisis de datos bibliográficos.....	6
3.3. Tipo de estudio.....	6
3.3.1. Selección de los pacientes.....	7
3.3.2. Criterios de inclusión.....	8
3.3.3. Criterios de exclusión.....	8
3.3.4. Obtención y registro de los datos.....	8
3.3.5. Metodología de análisis de datos.....	9
3.3.6. Controles.....	9
3.4. Conceptos básicos y abreviaturas empleadas.....	9
3.5. Documentación requerida y permisos solicitados.....	11
3.6. Objetivos.....	11
4. Resultados.....	11
4.1. Características de las pacientes.....	13
4.2. Características de la intervención e indicación quirúrgica.....	15
4.3. Características del tumor primario.....	18
4.4. Detalles del manejo clínico preoperatorio.....	18
4.5. Hallazgos anatomía patológica definitiva de las piezas de mastectomía profiláctica.....	19
4.6. Biopsia selectiva del ganglio centinela en la mastectomía profiláctica.....	23
5. Discusión.....	24
Mastectomía profiláctica bilateral en pacientes con elevado riesgo genético.....	24
Mastectomía profiláctica contralateral en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.....	29
Cáncer oculto en mastectomía profiláctica.....	33
Biopsia selectiva del ganglio centinela en mastectomía profiláctica.....	40
6. Conclusiones.....	42
7. Limitaciones del estudio.....	43
8. Conflicto de intereses.....	44
9. Presupuesto.....	44
10. Bibliografía.....	44
11. Anexos.....	48
Anexo 1.....	49
Anexo 2.....	50
Anexo 3.....	52
Anexo 4.....	53
Anexo 5.....	55
Anexo 6.....	56
Anexo 7.....	58

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La cirugía profiláctica para la reducción de riesgo de cáncer de mama (CM) es cada vez más popular. Ocasionalmente se identifican carcinomas ocultos (CO) en los especímenes de mastectomías profilácticas (MP). La cirugía profiláctica no está exenta de consecuencias y deben considerarse cuidadosamente sus riesgos y beneficios. Nuestro objetivo es evaluar la frecuencia e identificar los factores de riesgo asociados con la identificación de CO y lesiones de moderado-alto riesgo (LMAR) para facilitar el asesoramiento y planificación asistencial en nuestro centro.

**Método:** Revisión retrospectiva de las MP realizadas en nuestro hospital entre 2017 y 2019. Se recogieron datos sobre los pacientes y la patología. Realización de estadística descriptiva. Revisión sistemática de la literatura a través de la base online Pubmed para comparar nuestros resultados con los referidos en la bibliografía.

**Resultados:** Un total de 62 pacientes durante el periodo a estudio se sometieron a un total de 75 MP. Se identificaron un 1% de CO y 10% de LMAR. No se identificaron CM invasivos ni ganglios centinelas positivos durante los procedimientos. Nuestra cohorte es demasiado pequeña para emitir otras conclusiones sobre factores de riesgo de malignidad.

**Conclusión:** El manejo clínico de los pacientes con mayor riesgo de cáncer de mama requiere consideración de factores de riesgo, preferencias de la paciente y sus comorbilidades. La frecuencia de CO en nuestra cohorte es inferior a la referida en la bibliografía. La biopsia selectiva del ganglio centinela de rutina durante las MP no está indicada.

**Palabras clave:** *cirugía profiláctica, mastectomía profiláctica bilateral, mastectomía profiláctica contralateral, estimación riesgo, reducción riesgo, carcinoma oculto, lesiones moderado alto riesgo, BRCA, ooforectomía*

## ABSTRACT

**Introduction:** The option of surgical prophylaxis for breast cancer (BC) risk reduction is becoming increasingly popular. Occasionally an occult carcinoma (OC) is found in prophylactic mastectomy (PM) specimens. Prophylactic surgery is not an inconsequential decision and careful consideration should be given to the risk and benefits of such procedures. Our aim was to assess frequency and identify risk factors associated with identification of OC or moderate-high risk lesion (MHRL) in PM to facilitate patient counseling and operative planning in our institution.

**Methods:** A retrospective review of our institution's PM from 2017 to 2019. Patient factors and pathology reports were collected. Descriptive statistic were utilized for data summary. A systematic literature review was performed using online databases PubMed to compare our data with those referred in the bibliography.

**Results:** There were 62 patients during the study period who underwent 75 PM. A total of 1% of OC and 10% of MHRL were identified. No invasive BC or positive sentinel lymph node was identified in PM breast and/or axila. Our cohort is too small to make other conclusions about risk factors for malignancy

**Conclusion:** The clinical management of patients with higher risk of breast cancer requires consideration of risk factors, patient preferences and comorbidities. The frequency of OC in our cohort is lower than that reported in the literature. Routine sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy is not indicated.

**Keywords:** *surgical prophylaxis, bilateral prophylactic mastectomy, contralateral prophylactic mastectomy, risk assessment, risk reducing, occult malignancy, moderate-high risk lesion, BRCA, oophorectomy*

## 2. INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Su incidencia parece estar en aumento en los países desarrollados, donde el riesgo de padecer un CM a lo largo de la vida es del 10-12% (1 de cada 8-10 mujeres)<sup>1</sup>.

La supervivencia de este tipo de enfermedad ha experimentado una mejoría significativa en las últimas décadas, debido fundamentalmente a los programas de *screening* poblacional (detección precoz), el desarrollo de mejores modalidades de tratamiento y al manejo multidisciplinar, que ha facilitado un enfoque quirúrgico conservador, priorizando las preferencias, satisfacción y calidad de vida de las mujeres, asegurando al mismo tiempo un adecuado control sistémico de la enfermedad.

El manejo clínico de este tipo de pacientes requiere un equipo de profesionales cualificados, capaces de ofrecer al paciente las recomendaciones oportunas tanto para el tratamiento de la enfermedad como para las distintas estrategias reductoras de riesgo. Las opciones para la reducción de riesgo individual son variadas y tienen diferente efectividad. Sin embargo, durante los últimos años se ha prestado especial atención al estudio de la cirugía profiláctica para la reducción del riesgo de cáncer y la mortalidad en pacientes con antecedentes de cáncer, alto riesgo individual o portadoras de mutaciones.

Mastectomía profiláctica (MP) o reductora de riesgo se considera toda aquella mastectomía que se realiza sobre una mama sin diagnóstico previo de cáncer. Constituye un procedimiento agresivo e irreversible, supone una decisión difícil y personal, con implicaciones médicas, oncológicas, físicas, psicológicas, emocionales y sexuales, por lo que debe ser propuesta como medida profiláctica exclusivamente en pacientes determinadas. Igualmente, la salpingo-ovarectomía bilateral (SOB), como estrategia de reducción de riesgo de cáncer de ovario (COv), provoca una menopausia anticipada, con aumento del riesgo de osteoporosis, eventos cardiovasculares y otras alteraciones de la sexualidad e identidad.

Por lo tanto, aunque las cirugías profilácticas han demostrado su utilidad como estrategias preventivas, deben tenerse en cuenta otros factores individuales (entre ellos la edad, la morbilidad pre y postoperatoria y el riesgo individual) para llevarlas a cabo bajo las indicaciones adecuadas. Los profesionales con frecuencia deben enfrentarse a preguntas sobre la reducción de riesgo y el beneficio en la supervivencia de estas cirugías profilácticas en pacientes concretas. El conocido

como “*Efecto Jolie*” (popularización de este tipo de procedimiento tras la decisión de esta famosa actriz de someterse a uno de ellos), junto con la toma de decisiones basadas en el miedo a sufrir una enfermedad, ha tenido un claro impacto en el aumento de demanda de este procedimiento en los últimos años. Otros motivos que se han propuesto para explicar las razones que llevan a las pacientes a someterse a este tipo de procedimientos son: edad joven, magnificación del riesgo real, miedo a la recurrencia de la enfermedad o cuestiones estéticas, factores sociales, raza blanca, nivel educativo, acceso a RNM u otros diagnósticos médicos (depresión, ansiedad e hipotiroidismo)<sup>2</sup>. En definitiva, se requiere un análisis exhaustivo de su utilidad para justificar el coste sanitario que suponen y los beneficios individuales que aportan.

Las mujeres diagnosticadas de CM tienen un riesgo significativo de desarrollar tumores en la mama contralateral a lo largo de vida. Este riesgo está especialmente relacionado con su historia oncológica familiar y su edad. En la última década se ha producido un incremento sustancial en el número de mujeres que se someten a una mastectomía terapéutica y una mastectomía profiláctica contralateral, simultánea o secuencial, tras ser diagnosticadas de CM en estadios precoces, pese a tener un riesgo bajo-medio de CM (en EE. UU. se estima un aumento del 1% anual)<sup>3</sup>. Esto sucede a pesar de que existe consenso sobre el hecho de que la mastectomía profiláctica contralateral, aun siendo la estrategia con mayor reducción del riesgo de CM contralateral, no tiene beneficios sobre la supervivencia. Además, supone un riesgo 1.9 veces mayor de complicaciones y morbilidad respecto a la mastectomía unilateral (por ejemplo, dolor crónico y problemas psicológicos relacionados con su imagen corporal o su sexualidad)<sup>3</sup>. Por ello, es necesario determinar con exactitud qué pacientes de beneficiaran en mayor medida de este procedimiento.

La mayoría de las mujeres que padecen CM no son portadoras de mutaciones conocidas o tienen una historia familiar notoria<sup>1,4</sup>. El CM hereditario supone sólo entre el 5-10% de todos los casos de CM<sup>5</sup>. El síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOvH) se debe en el 40-50% de los casos a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 y menos del 10% a mutaciones en otros genes como TP53, PTEN, BALB2, CHEK2 y STK11; el resto, a variantes genéticas de un pequeño número de genes infrecuentes<sup>5</sup>.

Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 suponen para las portadoras un elevado riesgo de desarrollar tanto CM como COv, y son frecuentes los estudios en la bibliografía que evalúan la reducción de riesgo de la cirugía profiláctica. Sin embargo, existe una ausencia de evidencia al cuestionar el beneficio de estas intervenciones en otras mutaciones. Los resultados de un metaanálisis<sup>6</sup> reciente sugirieron que la SOB asociaba una disminución del riesgo de CM del 45% y una reducción del 65% en todas las causas de mortalidad en mujeres portadoras de mutaciones

BRCA1 y 2 sin historia previa de cáncer. Mientras que en las mujeres con historia previa de CM la reducción riesgo era del 57% para todas las causas de mortalidad. Tanto la SOB como la MP son válidas como estrategias para disminuir el alto riesgo de CM y COv en pacientes portadoras de mutaciones de riesgo, y por lo tanto pueden disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer. Así mismo presentan un riesgo 1.5 veces mayor de sufrir complicaciones quirúrgicas o requerir hospitalización prolongada o reintervención frente a las mastectomías unilaterales<sup>7</sup>.

Las pacientes a las que se les propone la mastectomía profiláctica contralateral (MPC) son diferentes a las que se les plantea la mastectomía profiláctica bilateral (MPB), y, por lo tanto, las razones que condicionan la decisión de someterse a la cirugía son sustancialmente diferentes y este hecho debe tenerse en cuenta.

Está bien documentado que las primeras, con una experiencia personal de cáncer tienden a sobreestimar su riesgo personal de cáncer de mama contralateral (CMC) y el beneficio que les aportaría en la supervivencia la MPC, al mismo tiempo que infraestiman los efectos adversos de una cirugía adicional. Las pacientes que se someten a MPB, aunque con frecuencia cuentan con importantes antecedentes familiares, estos no son comparables con la experiencia propia. Además, en general, cuentan con un periodo de tiempo superior para la toma de decisiones, incluso meses o años, mientras que las pacientes a las que se les propone MPC cuentan con escasos días tras el diagnóstico inicial de cáncer<sup>8</sup>. Varios estudios han demostrado que el acceso a la reconstrucción inmediata también afecta a la decisión de la paciente de aceptar la MPC (3 veces más probable)<sup>9,10</sup>.

La prevalencia de hallazgos histológicos es superior en los especímenes procedentes de MPC y MPB que en la población general (por ejemplo, los hallazgos en el análisis de las piezas de mamoplastias de reducción oscilan entre el 0.3-1%, siendo solamente el 0.6-1.6% lesiones de riego moderado-alto)<sup>11</sup>. La incidencia de carcinoma oculto (CO) en las piezas de MP, oscila según la bibliografía entre el 2-8% y de lesiones de alto riesgo 10-20%<sup>12,13,14,15</sup>.

La realización de biopsia del ganglio centinela (BSGC) durante las MP es innecesaria, ya que la presencia de carcinoma oculto es infrecuente. Realizar de manera rutinaria BSGC en este tipo de intervenciones supone exponer a las pacientes al aumento de la morbilidad condicionada por el procedimiento (seroma, infección y/o linfedema). Sin embargo, cuando el procedimiento no se realiza sistemáticamente y el CO es identificado durante el análisis de la pieza quirúrgica, las pacientes deben ser reintervenidas para realización de la técnica y correcto estadiaje de la enfermedad. Esto, además de precisar una nueva intervención, supone una disminución de la

exactitud de la técnica en la identificación de GC y un aumento de la dificultad quirúrgica, al ser necesaria una disección axilar mayor.

Planteado este dilema, varios estudios recientes han evaluado ambas actitudes. Actualmente se han publicado dos metaanálisis<sup>16,17</sup> en contra de la realización de BSGC de manera rutinaria durante las MP, si bien ambos defienden su utilización en algunos casos seleccionados, como, por ejemplo, pacientes con cáncer contralateral localmente avanzado.

Según un análisis retrospectivo de las pacientes sometidas a MPC entre 2000 y 2016 en el Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Allué et al. Anexo 1), la incidencia de patología maligna oculta resultó superior a la recogida en la literatura. En la serie estudiada se identificó “*algún hallazgo*” en un 20.3% de los casos, constituyendo el 12.5% tumores ocultos, con predominio de lesiones *in situ* (10.4% vs. 2%) y 9.1% lesiones consideradas de alto riesgo, con predominio de hiperplasia ductal atípica.

La formación en nuestro hospital de una Unidad de Mama Multidisciplinar, constituida por ginecólogos, oncólogos, cirujanos, radiólogos y anatómopatólogos en el periodo 2017-2018, ha permitido la estandarización del diagnóstico y tratamiento de las lesiones mamarias. Actualmente, no existe consenso sobre la realización de BSCG en las MP, dependiendo en la práctica únicamente del criterio del cirujano o ginecólogo que realiza la intervención. Por este motivo consideramos oportuno la revisión de las intervenciones realizadas posteriormente a la serie histórica previamente mencionada, para determinar la frecuencia con la que en ellas se presentan las lesiones ocultas y comprobar si las características de los casos coinciden con los factores predictivos de CO citados en la literatura.

El objetivo último pues de nuestro trabajo es evaluar la MP como opción terapéutica, concretamente en nuestro Servicio y establecer las mejores recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y en los datos reportados por la muestra que disponemos de la población a la que atendemos, para evitar, como ya ha sido sugerido en la literatura tanto el sobrートratamiento y/o mal uso de los recursos, como el infratratamiento.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Estrategia de búsqueda y selección de la bibliografía:**

La búsqueda de artículos para la realización de la revisión bibliográfica se realizó a través del portal online *PubMed* (acceso Febrero, Marzo y Abril 2019) mediante la combinación de los siguientes términos MeSH: *breast cancer, consensus statement, contralateral prophylactic*

*mastectomy, prophylactic mastectomy, sentinel lymph node biopsy, occult breast carcinoma, risk-reducing mastectomy, BRCA.*

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Año de publicación: 2013-2017.
- Idioma: castellano o inglés.
- Tipo de estudio: artículos originales, artículos de revisión, revisiones sistemáticas o metaanálisis.
- Disponibilidad: gratuita (acceso a través de la biblioteca Unizar).

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos tipo: Opinión de experto.

La selección de los artículos de interés se realizó mediante el análisis de la información contenida en el título y resumen de los artículos hallados durante la búsqueda, aplicando los criterios de selección, se clasificaron en pertinentes y no pertinente, revisando los textos completos solamente de aquellos considerados pertinentes. Tras la revisión se excluyeron algunos artículos por no considerarse lo suficientemente relevantes o de baja calidad metodológica o por imposibilidad de conseguir acceso gratuito al texto completo. Resultando un total de 27 artículos a revisar. Además, se han consultado los resúmenes o *abstract* de artículos, que, pese a no adecuarse a los límites temporales establecidos, se citan de forma reiterada en la bibliografía de referencia. Se han incluido comunicaciones y trabajos de fin de grados que se han considerado de interés.

### **3.2. Análisis de los datos bibliográficos:**

Durante la revisión se ha percibido, como se menciona también en la bibliografía, que al igual que ocurre en los conocimientos disponibles sobre otras materias existe una gran heterogeneidad entre los estudios.

Las diferencias entre el tamaño de las cohortes, la variabilidad en el periodo de seguimiento o la edad de las pacientes impiden sacar conclusiones definitivas. Lo mismo ocurre con la frecuencia y acceso al *screening* o la técnica quirúrgica realizada. Además, algunos estudios incluyen mujeres con historia oncológica previa, lo que sería una causa potencial de mortalidad que podría alterar determinados resultados.

### **3.3. Tipo de estudio:**

Nuestro trabajo consiste en un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos. Se trata de un estudio unicéntrico, ya que todos los casos proceden de nuestro hospital (Hospital Clínico

Universitario Lozano Blesa), para poder así describir y estudiar con detalle cómo se desarrolla este tipo de procedimiento (MP) en nuestro hospital y si los hallazgos son equiparables a los datos reportados en la literatura. Siendo conocedoras de que al no poseer este tipo de estudio grupo control, no será posible alcanzar conclusiones definitivas sobre etiología o causalidad, ni realizar generalizaciones poblacionales.

### **3.3.1. Selección de los pacientes:**

Se solicitó al Servicio de Estadística la recuperación de los datos de los Informes de Alta Hospitalaria de la Unidad de Mama desde su conformación, a mediados de 2017, hasta Marzo 2019. Sin embargo, la codificación manual (la disponible en nuestro hospital) supone una limitación y actualmente sólo se encuentran registrados los procedimientos realizados hasta principios de 2018.

La localización de los datos en las bases de datos se llevó a cabo a través de los siguientes códigos (sistema CIE-10), correspondientes al diagnóstico principal o secundario y/o procedimiento principal o secundario que pudieran relacionarse con los casos de interés:

- Z15.01 – Susceptibilidad genética a neoplasia maligna de mama.
- Z15.02 – Historia personal de neoplasia maligna de ovario.
- Z15.02 - Susceptibilidad genética a neoplasia maligna de ovario.
- Z40.01 – Contacto para extracción profiláctica de mama.
- Z40.02 – Contacto para extracción profiláctica del ovario.
- Z42.1 – Contacto para reconstrucción mamaria después de mastectomía.
- Z80.3 – Historia familiar de neoplasia maligna de mama.
- Z85.3 – Historia personal de neoplasia maligna de mama.
- Z90.722 – Ausencia adquirida de ovarios, bilateral.
- Z90.79 – Ausencia adquirida de otro (-s) órgano (-s) genital (-es).
- Z14.8 – Portador genético de otra enfermedad.
- 0HRV0JZ – Sustitución en mama, bilateral de sustituto sintético, abordaje abierto (-a).
- 0HTV0ZZ – Resección de mama, bilateral, abordaje abierto (-a).
- 0HRV0KZ – Sustitución de mama, bilateral, con sustituto de tejido no autólogo.
- 0UT24ZZ – Resección de ovarios, bilateral, abordaje endoscópico (-a) percutáneo.
- 0HHV0NZ – Inserción en mama, bilateral, de expansor tisular, abordaje abierto.

Tras el análisis de los casos obtenidos en la búsqueda, se obtuvieron 16 casos de los cuales solamente 9 eran susceptibles de ser incluidos en el estudio. La percepción subjetiva de los profesionales que conforman la Unidad de Mama fue de escasez de casos, por lo que se llevó a

cabo la revisión de otros registros alternativos para la obtención de información útil que permitiera la identificación de otras pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

Así pues, se analizaron los Partes de Programación Quirúrgica y el registro de procedimiento de la Sala de Curas de la Unidad de Mama. Así se identificaron 66 pacientes susceptibles de ser casos, por lo que se procedió a su análisis. Finalmente, se identificaron 75 procedimientos, realizados entre Enero de 2017 a Marzo 2019, realizados a 62 pacientes susceptibles de ser incluidos en el estudio. El proceso de selección se detalla en el apartado “Resultados”.

### **3.3.2. Criterios de inclusión:**

- Toda aquella paciente mayor de 18 años sometido a MP como estrategia de disminución del riesgo individual de Cáncer de Mama sin diagnóstico clínico y/o radiológico (ECO, mamografía o RNM) de cáncer.
- Se incluyeron tanto pacientes sometidas a procedimientos bilaterales (MPB) sin diagnóstico previo de CM; como pacientes sometidas a procedimientos unilaterales (MPC) en el contexto de cáncer contralatera.
- Mutaciones de riesgo demostradas con y sin diagnóstico de CM sometidas a cirugía mamaria profiláctica.
- Procedimientos realizados del 1 Enero 2017 a 31 Marzo 2019.

### **3.3.3. Criterios de exclusión:**

- Cáncer de Mama bilateral como diagnóstico inicial.
- Mastectomías realizadas por motivos diferentes a la disminución del riesgo individual de Cáncer de Mama.

### **3.3.4. Obtención y registro de los datos**

Las variables a evaluar en cada caso han sido recogidas en un cuestionario individual (Anexo 2), para su posterior inclusión en una base de datos y su tratamiento y análisis (*Hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016*). Los cuestionarios no contienen ningún dato identificativo de las pacientes (ni nombre ni apellidos, ni número de historia clínica), sino un número asignado según el orden cronológico de los procedimientos registrados.

Los datos han sido obtenidos mediante la revisión de la historia clínica electrónica de las pacientes a través de *Intranet* (acceso hospitalario). Dado que se trata de una revisión retrospectiva de los datos no se ha requerido consentimiento informado de las pacientes.

Cuestiones aclaratorias:

- Datos epidemiológicos sólo se consideraron válidos con un periodo máximo de 2 años.
- Durante el análisis de los datos se han considerado como totales en algunas ocasiones las 62 pacientes y en otras las 75 mamas según el análisis. En todas las ocasiones se aclara este hecho para evitar el error.
- Dado que el fin último del estudio consiste en determinar las características anatomo-patológicas de las piezas quirúrgicas no se han considerado las técnicas quirúrgicas realizadas ni las complicaciones de estas.
- Se ha considerado como anatomía del tumor primario la anatomía definitiva de la pieza quirúrgica de la mama patológica.
- El cálculo de los índices recogidos en los cuestionarios de los pacientes se han calculado a través de las siguientes calculadoras online (acceso mayo 2019):

GAIL: <https://bcrisktool.cancer.gov/>

CBC Risk a los 5 años: <https://cbc-predictor-utd.shinyapps.io/CBCRisk/>

**3.3.5. Metodología de análisis de datos:**

El análisis de los datos se ha realizado a través de la herramientas disponibles en la *Hoja de cálculo de Microsoft Excel* (versión2016).

**3.3.6. Controles:**

En esta ocasión no se ha podido llevar a cabo un estudio de casos controles debido fundamentalmente a los siguientes motivos:

- No existe un registro de mujeres con diagnóstico de mutación de riesgo que hayan decidido voluntariamente no someterse a MPB.
- Dificultad para identificar pacientes con diagnóstico de CM unilateral que no se han sometido a MPC.

**3.4. Conceptos básicos y abreviaturas empleadas:**

Se exponen a continuación las definiciones de los conceptos empleados para el desarrollo del presente trabajo, basados en la bibliografía consultada:

- Mastectomía Profiláctica (MP) o reductora de riesgo se considera toda aquella mastectomía que se realiza sobre una mama sin diagnóstico previo de cáncer. Engloba tanto la mastectomía profiláctica bilateral (MPB) en mujeres sin historia previa de CM y alto riesgo de padecerlo, como la mastectomía profiláctica contralateral (MPC) realizada en mujeres sobre las que además se realiza mastectomía terapéutica unilateral.
- Las variantes de significado incierto (VSI) son cambios en la secuencia de ADN que no han sido clasificados como no patógenos. El grupo de trabajo ENIGMA (*Evidence Based Network for*

*Interpretation of Germline Mutant Alleles*) establece que la mayoría de las VSI es improbable que sean patogénicas, pero deben considerarse en los casos de historia familiar notoria.

• Lesiones de moderado-alto riesgo (LMAR) se consideran la hiperplasia ductal atípica (HDA), hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS). En este estudio no se ha realizado diferenciación entre hiperplasia lobulillar y ductal, ambas se recogen en el término hiperplasia atípica (HP atípica).

• El modelo Gail ha sido validado por múltiples estudios para el cálculo de la probabilidad de desarrollar CM invasivo durante los siguientes 5 años. Un riesgo a los 5 años superior al 1.67% se ha empleado como punto de corte para considerar a las pacientes de alto riesgo. El cálculo de este parámetro se ha llevado a cabo mediante la asistencia de calculadoras específicas de páginas especializadas (“Gail Model” disponible en <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>, acceso Mayo 2019).

• CBC Risk permite a través de la combinación de 8 factores de riesgo (edad al diagnóstico del primer CM, terapia antiestrogénica, historia familiar de CM, positividad receptores de estrógenos, alto riesgo de cáncer, densidad mamaria mediante sistema BI-RADS, tipo del primer CM, edad al nacimiento del primogénito) calcular el riesgo absoluto de CM contralateral en el periodo de tiempo deseado. En este estudio se ha considerado a los 5 años (disponible en <https://cbc-predictor-utd.shinyapps.io/CBCRisk/>, acceso mayo 2019)<sup>18</sup>. Nuestro estudio cuenta con la limitación de que no todas las variables eran disponible ni fueron recogidas, por lo tanto durante el cálculo del modelo, no ha sido infrecuente el empleo de la opción “desconocido”.

• Carcinoma Oculto (CO) se ha considerado el CDIS o enfermedad invasiva, siguiendo la tendencia de la bibliografía consultada con la finalidad de poder realizar una comparación de resultados.

Se exponen a continuación las principales abreviaturas empleadas en la redacción del presente trabajo:

- CM:** Cáncer de Mama.
- CO:** Carcinoma Oculto.
- CMC:** Cáncer de Mama Contralateral.
- MP:** Mastectomías Profilácticas (contralateral y bilateral).
- MPC:** Mastectomía Profiláctica Contralateral.
- MPB:** Mastectomía Profiláctica Bilateral.
- COv:** Cáncer de Ovario
- SOB:** Salpingo-Ooforectomía Bilateral
- SCMOvH:** Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario.
- BSGC:** Biopsia Selectiva del Ganglio centinela.
- LA:** Linfadenectomía Axilar.

**-VSI:** Variables de Significado Incierto.

**-LMAR:** Lesiones de Moderado-Alto Riesgo.

**-BRCA:** *Breast Cancer gene.*

### **3.5. Documentación requerida y permisos solicitados:**

- a) Acuerdo de confidencialidad y de finalidad de uso en estudios de investigación de información confidencial (Anexo 3).
- b) Autorización para la realización de proyectos de investigación dentro del Sector Zaragoza III (Anexo 4).
- c) Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (Anexo 5).

### **3.6. Objetivos:**

Los objetivos principales del estudio son:

- Establecer la frecuencia de carcinoma oculto en las mastectomías profilácticas en la población atendida en nuestro servicio.
- Identificar posibles factores que aumentan el riesgo carcinoma oculto en mastectomías profilácticas en nuestra muestra y compararlos con los descritos en la literatura.

Los objetivos secundarios del estudio son:

- Determinar la necesidad de realizar biopsia del ganglio centinela en mastectomías profilácticas.
- Asesorar correctamente a los pacientes sometidos a Mastectomías Profilácticas.
- Justificar mediante el método científico ante los profesionales la necesidad o no de realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela durante las Mastectomías Profilácticas, con el objetivo de alcanzar un consenso en la práctica clínica de nuestro hospital.

Los objetivos terciarios del estudio son:

- Completar una base de datos de Mastectomías Profilácticas desde Enero de 2017 hasta marzo 2019.

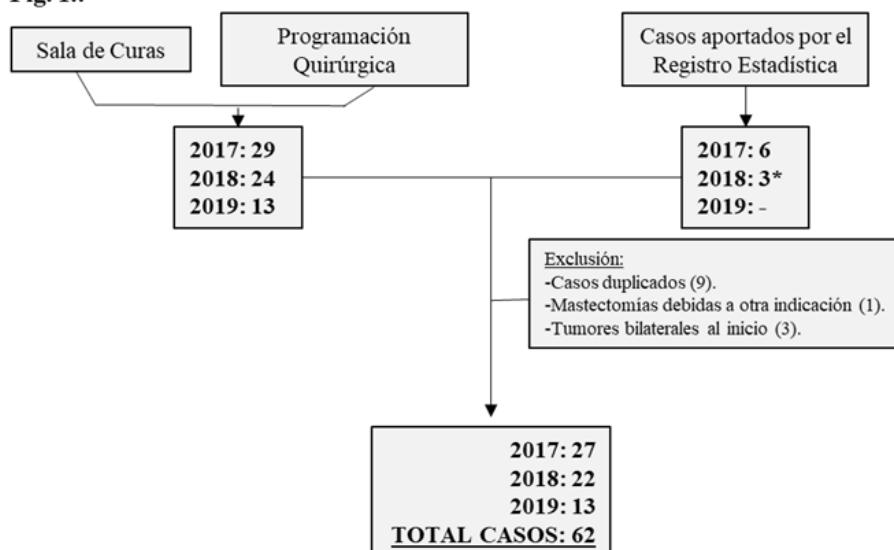
## **4. RESULTADOS**

A través del registro del Servicio de Estadística se identificaron un total de 9 casos susceptibles de ser introducidos en el estudio (6 casos intervenidos en 2017 y 3 casos en 2018), a partir de intervenciones codificadas hasta mediados 2018.

Las fuentes alternativas consultadas permitieron la localización de 29 casos intervenidos en 2017, 24 casos intervenidos en 2018 y 13 casos intervenidos en 2019. De éstos, fueron excluidos 4 casos intervenidos en 2017 y 2018, 3 de ellos por tratarse de CM bilateral desde el inicio del diagnóstico y 1 por tratarse de una mastectomía subcutánea bilateral en contexto de una reasignación de género.

Todos los casos obtenidos del Servicio de Estadística estaban presentes en los registros alternativos. Así pues, se consiguió un total de 62 casos durante el periodo Enero 2017-Marzo 2019 que cumplían los criterios de inclusión (**Figura 1**).

**Fig. 1.:**



La selección de los casos sometidos a BSGC durante la intervención se debe a un motivo exclusivamente “*cirujano-dependiente*”. Uno de los cirujanos de nuestro hospital realiza de forma sistemática BSGC durante las MP, el resto no, por este motivo no existe muestra suficiente para el análisis por subgrupos. El estudio incluye a todos los pacientes tratados por la unidad, es decir, independientemente del cirujano principal.

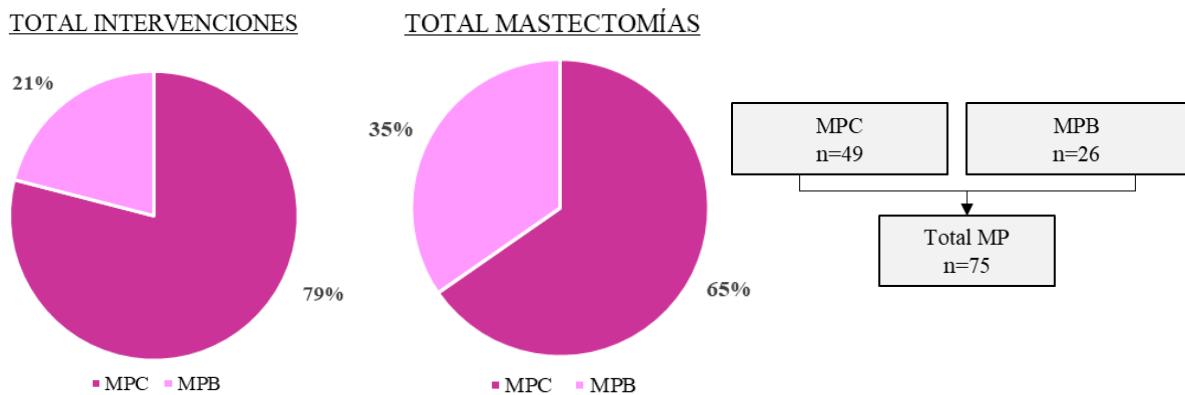
El tipo y uso de imágenes diagnósticas (mamografía, ecografía y/o RNM) varía según el escenario clínico. El mapeo ganglionar se realizó a través de la inyección de un trazador radioactivo (Tecnecio-99), azul de metileno o ambos, en caso de haber recibido tratamiento quimioterápico neoadyuvante o si el cirujano principal así lo desea. La localización de la inyección se hace bajo criterio del cirujano o médico especialista en Medicina Nuclear, con predominio en la región subareolar. Los ganglios centinelas han sido definidos como todo nódulo azul, radioactivo o clínicamente palpable intraoperatoriamente. En la mayoría de las ocasiones, la localización del GC se realiza a través de la incisión realizada para la propia mastectomía

aunque también es posible el acceso por incisión alternativa. Todos ellos fueron analizados intraoperatoriamente.

#### **4.1. Características de las pacientes:**

Se identificaron un total de 62 mujeres, sometidas en total a 75 procedimientos profilácticos. Del total de pacientes (62), 49 (79%) fueron sometidas a MPC y 13 (21%) a MPB (**Figura 2**). Del total de procedimientos, contabilización por mamas (75), 49 (65%) se trató de MPC y 26 (35%) MPB. (**Figura 3 y 4**).

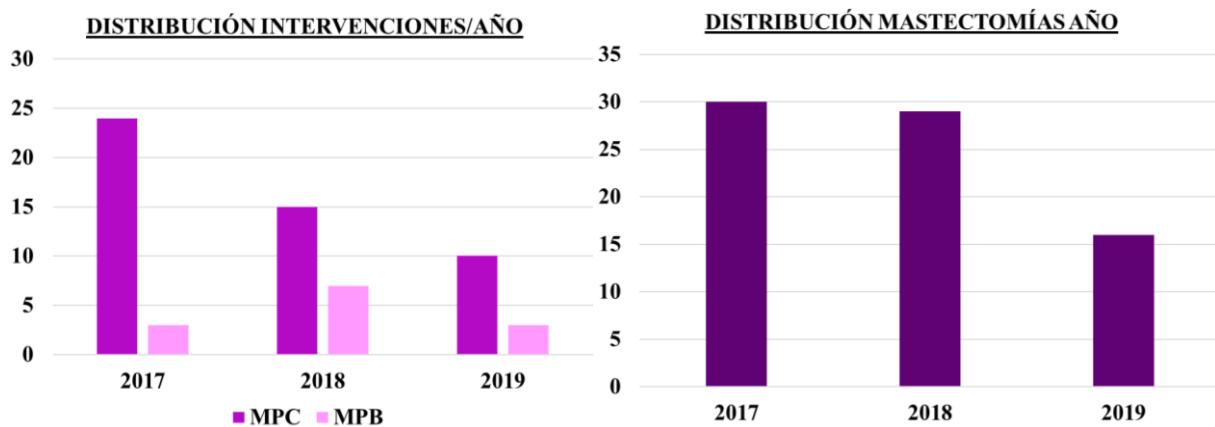
**Fig. 2, 3 y 4 de izquierda a derecha:**



La media de edad del conjunto fue 49 años. La media de edad de MPC 49,57 años y de MPB 47,07 años. La paciente más joven se trata de una mujer de 28 años sometida a MPB tras el diagnóstico de mutación BRCA2. La paciente más longeva se trata de una mujer de 74 años sometida a MPC tras el diagnóstico de CM unilateral.

Si tenemos en cuenta la línea temporal, en 2017 se realizaron un total de 30 MP en 27 procedimientos (3MPB y 24 MPC); en 2018 un total de 29 MP en 22 procedimientos (7MPB y 15MPC); y en 2019 (incluidos hasta marzo) un total de 16 MP en 13 procedimientos (3MPB y 10MPC) (**Figuras 5 y 6**). Teniendo en cuenta que es este estudio sólo hemos incluido las pacientes intervenidas hasta finales de marzo 2019, podemos suponer que pese a la estabilidad en el número de procedimientos de los dos años previos, este año quizá se produzca un aumento de MP.

Figuras 5 y 6, de izquierda a derecha:



No se ha detectado ningún CM tras MP, si bien el seguimiento ha sido escaso. Sólo una mujer ha resultado fallecida a causa del CM primario.

Las pacientes cuya prueba genética constaba como “PENDIENTE” o no había evidencias de que se hubiera realizado, ha sido codificada como mutación genética “DESCONOCIDA”. Debe tenerse en cuenta, que este tipo de determinaciones se realiza en laboratorios externos o sanidad privada por lo que en la mayoría de las ocasiones no están disponibles a través de Intranet.

A continuación, se exponen las características generales de la muestra, por tipo de intervención (**Tabla1**):

	<u>MPC</u>		<u>MPB</u>	
	Total (49)	%	Total (13)	%
<b>Obesidad</b>				
Sí	5 (IMC medio 26.7)	10.20%	0	0%
No	29 (IMC medio 17.97)	59.18%	6	46.15%
Desconocido	15	30.61%	7	53.84%
<b>Tabaquismo</b>				
Sí	12	24.48%	2	16.66%
No	13	26.53%	2	16.66%
Desconocido	24	48.97%	9	69.23%
<b>Rt<sup>a</sup> Linfoma Hodgkin</b>	0	0%	0	0%
<b>Mutaciones de Riesgo</b>				
Sí	4	0.08%	8	61.53%
BRCA1	2	0.04%	5	38.46%

<b>BRCA2</b>	1	0.02%	3	23.07%
<i>No mutadas</i>	17	34.69%	2	15.38%
<i>Desconocido</i>	29	59.18%	3	23.07%
<b>SOB</b>				
<i>Si</i>	5	10.2%	4	30.76%
<i>No</i>	44	89.7%	9	69.23%
<b>H<sup>a</sup> Familiar sin mutaciones</b>	15	30.61%	9	69.23%
<b>Quimiot<sup>a</sup> Neoadyuvante</b>	24	48.97%	-	-

Once del total de las pacientes (17.74%) eran portadoras de mutaciones BRCA, siete de ellas BRCA1 positivas (11%) y cuatro BRCA2 positivas (8%). De las pacientes portadoras de mutación, 3 fueron sometidas a MPC debido al diagnóstico de CM y 8 a MPB. Sólo una paciente fue diagnosticada de una mutación diferente, positividad para ATM/CHECK2, tratándose de la paciente más longeva del conjunto con 74 años, sometida a MPC. No se ha detectado ninguna paciente portadora de VSI. Sólo una paciente fue diagnosticada de una mutación diferente, BRIP1 considerada mutación de riesgo con penetrancia moderada en COv sin aumento de riesgo para CM.

Del total de la muestra, 9 mujeres habían sido sometidas a SOB, 7 de ellas portadoras de mutación BRCA, 1 no portadora y 1 desconocida. De las 11 mujeres portadoras de mutación BRCA: 7 (64%) habían sido sometidas a SOB, con una media de edad de 52 años (la paciente más joven de 43 años, sin datos sobre su estado de reproducción), 3 de ellas intervenidas de MPC y 4 de MPB; y 4 (36%) no habían sido sometidas a SOB, todas ellas intervenidas de MPB (2 BRCA1+ y 2 BRCA2+), con una media de edad de 39 años (**Figura 7, dcha.**). De estas últimas,

Fig.7:



la paciente más mayor (51 años) era nulípara y en el momento de la intervención premenopáusica; la más joven (28 años) había tenido dos hijos; y las otras dos, una con 36 años de la que no existían datos sobre su vida reproductiva y la otra, con 40 años había tenido 3 hijos. La mujer previamente mencionada, con diagnóstico de mutación BRIP1, sí había sido sometida a SOB. La paciente con mutación ATM/CHECK2 no había sido sometida a SOB.

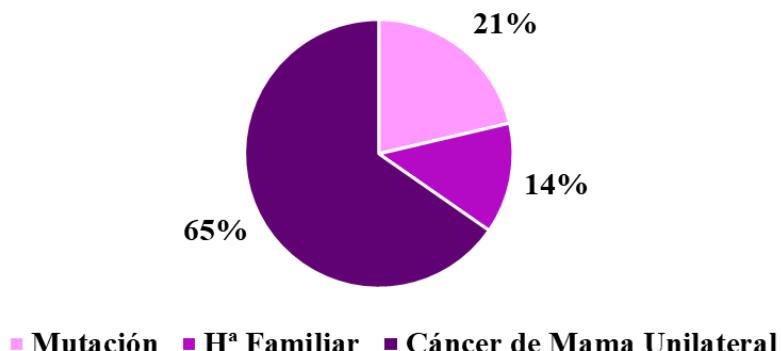
#### **4.2. Características de la intervención e indicación quirúrgica:**

El número de procedimientos profilácticos y total de pacientes intervenidas se ha detallado en el apartado anterior. Las características de las intervenciones y sus indicaciones se detallan en la **Tabla 2**.

La indicación más frecuente de MP en nuestro grupo de pacientes fue el CM unilateral (65%) seguida muy por detrás de la presencia de mutaciones e historia familiar (21% y 14% respectivamente), ambos con predominio en los procedimientos de MPB (**Figura 8**).

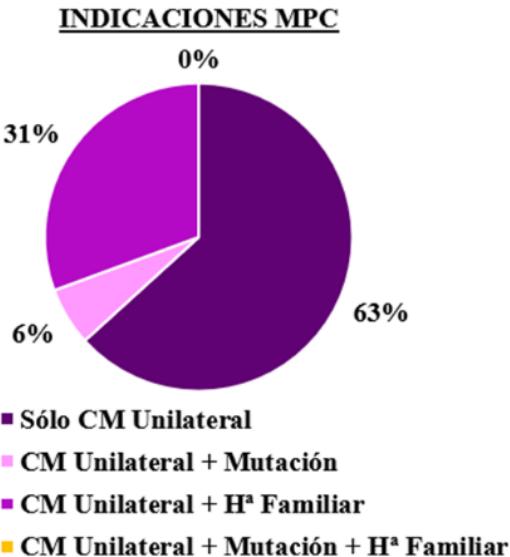
**Fig. 8:**

**INDICACIONES POR PACIENTE**



En el caso de las MPC, 31 de las mastectomías (63%) se debieron sólo a CM contralateral, 3 a CM contralateral y mutación de riesgo demostrada (6%) y 15 a CM contralateral e historia familiar (31%). En ningún caso coincidieron las tres circunstancias (**Figura 9**).

**Fig. 9:**



En el caso de las MPB, del total de las 26 mastectomías, 16 se debieron a mutaciones de riesgo demostradas (62%) y 10 mastectomías a historia familiar (38%). Sólo en 2 pacientes, 4 mastectomías, coincidieron ambas circunstancias.

Todas las MP fueron seguidas de una reconstrucción en el mismo acto quirúrgico. Todas las MPC se realizaron de forma simultánea a la mastectomía terapéutica. En este trabajo no se ha

detallado la técnica quirúrgica empleada para la reconstrucción mamaria ni las complicaciones de estas.

Nuestro estudio mostró una realización de BSGC en 12 pacientes (19.35%), en 11 intervenciones de MPC y 1 de MPB de forma bilateral, es decir, se realizaron en 13 MP (17.33%). No tuvo resultado positivo en ninguno de los casos, por lo que no supuso en ninguno de ellos un cambio en el plan terapéutico ni la necesidad de realizar LA. El análisis de la utilización de la BSGC en los casos realizados se comentará en apartados sucesivos.

**Tabla 2:**

	<u>N (total)</u>	<u>%</u>
<b>Indicación Por Paciente</b>		
<b>(n= 62 pacientes)</b>		
<i>Mutación</i>	16 (62)	21.33%
<i>H<sup>a</sup> familiar</i>	10 (62)	13.33%
<i>CM unilateral</i>	49 (62)	65.33%
<b>Indicación MPC</b>		
<b>(n= 49 mastectomías)</b>		
<i>Sólo Cáncer Unilateral</i>	31 (49)	63.26%
<i>Cáncer Unilateral y Mutación</i>	3 (49)	6.12%
<i>Cáncer Unilateral e H<sup>a</sup> Familiar</i>	15 (49)	30.61%
<i>Cáncer Unilateral, Mutación e H<sup>a</sup> Familiar</i>	0 (49)	0%
<b>Indicación MPB</b>		
<b>(n= 26 mastectomías)</b>		
<i>Sólo mutación</i>	8 (26)	30.76%
<i>Sólo H<sup>a</sup> Familiar</i>	10 (26)	38.46%
<i>H<sup>a</sup> Familiar y Mutación</i>	8 (26)	30.76%
<b>Reconstrucción inmediata MPB</b>	26 (26)	100%
<b>Reconstrucción inmediata MPC</b>	49 (49)	100%
<i>MPC Simultánea a MTerapéutica</i>	49 (49)	100%
<i>MPC Diferida a MTerapéutica</i>	0	-
<b>BSGC en MPC</b>	11 (49)	65.33%
<b>(n= 49 mastectomías)</b>		
<i>+ (n=BSGC)</i>	0 (11)	0%
<i>-(n=BSGC)</i>	11 (11)	100%
<i>Linfadenectomía axilar (n=BSGC)</i>	0 (11)	0%
<b>BSGC en MPB</b>	2 (26)	7.69%
<b>(n= 26 mastectomías)</b>		
<i>-unilateral (n=BSGC)</i>	0 (2)	0%
<i>-bilateral (n=BSGC)</i>	2 (2)	100%
<i>+ unilateral (n=BSGC)</i>	0 (2)	0%
<i>+ bilateral (n=BSGC)</i>	0 (2)	0%
<i>Linfadenectomía axilar (n=BSGC)</i>	0 (2)	0%

#### **4.3.Características del tumor primario:**

En la **Tabla 3** se exponen las características principales de los tumores primarios de nuestra serie de pacientes. Debe aclararse que se ha considerado el tumor según la anatomía definitiva de las piezas quirúrgicas de mastectomía, independientemente de los análisis de biopsias previas.

No se detectó ningún caso de tumor de mama inflamatorio. Una de las pacientes fue diagnosticada de tumor papilar con 43 años, axila negativa. En otra de las pacientes se diagnosticó un tumor de origen incierto, sin poder determinar estirpe histológica, pero debido a la positividad de receptores hormonales y resto de pruebas complementarias se concluyó que el origen era mamario y se trató como tal con buena respuesta hasta la fecha de análisis de los datos, por lo que se ha incluido en el estudio. Otra de las pacientes sólo contaba con un análisis anatomo-patológico realizado en el Hospital Miguel Servet, con diagnóstico de tumor epidermoide, que se ha registrado como tumor ductal, ya que así se realiza con frecuencia en la literatura.

**Tabla 3:**

	<u>Total</u>
<b>Tumor primario</b>	
CDIS	3
CDI	37
CLIS	1
CLI	7
<b>Receptores Hormonales</b>	
RE +	5
RP -	0
RE + RP +	28
RE - RP -	15
<b>Estatus HER 2</b>	
+	12
-	34
<b>Multifocal/Multicéntrico</b>	
Si	22
No	26
<b>LAMR asociadas</b>	
Si	23
No	25
<b>Estadio clínico</b>	
T0	2
T1	24
T2	16
T3	3
T4	0
<b>Estadio axilar</b>	
N0	23
N1	17
N2	3
N3	2
N4	0

#### **4.4.Detalles de manejo clínico preoperatorio:**

Debe considerarse que no es infrecuente que las pruebas complementarias sean realizadas en centros ajenos al HCU Lozano Blesa y por tanto la información disponible en Intranet sea limitada. Un total de 31 pacientes (40 mamas) constan de dos pruebas de imagen preoperatorias (mamografía y RNM). Datos detallados en **Tabla 4:**

	Hallazgos Sospechosos	Biopsia hallazgos sospechosos	Malignidad Biopsia PreIQ	Malignidad en Pieza Definitiva
<b>Mamografías PreIQ</b>				
<b>Tiempo Mamografía</b>				
<1mes	7 (7)	0 (0)	-	-
1-6 meses	36 (42)	2 (2)	2	0*
>6 meses	16 (21)	1 (1)	1	0*
<b>RNM PreIQ</b>				
<b>Tiempo RNM</b>				
<1mes	4 (4)	1 (1)	0	-
1-6 meses	18 (24)	2 (3)	3	0
>6meses	10 (14)	0 (0)	0	0

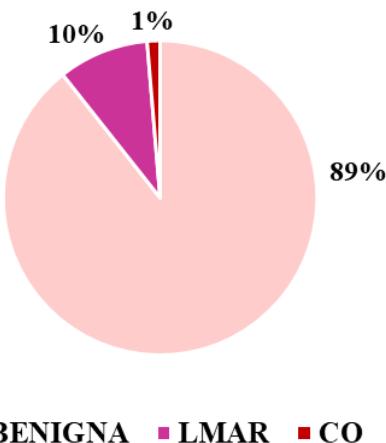
Un total de 59 pacientes (70 mamas) habían sido sometidas a mamografía prequirúrgica, con distinta periodicidad. No se localizó dicha prueba a través de la Intranet en 3 mujeres (5 mamas). Con un intervalo de “<1mes”, 7 pacientes (7 mamas), en ninguna de ellas se hallaron lesiones sospechosas, por lo que ninguna de ellas se biopsió. Todas las piezas quirúrgicas definitivas fueron de benignidad, a excepción de una con diagnóstico de HP atípica\*. Con un intervalo de “1-6 meses” 36 pacientes (42 mamas) con hallazgos sospechosos en 2 casos (también en RNM realizada simultáneamente) y se biopsiaron ambos. Uno de ellos pertenecía a una de las mamas de una mujer de 36 años sometida a MPB por antecedentes familiares. La biopsia fue benigna y la pieza definitiva también. El otro caso pertenecía a una mujer de 55 años sometida a MPC, la biopsia diagnosticó una HP atípica y sin embargo, en la pieza se halló un CDIS. Con una periodicidad de “>6 meses”, 16 mujeres (21 mamas). Sólo en una de ellas se observó una lesión sospechosa que fue biopsiada y diagnosticada HP atípica y en la pieza definitiva se confirmó una HP atípica junto con un CLIS.

Un total de 32 pacientes (42 mamas) habían sido sometidas a RNM prequirúrgica, con distinta periodicidad, 22 de ellas fueron sometidas a MPC y 10 a MPB. Con un intervalo de “<1mes”, 4 pacientes (4 mamas), sólo un hallazgo sospechoso que no fue biopsiado. Sólo en una de las piezas definitivas se encontró una HP atípica\*, distinta a la sospechosa. Con un intervalo de “1-6 meses”, 18 pacientes (24 mamas), hallazgos sospechosos en 2 pacientes (3 mamas), todas se biopsiaron con diagnóstico de benignidad y no hubo hallazgos en la pieza definitiva salvo en un caso una HP atípica\*. Con un intervalo de “>6 meses”, 10 pacientes (14 mamas), sin hallazgos sospechosos y benignidad en la anatomía patológica de todas ellas. El único CO detectado en la muestra, había sido sometido a RNM entre 1-6 meses antes de la cirugía, sin detección de lesiones sospechosas.

#### **4.5. Hallazgos anatomía patológica definitiva de las piezas de mastectomía profiláctica:**

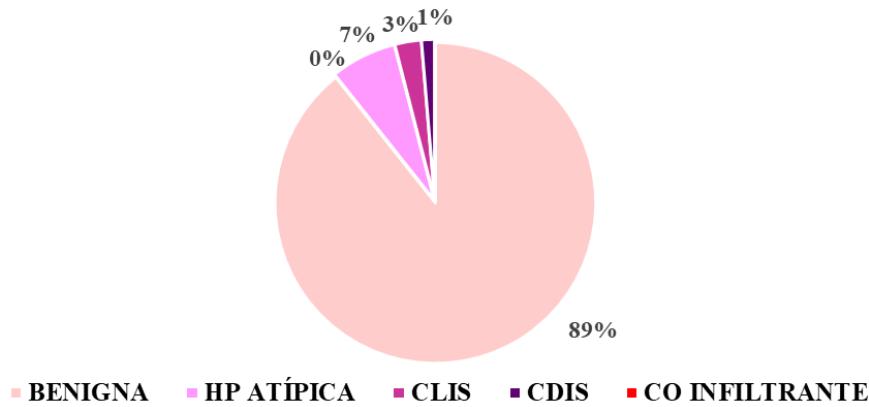
El 89% de las MP (67 mamas) obtuvieron un diagnóstico anatomo-patológico de benignidad tras el análisis definitivo de la pieza quirúrgica. Se hallaron 10% (7 mamas) de LMAR, 7% HP atípica (5 mamas) y 3% CLIS (2 mamas). No se diagnosticó ningún CO infiltrante en la serie, pero sí 1 caso/mama (1%) de CDIS. Todos los hallazgos, a excepción de una HP atípica, procedían de MPC. **Figuras 10 y 11, de arriba a abajo:**

### HALLAZGOS MP BIOPSIA DEFINITIVA



■ BENIGNA ■ LMAR ■ CO

### HALLAZGOS MP BIOPSIA DEFINITIVA (DETALLADOS)



■ BENIGNA ■ HP ATÍPICA ■ CLIS ■ CDIS ■ CO INFILTRANTE

Se halló HP atípica en 4 pacientes (4 mamas), todas ellas sometidas a MPC, con una media de edad de 46 años (paciente más joven 36, más longeva 53). Todos los tumores primarios eran CDI T1, 3 de ellos con RE y RP - y 1 de ellos con RE y RP+, todos ellos asociaban lesiones de riesgo, 2 de ellos eran multicéntricos/multifocales y los otros 2 eran los únicos con axila positiva (N1 ambos). El CBCRisk promedio fue de 2.26. La paciente de mayor edad, 53 años, contaba con el CBCRisk más elevado (3.24), pero era también la única de las 4 pacientes portadora de mutación (BRCA1+). Sólo una de ellas había recibido quimioterapia neoadyuvante. Todas contaban con mamografía preoperatoria, normal en todos los casos. Sólo 3 de ellas habían sido sometidas a RNM antes de la intervención y sólo fue identificado un hallazgo sospechoso que fue biopsiado y negativo para malignidad.

Se halló CLIS en 2 pacientes (2 mamas), ambas sometidas a MPC, con 53 y 59 años, de forma simultánea al tratamiento de sus tumores primarios, ambos carcinomas lobulillares RE y RP + y HER 2 -, ambos asociaban lesiones de riesgo y uno de ellos era multifocal/multicéntrico. La paciente de 59 años, CLI, T3 N1, con un CBCRisk de 1.48 fue sometida a BSGC con resultado

negativo. La paciente de 56 años, se desconoce estadio T debido a que había sido sometida previamente a varias cirugías estereotáxicas, su estadio axilar era N0. En ésta, una mamografía preoperatoria había obligado a biopsiar un hallazgo sospechoso con diagnóstico de HP atípica, y no fue sometida a BSGC. Ninguna de ellas había sido tratada con quimioterapia neoadyuvante, ni se había realizado RNM preoperatoria y su estado de portadoras es desconocido.

Se halló CDIS solamente en 1 paciente (1 mama), sometida a MPC a la edad de 55 años debido a un CDIS RE y PR+ y HER desconocido multifocal/multicéntrico y con lesiones de riesgo asociadas (CLIS multifocal e hiperplasia ductal atípica), axila negativa, CBCRisk 3.13. No había sido tratada con quimioterapia neoadyuvante y su estado de portadora es desconocido. Se propuso a la paciente realización MPC debido a microcalcificaciones sospechosas difusas en ambas mamas, pese a que la biopsia de mama sana preoperatoria sólo era diagnóstica de hiperplasia ductal atípica. El análisis definitivo de la MPC evidenció CD papilar de bajo grado, asociado a CLIS multifocal e hiperplasia ductal atípica. Fue sometida a BSGC, con resultado negativo.

No fue diagnosticado ningún CO infiltrante.

Del total de la muestra se contabilizaron 18 mujeres con edad  $\geq$  a 55 años, 16 de ellas sometidas a MPC. Sólo en 2 de estas últimas se detectó malignidad en la piezas de MP: 1 CLIS y 1CDIS.

Del conjunto, 19 pacientes fueron diagnosticadas de tumores con  $T \geq 2$ . De éstas sólo 1 fue diagnosticada de CLIS en la mama contralateral. Sólo 5 pacientes contaban con una  $N \geq 2$  en el momento de la intervención y en ninguna de ellas se identificaron hallazgos malignos en las piezas de MPC.

En la serie existían en total 3 pacientes con diagnóstico de CDIS. En dos de ellas, de 40 y 55 años, con CBCRisk 4.33 y 3.13 respectivamente, el tumor índice era multifocal/multicéntrico y contaba con LMAR asociadas, ambas fueron sometidas a BSGC con resultado negativo, y sólo en una de las piezas se halló, como se ha comentado previamente, CDIS (el único de la serie).

Se detectaron 34 pacientes con CDI, con una media de 48.61 años, y CBCRisk de 1.89. De ellos, sólo en 4 se detectaron hallazgos patológicos en la pieza de MPC (HP atípica), con una media de 46 años y CBCRisk medio de 2.26. Todos los tumores índices contaban con LMAR asociadas y la mitad eran multicéntricos/multifocales, sólo una de las pacientes era BRCA1+, sólo uno de los tumores era triple negativo y sólo 1 de las pacientes había recibido quimioterapia

neoadyuvante. De las 30 pacientes sin hallazgos patológicos, 12 presentaron tumores triples negativos, 12 LMAR asociadas y 13 multicentricidad/multifocalidad.

De las 8 pacientes con diagnóstico de CL, sólo 1 de ellas fue insitu y 7 infiltrante. No se hallaron lesiones asociadas en 6 de ellas, todas con tumores infiltrantes, CBCRisk promedio 1.23, 4 de ellas con Gail <1.67. 3 habían recibido quimioterapia neoadyuvante, 4 tumores eran multicéntricos/multifocales y 2 asociaban LMAR, su estadio fue variable T1-3 y N0-3. Se encontraron lesiones en la pieza contralateral en 2 ocasiones, ambos CLIS, uno procedente de un tumor índice in situ y el otro del infiltrante restante.

De total de pacientes sometidas a MPC (49): 23 de los tumores índices estaban acompañados de LMAR y en 7 de ellos se produjeron hallazgos malignos en la mama contralateral (4 HP atípica, 2 CLIS, 1CDIS). Veintidós de los tumores índices fueron multicéntricos/multifocales y en 4 de ellos se halló malignidad contralateral (2HP atípica, 1CLIS y 1 CDIS). Del total de tumores primarios, en 16 coincidieron ambas circunstancias (multicentricidad/multifocalidad y LMAR asociadas) y en cuatro de ellos se detectó malignidad, los mismos casos que los últimos referidos (HP atípica, 1CLIS y 1 CDIS).

En la serie se detectaron un total de los 10 tumores triple negativo, con una media de 50,6 años y CBCRisk promedio de 2.83, todos salvo uno había recibido quimioterapia neoadyuvante, estadío variable T1-3 y N0-N2. Sólo en uno de ellos se detectó HP atípica, una mujer de 53 años con CBCRisk 3.24 y un tumor T1N0.

Se detectaron 12 tumores HER2+, sólo en dos de ellos se halló HP atípica en la pieza de mastectomía, ambos con tumor primario CDI multicéntrico/multifocal con LMAR asociadas.

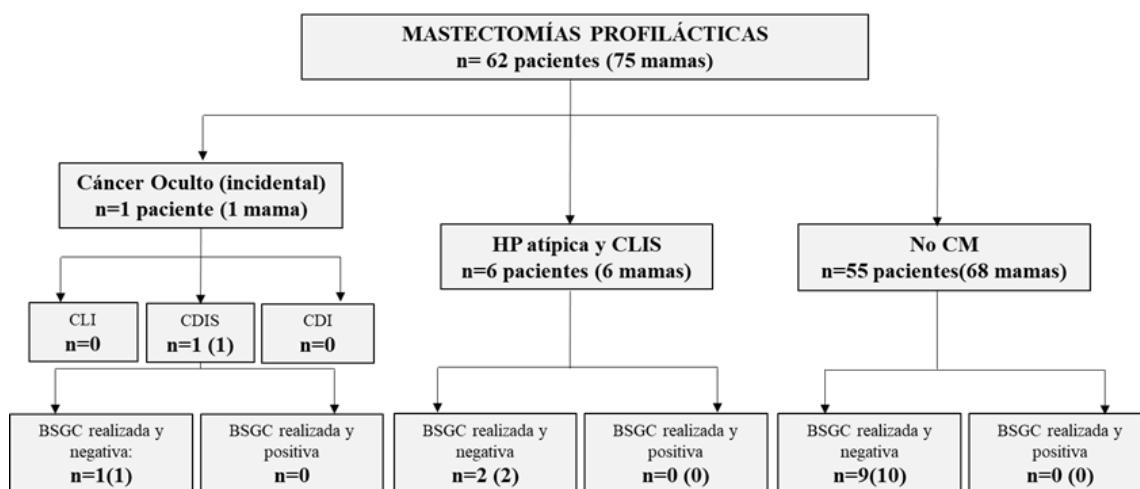
Veinticuatro de las pacientes había recibido quimioterapia neoadyuvante como parte del tratamiento de su tumor primario, sólo en una de ellas se detectó hallazgo patológico, HP atípica (referida en antepenúltimo párrafo). Del total de pacientes que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante, se detectó malignidad en 6, 3 HP atípicas, 2CLIS y 1CDIS.

Los índices Gail y CBCRisk no se pudieron calcular en todas las pacientes por falta de determinados datos. Pero analizando los datos de aquellas en las que se pudo calcular: un total de 12 pacientes contaban con un Gail  $\geq$  1.67, de ellas en una se detectó HP atípica y en otra CLIS; de las 36 pacientes con Gail < 1.67, en 2 se detectó HP atípica, en 1CLIS y en 1CDIS; se detectaron 17 pacientes con CBCRisk  $\geq$  2, en 2 de ellas se detectó HP atípica y en 1 CDIS; en las 31 pacientes con CBCRisk < 2 se detectaron 2 HP atípicas y 2 CLIS.

No se detectó en el grupo ningún tumor inflamatorio.

#### **4.6.Biopsia selectiva del ganglio centinela en la mastectomía profiláctica:**

En nuestro estudio se realizó BSGC en 12 pacientes, en un total de 13 MP. En 11 intervenciones de MPC y 1 MPB. No tuvo resultado positivo en ninguno de los casos, por lo que no supuso en ninguno de ellos un cambio en el plan terapeútico ni la necesidad de realizar linfadenectomía axilar. Todos los resultado intraoperatorios fueron negativos y se confirmaron con el análisis definitivo posterior. No se detectó ningún CO infiltrante. Por lo tanto, no se precisó estadificación axilar posterior mediante linfadenectomía axilar en ningún caso. En la **Tabla 5** se detallan los hallazgos de MP y la realización y resultado de BSGC según subgrupos:



Una hipótesis para el bajo diagnóstico de malignidad en la BSGC podría deberse al fallo de la técnica, la realización de 1 solo marcador (azul de metileno o radiotrazador), a excepción de los casos sometidos a quimioterapia neoadyuvante, o error de análisis anatopatológico. Sin embargo consideramos que es improbable ya que, no se hallaron discordancias entre el diagnóstico intraoperatorio y el informe anatopatológico definitivo de los ganglios y la anatomía patológica definitiva de todas las mastectomías sometidas a BSGC fue de benignidad; el CO en la muestra es prácticamente nulo y por lo tanto es de esperar que la positividad para GC sea también cercana a cero.

En nuestro estudio no ha sido registrado el número medio de GC identificados y dado que ninguno ha obtenido un resultado positivo no ha sido posible determinar si su positividad fue para células tumorales aisladas, micrometástasis o macrometástasis.

Se realizó un sobretratamiento (BSGC sin ser imprescindible para su correcto manejo terapéutico) en el 92.3% de las MP en las que se realizó. Si se tiene en cuenta que el único CO detectado fue un CDIS diagnosticado en la propia pieza completa de mastectomía y no en una biopsia preoperatoria, no sería necesaria la BSCG para estadificación axilar. Por lo tanto, la paciente no fue sometida a infratratamiento y podríamos hablar de un sobretratamiento del 100% de las pacientes en las que se realizó BSGC.

## 5. DISCUSIÓN

La mastectomía profiláctica (MP) o mastectomía reductora de riesgo se define como aquella mastectomía que se realiza sobre una mama sin diagnóstico previo de cáncer. Tiene como objetivo eliminar la mayor cantidad de tejido mamario sano, susceptible de desarrollar lesiones malignas. Incluye la Mastectomía Profiláctica Bilateral (MPB) y Contralateral (MPC). Es un procedimiento irreversible, que altera la imagen corporal de la paciente y su calidad de vida. No está exenta de complicaciones y en muchas ocasiones requiere cirugías adicionales. A pesar de ello en los últimos años se ha constatado un incremento de la realización de este tipo de procedimientos; la mejora en las técnicas reconstructivas y la generalización de la reconstrucción inmediata, o tal vez la influencia de la decisión de algunas celebridades de someterse a una mastectomía reductora de riesgo (el conocido como “Efecto Jolie”), podría justificar este hecho.

La MP ha demostrado una disminución notable del elevado riesgo de presentar un CM a lo largo de la vida en pacientes portadoras de mutaciones de riesgo, sin embargo, el papel de MPC como estrategia reductora de riesgo en mujeres diagnosticadas de CM unilateral es más controvertido. La variedad de escenarios clínicos que se plantean según las circunstancias individuales de cada paciente (edad, estado de portadoras, antecedentes, tipo de tumor etc.) hacen que el asesoramiento sea complejo. El convencimiento de que existen determinados factores que aumentan notablemente el riesgo de padecer CM en algunas mujeres, así como motivos subjetivos o creencias propias de las pacientes que las impulsan a someterse a este procedimiento, es lo que nos lleva a realizar este estudio, para el análisis de esta práctica en nuestro hospital.

### MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL EN PACIENTES CON ELEVADO RIESGO GENÉTICO

La mayoría de las mujeres que padecen CM no son portadoras de mutaciones conocidas o tienen una historia familiar notoria<sup>1,4</sup>. El CM hereditario supone sólo entre el 5-10% de todos

los casos de CM<sup>5</sup>. El Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (SCMOvH) se debe en el 40-50% de los casos a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 y menos del 10% a mutaciones en otros genes como TP53, PTEN, BALB2, CHEK2 y STK11. El resto, a variantes genéticas de un pequeño número de genes infrecuentes<sup>5</sup>.

Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 suponen para las portadoras un elevado riesgo de desarrollar tanto CM como COv, y son frecuentes los estudios en la bibliografía que evalúan la reducción de riesgo de la cirugía profiláctica. Sin embargo, existe una ausencia de evidencia sobre el beneficio de estas intervenciones en otras mutaciones.

Las indicaciones para detección de mutaciones BRCA han variado a lo largo de los años, siendo en la actualidad menos restrictivas. La práctica habitual se realiza en mujeres diagnosticadas de CM a una edad temprana, especialmente en el caso de tumores triple negativo, y en casos con importante historia familiar.

Respecto a las indicaciones para realización de MPB, en la actualidad son tres, alcanzadas mediante consenso<sup>19</sup>:

- Antecedentes de CM en múltiples familiares de primer grado y/o familiares con CM y COv (Síndromes Hereditarios de CM y Cov).
- Pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2 confirmadas.
- Biopsia con diagnóstico histológico de: HP ductal atípica, HP lobulillar atípica o CLIS.

En nuestra muestra, del total de las 13 MPB (26 mastectomías), 8 se debieron a mutaciones de riesgo demostradas (62%) y 5 mastectomías a historia familiar (38%). Sólo en 2 pacientes coincidieron ambas circunstancias. Once del total de las pacientes (17.74%) eran portadoras de mutaciones BRCA, siete de ellas BRCA1 positivas (11%) y cuatro BRCA2 positivas (8%). Del total de tumores, sólo 3 resultaron BRCA+, es decir, 6.1%, acorde con los datos reportados en la bibliografía. Sólo una paciente fue diagnosticada de una mutación diferente, positividad para ATM/CHEK2, tratándose de la paciente más longeva del conjunto con 74 años, también con CM diagnosticado (2%).

Según estudios retrospectivos, el riesgo acumulado estimado de CM a la edad de 70 años es en portadoras BRCA1 entre el 40-87% y en BRCA2 entre el 27-84%<sup>20</sup>. Las amplias diferencias entre estudios y los amplios intervalos de confianza aportados pueden deberse a múltiples cuestiones como por ejemplo la variabilidad de la muestra, métodos analíticos o factores de confusión como el estilo de vida o factores hormonales. Se han demostrado variaciones del riesgo en función de la localización de las mutaciones, siendo las mutaciones alojadas en el exón 11 de ambos genes las que se asocian con una posibilidad mayor de COv y una menor de CM<sup>20</sup>.

Para BRCA1+, la incidencia por década aumenta notablemente desde el grupo de edad “21-30 años” (5.9‰ persona-año) al grupo “31-40 años” (23.5‰ persona-año). Sin embargo, no

hay diferencias significativas ( $p=0.97$ ) desde los 31 años a los 70 años, con un pico en el rango “41-50 años” de 28.3‰ persona-año<sup>20</sup>. Para BRCA2+, no se muestran diferencias significativas en cuanto a la incidencia entre los 41 y los 80 años ( $p=0.57$ ) con un pico en el rango de “51-60 años” de 30.65.9‰ persona-año<sup>20</sup>.

La incidencia estandarizada por edad disminuye conforme aumenta la edad tanto para BRCA1+ ( $p<0.001$ ) como para BRCA2+ ( $p<0.001$ ). Mientras que el riesgo acumulado de CM para BRCA1 y 2 a los 80 años es similar, 72% (IC95%, 65-79%) y 69% (IC95%, 61-77%) respectivamente; el riesgo acumulado a los 50 años difiere significativamente, siendo superior para BRCA1 ( $p=0.03$ ). Las corrección del riesgo acumulado de CM a la edad de 80 años tras la realización de SOB fue de 70% (IC95%, 60-80%) y 75% (IC95%, 67-83%), es decir tuvo un beneficio limitado. En nuestra muestra, la aparición de los CM en este tipo de pacientes ocurrió a una edad media de 50,3 años, más tardío para el caso BRCA2+.

Existen diversas estrategias de manejo de pacientes con predisposición genética para padecer CM, entre las que se encuentran las medidas de detección precoz o estrategias de vigilancia intensiva, la quimioprevención y la cirugía profiláctica.

Las estrategias de vigilancia intensiva están bien establecidas. El seguimiento de las pacientes portadoras debe iniciarse a los 25 años mediante examen clínico y RM anual, añadiendo mamografía anual a partir de los 30 años. Estudios recientes han observado una disminución del riesgo de diagnóstico de CM en estadios II a IV a los 6 años de seguimiento del 1,9% frente al 6.6% con protocolos de *screening* convencional<sup>21</sup>. Se desconoce la edad a la que se comenzó el seguimiento de las pacientes mutadas de nuestro estudio, si bien es cierto que prácticamente la totalidad de ellas cuentan con RNM y mamografía de seguimiento, las pruebas de algunas pacientes no constan ni se tiene acceso a ellas por haberse realizado en centros privados (se desconoce motivo).

Sin embargo, en la literatura no ha quedado establecida la edad a la que se debe practicar la MPB en estas pacientes, aunque en algunas series se ha afirmado que cuanto más precoz se realice mayor es el índice de protección, el beneficio esperado por la MPB decae si se realiza a una edad más tardía. Así, la probabilidad de estar viva a los 80 años se incrementa un 8,7% si la MPB se realiza a los 25 años y solo un 2.8% si se realiza a los 50 años<sup>22</sup>. En nuestro hospital, la media de edad de las pacientes sometidas a MPB durante los 3 últimos años es de 47,07 años, siendo la paciente más joven del conjunto una mujer de 28 años sometida a MPB tras el diagnóstico de mutación BRCA2. Es decir, podríamos afirmar que actualmente este procedimiento se lleva a cabo a una edad demasiado tardía en nuestro centro.

Actualmente, es indiscutible la efectividad de la MPB para la reducción de riesgo de CM en pacientes portadoras de mutaciones. Una revisión sistemática<sup>21</sup>, que incluía 10 estudios, y un metaanálisis<sup>6</sup>, con 6 estudios, ambos publicados en 2016, concluyeron que la MPB es una estrategia eficaz para la reducción de CM en pacientes portadoras, mostrando una disminución superior al 90%, con una incidencia de CM tras MPB inferior al 3%. Comparadas con los controles, los casos de CM post-MPB tuvieron un RR de 0.114 (95% CI, 0.041-0.317), confirmando la sustancial y estadísticamente significativa reducción del riesgo. Dado el escaso número de casos no fue posible determinar si existían diferencias entre BRCA1 y BRCA2.

Se ha planteado la posibilidad de que existan diferencias cuantitativas en términos de reducción de riesgo según la técnica quirúrgica empleada y que no todas proporcionen una disminución máxima de riesgo. Las mastectomías subcutáneas mantienen una cantidad de tejido mamario sustancialmente mayor comparadas con la mastectomía total y la mastectomía tipo *nipple-sparing* mantiene una cantidad de tejido retroareolar superior a otras técnicas. Sin embargo, ambas han demostrado ser oncológicamente seguras, con una baja incidencia de CM tras su realización<sup>21</sup>, por lo que se podría asumir que también lo son es este escenario.

La MPB también parece ser efectiva en términos de reducción de la mortalidad, si bien no se traduce en un claro beneficio en la supervivencia global. En el metaanálisis previamente mencionado<sup>6</sup>, se mostró que la MPB comparada con el seguimiento en pacientes portadoras de mutaciones ofrecía un descenso de todas las causas de mortalidad, sin una reducción significativa de la mortalidad global (HR 0.226, 95%CI 0.05-1.016) y por lo tanto sin un claro beneficio para la supervivencia; uno de los estudios encontró que ni siquiera disminuía la causa específica de mortalidad por CM (HR 0.29, 95%CI, 0.03-2.61). Es posible que la reducción de riesgo de CM tras MPB todavía no se haya traducido en un aumento de la supervivencia global por el corto seguimiento de las pacientes.

Las pacientes portadoras de mutaciones BRCA presentan también un riesgo elevado de padecer COv a lo largo de su vida, con un riesgo acumulado a la edad de 70 años de 16-68% en pacientes BRCA1+ y del 11-30% en pacientes BRCA2+. El aumento de la incidencia de COv con la edad se produce hasta el rango “61-70 años”, es significativamente mayor en BRCA1 pero en ninguno de los dos grupos aparecen casos antes de los 30 años.

Los métodos de detección precoz con menos efectivos en el caso del COv, por ese motivo *The National Comprehensive Cancer Network Guidelines* se recomienda la reducción de riesgo

mediante salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) entre los 35 y los 40 años o, como alternativa, la ecografía transvaginal asociada a la cuantificación periódica del CA-125.

La reducción del riesgo de CM tras la MPB se ha visto en pacientes sometidos a SOB y no, por lo que es posible que la SOB contribuya a aumentar el descenso de riesgo que aporta la MPB sin un papel protagonista. Un metaanálisis<sup>6</sup> llevado a cabo en 2016, mostró que la SOB aportaba una reducción del riesgo de CM en pacientes portadoras de mutación BRCA entre el 38 y el 72% (RR 0.552, 95% IC, 0.448-0.682), en las portadoras BRCA 1 la SOB se asocia con una disminución del riesgo de CM con un RR estimado del 0.47 (95% IC, 0.348-0.636) y en las portadoras de BRCA 2 con un RR estimado del 0.468 (IC 95%, 0,263-0.835). Además, se observó una reducción del 65% en todas las causas de mortalidad en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y 2 sin historia previa de cáncer, mientras que, en las mujeres con historia previa de CM, la reducción del riesgo fue del 57% para todas las causas de mortalidad.

El mecanismo por el cual la SOB reduce el riesgo de CM no está claro. Las portadoras de mutaciones BRCA1 sufren habitualmente tumores triple negativo y las portadoras de BRCA2 de tumores que expresan receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP). Así ocurrió en nuestra serie: los 2 CM en BRCA1 fueron triple negativo y el único tumor en BRCA2 RE, RP y HER2+. Se ha sugerido la posibilidad de que la SOB pudiera intervenir en la génesis del tumor en mutaciones BRCA1 y que el crecimiento de células RE y PR negativas pudiese estar inducido indirectamente a través de señales paracrinias producidas por células RE y PR positivas. Por tanto, el efecto de la SOB en portadoras BRCA1 va más allá de su efecto antiestrogénico<sup>6</sup>.

En pacientes que ya han sido diagnosticadas de CM la SOB tiene un papel protector para el desarrollo de CMC<sup>4</sup>. La evaluación de la SOB como estrategia de prevención de CMC mostró que tras 20 años de seguimiento tras el primer diagnóstico de CM el riesgo acumulado de un nuevo tumor fue del 38% en portadoras de BRCA1 y del 34% en portadoras de BRCA 2<sup>20</sup>. El escaso seguimiento de nuestras paciente, y la escasa realización de SOB en nuestra serie impiden comparaciones específicas respecto a esta cuestión.

Como cabría esperar, la combinación de SOB y MPB otorga una supervivencia superior, pero sólo comparado con el seguimiento (todas las causas de mortalidad, HR 0.65, 95% IC, 0.065-0.325)<sup>6</sup>. En nuestra muestra, sólo existen 4 pacientes sometidas a ambos procedimientos profilácticos (3 pacientes BRCA1+ y 1 BRCA2+) con una edad media de 53,5 años.

## **MASTEKTOMÍA PROFILÁCTICA CONTRALATERAL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA**

Tradicionalmente se ha considerado que tras el diagnóstico de CM la paciente sufre un aumento del riesgo de padecer un tumor contralateral metacrónico. El cáncer de mama contralateral (CMC) es el tumor primario más frecuente en pacientes diagnosticadas de CM unilateral, constituyendo entre el 30-50% del total de los segundos tumores primarios diagnosticados en este tipo de pacientes<sup>23,24,25,26</sup>.

De acuerdo con la literatura, el riesgo de CMC es del 0.1-1% anual, estando por debajo del 0.5% anual en pacientes sin antecedentes familiares<sup>8,18, 23,27,28</sup>. El seguimiento de una amplia cohorte histórica (1973-1996) realizado por el programa *SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program)*, permitió determinar que la incidencia de CMC en un seguimiento de 5, 10, 15 y 20 años es, respectivamente del 3%, 6.1%, 9.1% y 12% (con una incidencia anual del 0.6%)<sup>24</sup>. Se han publicado otros datos más alarmantes, oscilando según la fuente consultada entre 4.6-68% en incidencia de CMC (Nielsen et al<sup>29</sup>, durante la autopsia de 84 mujeres con CM unilateral, halló CMC en el 68% de los individuos). Sin embargo, las cifras más aceptadas, debido al tamaño y características de la cohorte de referencia, son inferiores al 6%<sup>28</sup>.

Los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de CMC (>4veces) son la presencia de mutaciones genéticas y la presencia de antecedentes familiares; se ha demostrado también la asociación con cáncer primario tipo medular, raza negra, tratamiento radioterápico previo, supervivencia superior a 5 años tras el diagnóstico inicial y la edad joven al diagnóstico<sup>4, 23,24</sup>.

La presencia de historia familiar aumenta el riesgo de CM contralateral, pero el modelo para el análisis de este incremento es complejo. El estudio de grandes cohortes de mujeres con CM, ha permitido determinar que la presencia de historia familiar supone un aumento del riesgo de 2.8 veces. El análisis por subgrupos, revela que el riesgo es incluso superior cuando los antecedentes se encuentran en familiares de primer y segundo grado con un RR 2.33, sólo antecedentes de primer grado RR 1.38 y segundo o tercer grado RR 1.13. Múltiples antecedentes en familiares de primer grado otorgan incluso un aumento del riesgo mayor<sup>30</sup>.

El estudio *WECARE (Women´s Environment Cancer and Radiation Epidemiology Study)*, que consistió en un estudio de casos (mujeres con CM bilateral no sincrónico) y controles (mujeres con CM unilateral), determinó que las mujeres no portadoras de mutación BRCA1/2 pero con antecedentes familiares existía un riesgo superior de CMC cuando el diagnóstico primario era a una edad temprana (<45 años), a pesar de que el estadio fuera precoz. El riesgo acumulado de CMC a los 10 años estratificado por edad fue de 6.7% en mujeres entre 50-54 años,

9% en mujeres entre 40-44 años y 14.7% en mujeres entre 30-34 año<sup>31</sup>. En nuestra muestra se hallan 20 mujeres con edad <45 años, cometidas a MPC tras diagnóstico de CM primario.

Sin embargo, las pacientes que presentan un riesgo superior de CMC son las pacientes portadoras de mutaciones de riesgo (BRCA 1 y 2), estimándose el riesgo acumulado a lo largo de la vida entre el 20-83%<sup>20</sup>, con un riesgo anual del 2-3%<sup>8</sup>. El intervalo medio de aparición del CMC es 4 años, sin variaciones por edad al diagnóstico del primer tumor ni mutación detectada<sup>6</sup>.

Para mujeres con mutación BRCA1, la incidencia de CMC varía entre 23 y 28‰ persona-año con un periodo de seguimiento de 20 años. El riesgo acumulado de CMC 20 años después del primer diagnóstico de CM es del 40% (IC95%, 35-45%), pero el riesgo disminuye conforme aumenta la edad al diagnóstico primario (diagnóstico <40 años, HR 0.81-IC95%, 0.58-1.12 para mujeres entre “40-50 años”, y HR 0.71-IC95%, 0.45-1.11 para mujeres “>50 años”)<sup>6</sup>. Para mujeres con mutación BRCA 2, la incidencia de CMC varía entre 13 y 18‰ persona-año con un periodo de seguimiento de 20 años. El riesgo acumulado de CMC 20 años después del primer diagnóstico de CM es del 26% (IC95%, 20-33%), pero el riesgo disminuye conforme aumenta la edad al diagnóstico primario (diagnóstico <40 años, HR 0.73-IC95%, 0.41-1.26 para mujeres entre “40-50 años”, y HR 0.76-IC95%, 0.43-1.36 para mujeres “>50 años”); y menor que BRCA1 ( $p<0.001$ )<sup>6</sup>. La malignidad de CM es especialmente grave en pacientes portadoras de mutación en TP53 (Síndrome *Li-Fraumeni*). Esta mutación conlleva un riesgo cercano al 100% de padecer cáncer a lo largo de la vida, desarrollando la mayoría de las portadoras CM antes de los 46 años<sup>32</sup>. Sin embargo, debido al escaso número de portadoras impide que existan datos más detallados sobre el riesgo de CMC.

En el resto de las pacientes afectas de CM unilateral, estas cifras podrían no corroborarse en el escenario europeo de las últimas décadas. El empleo de terapias adyuvantes ha permitido una disminución del riesgo de CM contralateral en un 30%<sup>4</sup>, alcanzando una reducción de entre el 50-70% en el caso de los tratamientos antihormonales, especialmente los inhibidores de la aromatasa<sup>8</sup>. El estudio realizado por el grupo WECARE concluyó que la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante como tratamiento del tumor primario se asociaba con una reducción del riesgo de CMC de entre el 35-40% en mujeres de menos de 50 años, con una duración del efecto protector de 10 años<sup>31</sup>.

En este panorama surge la MPC como estrategia reductora de riesgo del CMC. Según el análisis de datos obtenidos de cohortes de mujeres estadounidenses, la MPC podría disminuir el riesgo de CM contralateral hasta en un 150% en presencia de determinados factores de riesgo<sup>4</sup>. Sin embargo, se aceptan con frecuencia cifras más cercanas al 94% de reducción de riesgo<sup>23</sup>, hasta

un 96% en el caso de historia de CM familiar<sup>33</sup> y del 90% y 91% respectivamente en portadoras de mutación BRCA 1 y 2 tras un seguimiento medio de 10 años<sup>34,35</sup>. Pese a ello, el riesgo de metástasis sistémicas del tumor índice excede a menudo el riesgo de CMC en estas pacientes, por lo que la mayoría de ellas no experimentan ningún beneficio en cuanto a supervivencia.

Paradójicamente desde los años 90 la realización de éste procedimiento continúa en aumento, especialmente en mujeres con bajo riesgo de CM contralateral. En 1993, *The Society of Surgical Oncology* publicó una guía con las indicaciones fundamentales para la MPC, actualizada en 2007<sup>19,23</sup>. Dichas indicaciones son:

- Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (mutaciones BRCA1 y 2 confirmadas o antecedentes familiares).
- Dificultad de seguimiento mamográfico de la mama contralateral debido a densidad elevada, masas indeterminadas o microcalcificaciones difusas.
- Radioterapia sobre la pared torácica anterior antes de los 30 años como tratamiento del Linfoma Hodgkin.
- Deseo de simetrización o reconstrucción mamaria bilateral y miedo al padecimiento de otro CM.

Los factores más frecuentes que influyen en la toma de decisiones a la hora de someterse a este tipo de cirugía son<sup>8,18,23,28</sup>: haber padecido un CM mamográficamente oculto (no diagnosticado por el sistema de *screening*), historia familiar de CM, dificultad de acceso al *screening* periódico de CMC y/o miedo al estrés emocional que este supondrá, mamas clínica y radiológicamente densas con microcalcificaciones difusas de etiología intederminada, mala experiencia personal con el tratamiento quimioterápico, acceso a reconstrucción inmediata y temor a padecer un nuevo CM.

Respecto a estas dos últimas cuestiones deben hacerse puntualizaciones. En primer lugar, debe tenerse en cuenta que no todas las pacientes son susceptibles de reconstrucción, bien por edad o por sus comorbilidades asociadas; de hecho, el aumento del número de MPC puede ser debido a la elección de determinadas opciones de tratamiento del cáncer primario, y el deseo de simetrización tras la reconstrucción o la insatisfactoria conservación de la mama más que a un elevado riesgo de CMC<sup>23</sup>. En nuestra muestra, se han contabilizado 10 mujeres con edad > 60 años (5 de ellas > 65 años y 2 > 70 años), todas ellas sometidas a MPC simultánea a mastectomía terapéutica con reconstrucción bilateral protésica inmediata, si vienen es cierto que no se han recogido comorbilidades ni datos sobre la calidad de vida ni motivos de reconstrucción, simplemente la edad de las pacientes debería invitar a la reflexión. Respecto a la segunda cuestión,

se sabe que la sobreestimación del riesgo de CMC por parte de las pacientes en ocasiones es de entre 5 a 10 veces superior al real<sup>18</sup>.

Por todo ello, y aunque entre el 80-90% de las mujeres sometidas a MPC se declaran satisfechas con los resultados obtenidos a largo plazo (a pesar de que hasta el 20-30% de ellas presentan complicaciones postquirúrgicas como dolor crónico, problemas con los implantes, cuestiones estéticas o sexuales) y la MPC no afecta en términos globales a la calidad de vida<sup>36</sup>, la MPC constituye una agresión al organismo lo suficientemente importante para cuestionar con detenimiento sus beneficios y establecer el riesgo de CMC de forma individual. Por ese motivo, consideramos oportuno proponer un modelo de hoja informativa de uso clínico con algunas aclaraciones sobre el procedimiento (Anexo 6)<sup>13</sup>, que pretende favorecer el papel activo de las pacientes durante la atención, evitando que el estrés emocional de la situación impida una reflexión profunda de lo que se les propone llevar a cabo sobre su cuerpo.

Respecto al cálculo del riesgo individual de CMC, en 2015 Basu et al<sup>8</sup> propusieron un sencillo sistema:

1. Cálculo de los años en riesgo de CMC (partiendo de una esperanza de vida de 80 años):

$$80 \text{ años} - \text{edad de la paciente (años)} = \text{número de años en riesgo de CM contralateral}$$

2. Empleando como riesgo anual 0.5% (riesgo anual en pacientes sin historia familiar ni mutación comprobada):

$$\text{nº de años en riesgo de CM contralateral} \times 0.5\% = \text{riesgo vital de CMC}$$

3. Ajuste del valor según factores individuales del paciente:

-RE positivos y terapia antiestrogénica:  $\times 0.5$  (50% de reducción del riesgo).

-Portadoras de mutaciones:  $\times 4$  (2% incidencia anual de CMC).

-SOB < 40 años (natural, quirúrgica o farmacoinducida):  $\times 0.5$  (50% de reducción del riesgo).

-Historia Familiar:  $\times 2$

Este cálculo podría emplearse para establecer una estadificación clínica del riesgo basada en 4 categorías:

-Bajo riesgo: <10% de CM contralateral en el tiempo de vida restante.

-Riesgo por encima de la media: 10-20% de CM contralateral en el tiempo de vida restante.

-Riesgo Moderado: 20-30% de CM contralateral en el tiempo de vida restante.

-Alto riesgo: >30% de CM contralateral en el tiempo de vida restante.

Otro de los modelos descritos es el llamado CBC Risk (*Contralateral Breast Cancer Risk*). El análisis multivariante permitió identificar ocho factores de riesgo: edad al diagnóstico del CM primario, terapia hormonal, antecedentes familiares de primer grado, alto riesgo previo al diagnóstico (considerado como la presencia de CLIS en el CM primario y/o antecedentes de LAMR en cualquiera de las dos mamas), estatus RE, densidad mamaria, tipo del CM primario y edad al nacimiento del primogénito (especialmente si  $>40$ años)<sup>18</sup>. En nuestro estudio, se detectaron 17 pacientes con CBCRisk  $\geq 2$ , en 2 de ellas se detectó HP atípica y en 1 CDIS; en las 31 pacientes con CBCRisk  $< 2$  se detectaron 2 HP atípicas y 2 CLIS; es decir, las diferencias no fueron muy marcadas en función a parámetro.

Algunos autores han empleado el test de Gail para calcular el riesgo de CMC. Previamente se había descrito que valores en el test de Gail  $\geq 1,67$  se correlacionarían con una mayor probabilidad de desarrollar un CMC. Las limitaciones que creemos que puede tener el test de Gail en el cálculo del riesgo de CMC están en relación a la ausencia de valoración de los factores del tumor índice que puedan influir en este incremento del riesgo<sup>28</sup>. Doce de nuestras pacientes contaban con un Gail  $\geq 1.67$ , de ellas en 1 se detectó HP atípica y en otra CLIS; de las 36 pacientes con Gail  $< 1.67$ , en 2 se detectó HP atípica, en 1CLIS y en 1CDIS; como ocurre con el índice previamente mencionado, las diferencias en esta ocasión tampoco fueron reseñables.

Para finalizar, resaltar que no debe perderse de vista la perspectiva económica. No existen datos en la literatura suficientes para apoyar la MPC como estrategia coste efectiva frente al seguimiento en mujeres con tumores esporádicos, pero sí en mujeres portadoras de mutaciones BRCA<sup>36</sup>. Los resultados de un Trabajo de Fin de Grado realizado con la colaboración de la Unidad de Mama del Hospital Clínico concluyeron que la MPC no es más coste-efectiva que el seguimiento, ya que tiene mayores costes finales y no mejora de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad<sup>37</sup>.

## **CARCINOMA OCULTO EN MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA**

Una de las razones que se han esgrimido para la realización de MP es la posibilidad de hallar un carcinoma oculto (CO) o lesiones histológicas de riesgo moderado-alto (LMAR) en las piezas quirúrgicas definitivas. De hecho, nuestro actual estudio fue motivado por el hallazgo en un estudio previo de una incidencia de hallazgos patológicos en los especímenes de MPC superiores a los descritos en la literatura (Allué et al, Anexo 1).

En la serie histórica referida de pacientes sometidas a MPC la incidencia de CO fue del 4.4% y la presencia de LMAR se halló en 17.1% (atendiendo a las definiciones utilizadas para la realización del presente estudio). En la serie ahora estudiada la incidencia de CO ha sido del 1%

(un sólo caso de CDIS, ningún CO infiltrante) y 8% de LMAR (5% HP atípica y 3% CLIS), considerando MPC y MPB. Todos los hallazgos, a excepción de una HP atípica, procedían de MPC.

Una posible explicación de estas diferencias es que en la mencionada serie tanto el diagnóstico radiológico e histológico preoperatorio como la recogida de datos en la historia clínica fueron muy heterogéneos, y el alto porcentaje de CO podría ser en realidad atribuible una falta de diagnóstico preoperatorio. En los últimos años, coincidiendo con el desarrollo de una Unidad de Mama multidisciplinar, el proceso diagnóstico de las lesiones mamarias ha sido estandarizado y las pacientes son sistemáticamente evaluadas mediante mamografía y ecografía, biopsiando siempre las lesiones BIRADS 4 y 5 y, en muchas ocasiones también las lesiones BIRADS 3; además en el seguimiento de las pacientes portadoras de mutaciones se han incluido la RNM rutinaria.

La incidencia según la literatura de CO en MPB oscila entre el 0,5 y el 6% y de LMAR del 4,9 al 10%. En estudios que incluyen pacientes de mayor edad estas cifras son superiores (5,7 y 30,7% respectivamente) sin que se haya podido justificar por este hecho la elevada incidencia de LMAR (aumento de OR 2.3 por década de vida)<sup>6,38</sup>. La hipótesis de que las pacientes portadoras de mutación BRCA tienen una mayor probabilidad de hallazgos patológicos en los especímenes de MP tampoco ha podido ser demostrada en los estudios en los que se ha planteado, aunque en general, el análisis aislado de pacientes sometidas a MPB por ser portadoras de mutaciones de riesgo, reporta cifras más estables y algo superiores (hallazgos de CO entre un 2,7 y 3% de los casos)<sup>38</sup>. Como se ha mencionado, todos nuestros hallazgos no benignos de las piezas de MP proceden de MPC a excepción de un hallazgo de HP atípica, por lo tanto, según nuestros datos, se ha detectado en MPB un 3,8% de LMAR y un 0% de CO, es decir, hemos obtenido cifras inferiores a las reportadas por la bibliografía.

El conocimiento de que el riesgo acumulado de presentar un CM se incrementa con la edad en portadoras de mutaciones podría hacer esperar que la incidencia de CO o LMAR también se incremente con la edad en estas pacientes. En la literatura consultada no se ha encontrado ninguna referencia a este aspecto. En nuestra serie se observa, que a pesar de que como hemos afirmado con anterioridad, la edad a la que se realiza la MPB es tardía (media 47,07 años), la aparición de CO es nula y de HP atípica baja, sin aparecer además esta última en el individuo más longevo del grupo. Sin embargo, tras la revisión bibliográfica realizada se sigue considerando que el mayor beneficio de la MPB se obtiene cuando ésta se realiza a edades más tempranas y así debería empezar a llevarse a cabo en la población a la que atiende nuestro hospital.

Respecto a las MPC, algunas características histopatológicas del tumor índice, se han correlacionado con una mayor probabilidad de hallazgos patológicos en la mama contralateral. El alto grado de malignidad del tumor primario (RR 1.3 para Estadio III comparado con el Estadio I), el tamaño elevado ( $<2\text{cm}$  RR1, 2-5cm RR1.51,  $>5\text{cm}$  RR 1.89) y el número de ganglios axilares afectados (ninguno RR 1, 4-9 ganglios RR1.12 y  $>10$  ganglios RR 1.62) han demostrado ser factores de riesgo para la presencia de CM contralateral<sup>4</sup>. De nuestro conjunto de mujeres, 19 pacientes fueron diagnosticadas de tumores con  $T \geq 2$ , de éstas sólo 1 fue diagnosticada de CLIS en la mama contralateral y sólo 5 pacientes, contaban con una  $N \geq 2$  en el momento de la intervención, en ninguna de ellas se identificaron hallazgos malignos en las piezas de MPC.

La edad especialmente  $\geq 50$  años, SOB previa, RE negativo, RP negativo y LMAR asociados a tumor índice y CLIS primario suponen una mayor probabilidad de LMAR en la mama contralateral (por ello estas pacientes, al igual que las pacientes con hallazgos mamográficos sospechosos en la mama contralateral podrían beneficiarse de la MPC)<sup>28,38</sup>. Del global de nuestras mujeres, se detectaron LMAR en 6 mamas procedentes de MPC y 1 procedente de MPB, con una media de edad de 49.5 años, todos los tumores índices asociados a LMAR, 3 de ellos con receptores hormonales negativos, sólo una de ellas con tumor primario CLIS y sólo una de ellas sometida a SOB. Clásicamente, no se ha asociado a un incremento significativo de LMAR en la MP ni la raza de las pacientes, ni el CLI, ni la multicentralidad del tumor primario, ni la terapia hormonal sustitutiva previa, ni los antecedentes familiares de CM de primer grado<sup>28</sup>. Sin embargo, en nuestro conjunto, la mitad de nuestras LMAR se asociaron a tumores primarios multicéntricos y a 1 CLI.

Según los datos reportados por la bibliografía, la incidencia de CO en MPC oscila entre el 2-6%. Las pacientes con CLIS índice tienen una mayor probabilidad de CO en la mama contralateral (OR 4.013,  $p=0.002$  y nivel de significación  $<0.05$ ). El diagnóstico de CDI como tumor primario asociado a CDIS incrementa notablemente el riesgo respecto al CDI aislado y mucho más, por supuesto que el CDIS solitario<sup>38</sup>. En nuestra serie existían un total de 3 pacientes con diagnóstico de CDIS, sólo en una de las piezas se halló, como se ha comentado previamente un CDIS, estando acompañado el tumor primario de lesiones de riesgo (debe tenerse en cuenta que en nuestro estudio, tanto la HP atípica como los carcinomas in situ que acompañaban al primario se codificaron como “*lesiones de riesgo asociadas*”). Por otro lado, se detectaron 34 pacientes con CDI, sólo en 4 de ellas se encontraron hallazgos patológicos en la pieza de MPC (HP atípica). De los 8 tumores índice lobulillares, sólo 1 de ellas fue in situ y 7 infiltrantes, se encontraron lesiones en la pieza contralateral en 2 ocasiones, ambos CLIS, uno procedente del único tumor índice in situ y el otro de uno de los infiltrantes. Es decir, proporcionalmente, en nuestro estudio sucede lo observado en la literatura, ya que en el único CLIS índice de la muestra

se detectó malignidad en la mama contralateral, aunque en esta ocasión, no CO sino LMAR. De la misma forma, también, aunque no de una forma tan evidente, en uno de los CDI primarios, que asociaba lesiones de riesgo, se encontró malignidad en la mama contralateral.

Por otro lado, en el estudio de Yi et al<sup>28</sup> se determinó que, los predictores clínicos e histológicos para aparición de CO son, según un análisis univariante: edad  $\geq 50$  años, riesgo Gail  $\geq 1.67\%$ , tumor primario CLI, presencia de LMAR asociado a tumor índice y tumor primario multicéntrico. El análisis multivariante se revelaron como factores predictivos independientes de CO en la mama contralateral: CLI primario (OR 3.4, p=0.01 y nivel de significación <0.05), tumor primario multicéntrico (OR 3.1, p=0.004 y nivel de significación <0.05) y Riesgo Gail  $\geq 1.67\%$  (OR 3.5, p=0.005 y nivel de significación <0.05). No se asociaron con un incremento significativo de CO ni la raza de las pacientes, ni las características del tumor primario en cuanto a RE y RP, la terapia hormonal sustitutiva previa, los antecedentes familiares de CM de primer grado.

En nuestro conjunto, un total de 12 pacientes contaban con un Gail  $\geq 1.67$ . De ellas en una se detectó HP atípica y en otra CLIS. De las 36 pacientes con Gail  $< 1.67$ , en 2 se detectó HP atípica, en 1CLIS y en 1CDIS. Es decir, en nuestro estudio el empleo del Gail no ha sido tan útil como debiera como factor predictor.

En definitiva, principalmente el CLIS/I, pero también el CDI, especialmente si son multicéntricos, constituyen los factores de riesgo más importante para la presentación de CM contralateral<sup>27,28,38</sup>. Otros estudios multivariantes, sólo han encontrado diferencias significativas para CLIS como factor predictivo tanto para CO y LMAR en MPC<sup>38</sup>. La SOB se ha asociado con una menor probabilidad de LMAR en MPC y MPB, y con una disminución del riesgo de CM superior al 50% en pacientes de alto riesgo.

Como se ha comentado con anterioridad, el escenario europeo actual respecto al CM y CMC podría verse alterado por la influencia de los tratamientos administrados, como parte del tratamiento neoadyuvante o no y su influencia sobre este tipo de patología.

Por ejemplo, se ha propuesto la hipótesis de que la terapia sistémica sirva simultáneamente para el tratamiento de lesiones clínicamente ocultas y por ello la incidencia de estas sea menor tras su administración. Tanto en un análisis univariante como multivariante, la terapia quimioterápica neoadyuvante ha demostrado una menor probabilidad tanto de CO como de LMAR en la MPC. Sólo se ha encontrado en la literatura un estudio que evalúe esta variable como factor de riesgo independiente, aunque estudios descriptivos hayan encontrado

diferencias<sup>39</sup>. En nuestro estudio, sólo en 1 las 24 pacientes sometidas a este tratamiento se detectó malignidad (HP atípica). Sin embargo, se detectó LMAR y CO en 6 que no habían sometido a él.

Hasta el 30% del total de los CM son HER2 positivos. En nuestra muestra concreta, el 24.48% de los tumores. El uso del anticuerpo monoclonal Trastuzumab (Herceptin) ha mostrado una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad. El estudio HERA (*Herceptin Adjuvant Trial*) que ha publicado recientemente sus resultados mostró que tras un tratamiento de 4 años, la aparición de CM contralateral en el grupo de tratamiento fue del 0.8% y en el grupo de observación 1.1%, por lo tanto la aplicación clínica del Trastuzumab como estrategia de reducción del riesgo contralateral es actualmente debatida<sup>40</sup>. El periodo de seguimiento de nuestro estudio no es lo suficientemente largo para emitir juicios sobre esta cuestión, sin embargo, no se ha detectado ningún tumor secundario, ni en el grupo de pacientes con alta probabilidad de estar sometidas este tratamiento por las características de su tumor índice, ni en las demás.

Otro estudio de casos y controles con un amplísimo grupo de pacientes, mostró que en pacientes con sobreexpresión HER2 (RE negativos y HER2 positivos) y triple negativo (RE, RP y HER2 negativos) había un incremento del riesgo de desarrollar CMC del 2 y 1.4 respectivamente, con el consiguiente aumento de riesgo de muerte o recurrencia de la enfermedad<sup>41</sup>. Por lo tanto, ambos grupos suponen un elevado riesgo de CMC y las estrategias de seguimiento deben ser cuidadosas. Concretamente en nuestra serie, sólo en 1 de los 10 tumores triple negativo detectados y en 2 de los 12 HER2+ se hallaron HP atípica en la mama contralateral

Varios estudios han permitido confirmar que los agentes antihormonales administrados a mujeres con alto riesgo de CM durante al menos 10 años reducen la incidencia de CM primario y contralateral. Las mujeres con tumores primarios con receptores hormonales sensibles reciben tratamiento hormonal como parte de su tratamiento adyuvante, pudiendo esperar una diminución de hasta el 50% en el riesgo de desarrollar CM contralateral (con resultados superiores para inhibidores de la aromatasa frente a tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas, 70% vs 50%)<sup>42</sup>. Con el empleo de la base SEER, Niichols et al evidenciaron un descenso de la incidencia de CM contralateral entre 1990-2006 en pacientes con tumores RE positivos; por el contrario, los tumores RE negativos aumentaron su incidencia, con dos picos de edad específicos entre a los 30 y 70 años<sup>43</sup>. Como conclusión, aquellas mujeres con tumores RE negativos, al no beneficiarse de estos tratamientos, tienen un riesgo aumentado de CM contralateral<sup>4,23</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta los posibles efectos adversos de estas terapias: fenómenos tromboembólicos, osteoporosis o cáncer de útero. Nos ha sido imposible recabar información sobre si las pacientes había sido sometidas a tratamiento hormonal como parte del tratamiento de su CM primario o por otro motivo; además el periodo de seguimiento ha sido demasiado corto, pero, como se ha comentado,

no se ha producido detección de ningún caso de CM posterior ni en las pacientes que por su tumor primario podrían haber sido susceptibles de tratamiento antihormonal ni en las demás.

En el tema tratado la cuestión esencial sería pues cómo predecir la existencia del CO. En este sentido la realización de RNM preoperatoria ha sido propuesta por diversos autores tanto para la detección de CO y afectación axilar que hayan podido pasar desapercibidas en el estudio radiológico estándar como para filiar lesiones sospechosas presentes en dicho estudio, pero actualmente no es una prueba empleada sistemáticamente.

Se ha demostrado que la RNM puede detectar CMC clínica y monográficamente oculto en el 3-18% de las mujeres con reciente diagnóstico de CM; con una sensibilidad de detección de CO invasivo entre el 80-100%<sup>44</sup>.

La RNM preoperatoria, realizada en los 6 meses previos a la cirugía, ha mostrado una precisión de detección de CO del 78%, del 95% para demostrar ausencia de CO con un valor predictivo negativo del 98%<sup>44,45</sup>. La RNM identifica correctamente el cáncer invasivo (incluso subcentimétrico) y el CDIS de alto grado en cifras cercanas al 100% de los casos. Sin embargo su sensibilidad para la identificación de CDIS de bajo y moderado riesgo es baja. Debe tenerse en cuenta que se desconoce el significado clínico de los cánceres *in situ* no diagnosticados por pruebas de imagen pero sí en el análisis de la pieza quirúrgica, ya que no se sabe realmente si esas áreas de enfermedad *in situ* podrían progresar en su totalidad o acabar teniendo un impacto clínico.

La detección de lesiones sospechosas, que finalmente resultan falsos positivos, es alta; y esto puede condicionar una tratamiento quirúrgico más agresivo en un gran número de casos. Por ejemplo, Sunsik et al.<sup>46</sup> obtuvieron que pese a que la RNM permitió detectar al 3.2% de pacientes con CDIS o CO invasivo, también indujo hasta en un 70% de los pacientes, debido a falsos positivos, a la realización de biopsias o escisiones quirúrgicas de regiones sospechosas. Black determinó que la RM preoperatoria permite detectar CO invasivos pero no lesiones *in situ*<sup>47</sup>.

En el análisis univariante las mujeres con hallazgos en la RNM anormales tenían más probabilidad de CO mamográficamente no visible si eran de edad avanzada, si el tumor primario era lobulillar y RE+ y/o RP+. La regresión logística mostró que sólo el estatus RP+ y la edad avanzada eran predictivos de CO con RNM anormal. Es decir, el CMC fue 11 veces más probable en estatus RP+ del tumor primario. Con cada año de edad, incrementaba el riesgo de CMC un 5%. El CMC fue diagnosticado más frecuentemente, de forma significativa en pacientes con tumores primarios RE y RP + y HER2 -, en comparación con HER2+ y triples negativos.

En nuestra muestra, en 22 pacientes (28 mamas) se realizó RNM con una periodicidad preoperatoria <6 meses, en 3 de las pacientes (4 mamas) de detectaron hallazgos sospechosos, de los cuales 3 se biopsiaron sin hallazgos de malignidad, en 2 de ellos se detectaron HP atípica en las piezas definitivas. En 9 de estas pacientes (10 mamas), se realizó además BSGC todas con resultado negativo, teniendo en cuenta que sólo en una de estas 9 pacientes se detectó un hallazgo sospechoso que se biopsió (HP atípica), podríamos afirmar que se sobretrató a estas pacientes (41% del total sometido a RNM). El único CO detectado en la muestra, había sido sometido a RNM entre 1-6 meses antes de la cirugía, sin detección de lesiones sospechosas, tratándose de un tumor sincrónico a un RE, RP+ y HER2-.

Tampoco existe una evidencia clara que demuestre el beneficio de la RNM preoperatoria en términos de supervivencia o disminución de la incidencia CMC<sup>37</sup>. Es decir, dado el alto porcentaje de falsos positivos, el coste potencial y el beneficio clínico es necesario seguir investigando su utilidad.

Por otro lado, como han remarcado algunos autores, el alto valor predictivo negativo sugiere que la RNM puede emplearse para seleccionar aquellos pacientes en los que no es necesario realizar BSGC con un alto nivel de confianza, al identifica con seguridad a las pacientes con muy bajo riesgo de CO en el espécimen de MPC<sup>44</sup>. Sin embargo, no se ha determinado todavía el valor de la RNM para la predicción de la positividad de BSGC durante las MP<sup>16</sup>.

Tras la realización de un análisis de costes RNM vs. BSGC en pacientes sometidos a MP, tanto McLaughlin et al.<sup>45</sup> como Black et al.<sup>47</sup> concluyen que la RNM no es ni útil ni coste efectiva, al no encontrarse diferencias significativas en análisis multivariante el hallazgo de lesiones ocultas entre pacientes con y sin RNM preoperatoria<sup>47</sup>.

Las pacientes son lesiones sospechosas en la RNM tienen mayor probabilidad de elegir la MPC como estrategia reductora de riesgo individual, es decir, los hallazgos en la RNM son un factor preoperatorio predictivo de MPC. Sin embargo, no se han realizado estudios para evaluar los hallazgos específicos en la RNM y su correlación con las piezas quirúrgicas. En 5 de nuestras pacientes (7mamas) de detectaron lesiones sospechosas, solamente 1 de ellas resultó una LMAR (HP atípica), por lo que la correlación es baja. Se desconoce si la decisión de realizar MPC ocurrió antes o después de conocer el resultado de la RNM, por lo que no podemos valorar si contribuyó a la toma de decisión o no. Se ha comprobado, que la mayoría de las mujeres sometidas a MPC prefieren no ser sometidas a biopsia preoperatoria<sup>39</sup> (en nuestro caso 2 pacientes, 3 mamas, no fueron biopsiadas); aunque la actitud adecuada sería la realización de biopsia preoperatoria de

estas lesiones sospechosas si ya se ha decidido realizar la mastectomía la biopsia podría solamente aumentar la comorbilidad.

## **BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA EN MASTECTOMÍA PROFILACTICA**

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BGC) es en el momento actual el *gold* estándar en la estadificación axilar del CM y así lo recogen guías de práctica clínica como NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*). Estas mismas guías no realizan ninguna recomendación acerca del papel de la BSGC en MP. Así en el momento actual existirían tres actitudes en el manejo de la axila durante la realización de MP (realización de rutina, no realización o realización en pacientes seleccionadas por presentar un mayor riesgo de CO) y tres escenarios posibles:

- Sobreratamiento en pacientes sin carcinoma *in situ* o infiltrante a las que se ha realizado BSGC.
- Infraratamiento en pacientes en las que no se ha realizado BGC y en las que se detecta un CO infiltrante.
- Tratamiento apropiado, realizando BSGC únicamente en los casos en las que un CO está presente.

Los argumentos alegados por los defensores de la realización sistemática de BSGC en la MP serían los siguientes:

- La BSGC tiene una morbilidad baja
- La BSGC no puede realizarse tras una mastectomía. En el caso de hallar un CO la estadificación axilar posterior debería realizarse mediante linfadenectomía axilar (LA).
- La realización de BSGC durante la MP disminuiría en número de procedimientos quirúrgicos a los que se somete la pacientes.
- La realización simultanea de MP y BSGC evitaría el retraso en el tratamiento adyuvante en caso de hallar un CO.
- La incidencia de metástasis axilares contralaterales en tumores localmente avanzados o recurrencia de la enfermedad oscila entre el 3,5 y el 5%<sup>19</sup>.

Los argumentos esgrimidos por los detractores de la realización de BSGC en toda MP son:

- La mayoría de los CO diagnosticados en MP son *in situ* por lo que no requerirían estadificación axilar ni supondrían modificación del tratamiento planificado para el tumor primario.

-La incidencia de CO infiltrante en MP es baja, tratándose en la mayoría de los casos de tumores en estadíos precoces en los que la incidencia de BSGC positiva puede ser cercana a cero.

-El estudio ACOSOG-Z0011 demostró que no realizar tratamiento quirúrgico sobre una axila con BSGC positiva no muestra resultados oncológicos inferiores. Como la mayoría de los CO hallados en MP se encuentran en estadíos iniciales debería analizarse con detenimiento si estas pacientes precisarían de la realización obligada de LA, considerando además que en muchos casos el tumor índice o primario va a precisar de tratamiento adyuvante.

-La realización de BSGC aumenta el tiempo y coste de la cirugía. Un estudio de Soran<sup>14</sup> estimó que el coste adicional de la realización rutinaria de BSGC en MP era de 644\$ por caso, así, el coste para evitar una LA debido a la identificación de un CO sería de 2 millones de dólares.

-La BSGC no es una técnica exenta de riesgos: la incidencia de linfedema y pérdida de sensibilidad son del 5 y el 11% respectivamente. Aunque la LA tiene una morbilidad muy superior a la BSGC se ha calculado que para justificar las complicaciones asociadas a la realización rutinaria de BSGC la incidencia de CO en MP debería aproximarse al 28%<sup>13</sup>.

Considerando todas estas razones la mayoría de los autores mantienen que la realización de BSGC durante la MP es innecesaria. Dos metaanálisis se han posicionado en contra de la BSGC de rutina en MP, aunque reconocen la necesidad de realizarla en casos seleccionados<sup>16,17</sup>.

En nuestro estudio se realizó BSGC en 12 pacientes, en un total de 13 MP; en 11 intervenciones de MPC y 1 MPB. No tuvo resultado positivo en ninguno de los casos, por lo que no supuso en ninguno de ellos un cambio en el plan terapéutico ni la necesidad de realizar linfadenectomía axilar. Además como se ha mencionado con anterioridad, en 9 pacientes se realizó BSGC a pesar de haberse descartado a través de RNM preoperatoria enfermedad infiltrante, es decir, se les sobretrató. No hemos podido recoger posibles complicaciones aparecidas en las pacientes someridas a BSGC, puesto que no se ha hecho seguimiento de la cohorte.

En nuestra opinión, el escenario ideal sería aquel en el que fuésemos capaces de identificar las pacientes con riesgo de afectación axilar contralateral y los factores de riesgo de CO y realizar BSGC solamente en los aquellos que presentasen un riesgo elevado, para evitar sobre e infratratamientos. Una reciente publicación de la Mayo Clinic<sup>48</sup> propone el estudio intraoperatorio del especímen de MP y en caso de hallar un CO proceder a la realización de BSCG. Llevar a la práctica esta estrategia en nuestro medio es inviable; además, esto supondría la inyección de radiotrazador a todas las pacientes y considerar que el análisis intraoperatorio

mediante congelación y tinción con hematoxilina-eosina tiene limitaciones en cuanto al diagnóstico de lesiones de muy pequeño tamaño.

## **6. CONCLUSIONES**

La incidencia de LMAR y CO en MPC y MPB en nuestro conjunto de pacientes ha resultado inferior a las reportadas por la bibliografía y en el estudio previo realizado en nuestro hospital. Una posible explicación es que la conformación reciente de una Unidad de Mama ha permitido estandarización de las lesiones mamarias, con una mejora del diagnóstico preoperatorio mediante mamografía y ecografía rutinaria, RNM en casos seleccionados y sustitución de PAAF (punción aspiración aguja fina) por BAV y BAG (biopsia asistida por vacío y biopsia con aguja gruesa). Es decir, los anteriormente considerados como carcinomas ocultos podrían tratarse realmente de carcinomas no diagnosticados.

La heterogeneidad de las pacientes sometidas a este tipo de procedimientos, la ausencia de estandarización de la técnica quirúrgica sobre la mama y la axila, la aparición de nuevos y más eficaces tratamientos oncológicos y la variabilidad de definición de LMAR y CO en la bibliografía hacen que el análisis e interpretación de los datos resulte con frecuencia confuso.

La MP es considerada la estrategia más efectiva para reducir el riesgo de CM, sin embargo supone una gran agresión, por ello se debe asesorar correctamente a las pacientes, evitando que sobreestimen su riesgo individual de sufrir un nuevo CM, informándoles de que beneficio en la supervivencia es escaso para aquellas no portadoras de mutaciones de riesgo y haciéndolas plenamente conscientes de los riesgos que asumen con la intervención quirúrgica.

Aunque el acceso a reconstrucción mamaria, especialmente si esta es inmediata, supone un importante y favorable índice en calidad de servicio sanitario, no debe ser ofrecido a la totalidad de las mujeres. Las pacientes candidatas a reconstrucción deben ser seleccionadas, fundamentalmente en función de su edad y sus comorbilidades, para conseguir que este tipo de procedimiento sea coste-efectivo en la práctica.

La BSGC puede ser omitida de una forma segura en mujeres sometidas a MPB y MPC (especialmente en estadios precoces de enfermedad). El papel de la RNM como parte del proceso diagnóstico debe ser todavía definido, actualmente hay datos que permiten afirmar que no es útil ni coste efectiva; sin embargo, su elevado valor predictivo negativo podría ser útil para seleccionar a aquellas paciente con bajo riesgo de enfermedad infiltrante y por lo tanto en las que puede evitarse con total seguridad la BSGC. No debe perderse de vista, que la actitud correcta ante la

sospecha de malignidad en una mama teóricamente sama, es la biopsia preoperatoria y no la BSGC durante la MP.

La baja incidencia en nuestra serie de CO y LMAR nos ha impedido la identificación de factores de riesgo o predictores de dichas lesiones, así como la correcta comparación con los datos reportados en la bibliografía. Sería preciso además realizar un seguimiento prolongado, preferiblemente con grupo control, para estimar correctamente la morbilidad, incidencia de nuevo CM y mejoría en la supervivencia de las pacientes (especialmente en las sometidas a MPC, por ser en esta intervención más cuestionado el beneficio global).

En definitiva, en la actualidad nos encontramos en una era en la que la medicina debe ser personalizada, las pacientes requieren un asesoramiento individual y son cada vez más exigentes con la calidad y resultados de los tratamientos a los que se les somete. Todo ello exige el desarrollo de estudios robustos para la validación de protocolos aplicables a los distintos subgrupos de mujeres basados en la mejor evidencia disponible.

## **7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las limitaciones de nuestro radican en que se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos y unicéntrico. Por estos motivos, no nos es posible definir ni confirmar hipótesis alguna, y cabe la posibilidad de que existan distintos sesgos, por ejemplo de información o selección. Además, la pequeña muestra de pacientes, sólo ha permitido realizar un estudio descriptivo, sin un análisis estadístico complejo.

Debido a la inexistencia de una base de datos previa y especialmente a las limitaciones temporales de realización del trabajo, no ha sido posible realizar un seguimiento de los casos que permitiera extraer más datos del conjunto (máximo 2 años, mínimo inferior a 1 mes).

La identificación a través de las bases de datos institucionales de mujeres diagnosticadas de mutaciones de riesgo que se han negado a la realización de MP y de aquellas sometidas al tratamiento estándar de tumores en estadios precoces (cirugía estereotáxica con BSGC sin mastectomía terapéutica ni MPC), es difícil y ha impedido la conformación de un grupo control.

Otra de las limitaciones importante es la ausencia o difícil localización de determinados datos en la Historia Clínica Electrónica de las pacientes, por no estar registrados (antecedentes

familiares), integrados (test de mutaciones de riesgo o pruebas de imagen realizadas en centros ajenos) o actualizados (peso, tabaquismo).

## **8. CONFLICTO DE INTERESES**

No existen.

## **9. PRESUPUESTO**

Para la realización de este proyecto no se ha solicitado financiación a ningún organismo público ni privado. Dado que el trabajo ha consistido en la recogida, tratamiento y análisis de datos ya disponibles en la Historia Electrónica de los pacientes, no se han precisado otros recursos de la institución más allá del acceso al historial de las pacientes seleccionados como casos. La memoria económica está disponible en Anexo 7.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). La cifras del cáncer en España. 2018 [consultado por última vez 16 Dic 2018]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2\\_018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2_018.pdf)
2. Hoover et al. *Prophylactic mastectomy in high risk patients: a practice-based review of the indications. Do we follow guidelines?*. Breast Dis. 2010; 31:19-27.
3. Wright et al. *Indications for Contralateral Prophylactic Mastectomy. A Consensus Statement Using Modified Delphi Methodology*. Ann Surg. 2017; 20: 30-30.
4. Basu et al. *Contralateral Risk-Reducing Mastectomy: Review of Risk Factors and Risk-Reducing Strategies*. Int J Surg Oncol. 2015; Jan: 901046.
5. Castera et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. Eur J Hum Genet. 2014; 22: 1305-13.
6. Li et al. *Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review*. Clin Cancer Res. 2016; 22 (15) 3971-3981.
7. Miller et al. *Operative risk associated with contralateral prophylactic mastectomy: a single institution experience*. Ann Surg Oncol. 2013; 20 (13): 4113-4120.
8. Basu et al. *The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy*. World J Surg Oncol. 2015; 13:237.
9. King et al. *Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy*. J Clin Oncol. 2011; 29(16): 2158-2164.

10. Ashfaq et al. *Impact of breast reconstruction on the decisión to undergo contralateral prophylactic mastectomy.* Ann Surg Oncol. 2014; 21(9): 2934-2940.
11. Goyal et al. *Occult breast carcinoma in breast reduction specimens in European women.* Breast Cancer Res Treat. 2011; 128: 749-53.
12. Kuwajerwala et al. *Sentinel Lymph Node Biopsy in Contralateral Prophylactic Mastectomy: Are We Overtreating? Experience at a Tertiary Care Hospital.* Clinical Breast Cancer. 2013; 13 (4): 287-291.
13. Boughey et al. *Breast cancer risk following contralateral prophylactic mastectomy in high-risk women with a personal history of breast cancer, in American Society of Clinical Oncology 2008. Breast Cancer Symposium.* 2008.
14. Soran et al. *Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy? Magee-Womens Hospital experience.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 646-51.
15. Goldflam et al. *Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings.* Cancer. 2004; 101: 1977-86.
16. Nagaraja et al. *Is Sentinel Lymph Node Biopsy Necessary in Patients Undergoing Prophylactic Mastectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis.* Breast J. 2016; 22: 158-65.
17. Zhou et al. *Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy at the time of prophylactic mastectomy of the breast.* Can J Surg. 2011; 54:300-06.
18. Chowdhury et al. *A Model for Individualized Risk Prediction of Contralateral Breast Cancer.* Breast Cancer Res Treat. 2017; 161 (1): 153-160.
19. Murthy, Chamberlain. *Prophylactic Mastectomy in Patients at High Risk: Is There a Role for Sentinel Lymph Node Biopsy?* Clin Breast Cancer. 2013 (13): 3, 180-187.
20. Kuchenbaecker et al. *Risk of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.* JAMA. 2017; 317 (23): 2402-2416.
21. Ludwig et al. *Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review.* Am J Surg (2016) 211,660-669.
22. Giannakeas, Narod. *The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age mastectomy.* Breast Cancer Res Treat (2018) 167:263-267.
23. Davies et al. *Better contralateral breast cancer risk estimation and anternative options to contralateral prophylactic mastectomy.* Int J Womens Health 2015:7 181-187.
24. Gao, Fisher, Emami. *Risk of second primary cancer in 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.

25. Harvey, Brinton. *Second cancer following cancer on the breast in Connecticut, 1935-1982*. Natl Cancer Inst Monogr. 1985; 68: 99-112.
26. Schaapveld et al. *The impact of adjuvant therapy on contralateral breast cancer risk and the prognostic significance of the contralateral breast cancer: a population basedstudy in the Netherlands*. Breast Cancer Res Treat. 2008; 110 (1): 189-197.
27. Vitale et al. *Contralateral Prophylactic Mastectomies: Correlations between primary tumor and histological findings of contralateral breast*. Cancer Sci Res Open Access 4 (1): 1-5.
28. Yi et al. *Predictors of Contralateral Breast Cancer in Patients With Unilateral Breast Cancer Undergoing Contralateral Prophylactic Mastectomy*. Cancer. 2009; 115:962-971.
29. Nielsen, Christensen, Andersen. *Contralateral cancerous breast lesions in women with clinical invasive breast carcinoma*. Cancer. 1986; 57: 897-903.
30. Vichapat et al. *Risk factors for metachronous contralateral breast cancer suggest two aetiological pathways*. Eur J Cancer. 2011;47(13):1919-27.
31. Reiner et al. *Risk of asynchronous contralateral breast cáncer in noncarriers of BRCA1 y BRCA2 mutations with a family history of breast cancer: a report from the women´s environmental cancer and radiation epidemiology study*. J Clin Oncol. 2013 Feb 1; 31(4): 433–439.
32. Evans et al. *Long-term outcomes of breast cancer in women aged 30 years or younger, based on family history, pathology and BRCA1/BRCA2/TP53 status*. Br J Cancer. 2010; 102(7):1091-8.
33. Fayanju et al. *Contralateral Prophylactic Mastectomy after Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review & Meta-Analysis*. Ann Surg. 2014; 260(6):1000-1010.
34. McDonnell et al. *Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer*. J Clin Oncol. 2001; 19(19): 3938-3943.
35. Van Sprundel et al. *Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers*. Br J Cancer. 2005; 93:287-292.
36. Boughey et al. *Contralateral Mastectomy Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Additional Considerations and a Framework for Shared Decision Making*. Ann Surg Oncol (2016) 23: 3106-3111.
37. Álvarez Ruiz, C. *Estudio de coste-efectividad de mastectomía profiláctica contralateral (Trabajo de Fin de Grado)*. 2018. Universidad de Zaragoza. Escuela Politécnica de La Almunia.
38. Mattos et al. *Occult Histopathology and Its Predictors in Contralateral and Bilateral Prophylactic Mastectomies*. Ann Surg Oncol. 2016;23(3):767-75.

39. Erdahl et al. *Occult Lesions in Prophylactic Mastectomy: Factors Predictive of Occult Malignancy or high-Risk Lesion and the Impact of MRI and Genetic Testing.* Ann Surg Oncol. 2016;23(1):72-7.
40. Gianni 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 randomized controlled trial.* Lancet Oncol. 2011;12(3):236-44.
41. Saltzman et al. *Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2-neu expression in first primary breast cancers and risk of second primary contralateral breast cancer.* Breast Cancer Res Treat. 2012 Oct;135(3):849-55.
42. Cuzick et al. *Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-yearanalysis of the ATAC trial.* Lancet Oncol. 2010 Dec;11(12):1135-41.
43. Nichols et al. *Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006.* J clin Oncol. 2011;29(12):1564-1569.
44. Freitas et al. *The value of breast MRI in high-risk patients with newly diagnosed breast cancer to exclude invasive disease in the contralateral prophylactic mastectomy: Is there a role to choose wisely patients for sentinel node biopsy?* Cancer Med. 2016; 5(6): 1031-1036.
45. McLaughlin et al. *Can magnetic resonance imaging be used to select patients for sentinel lymph node biopsy in prophylactic mastectomy?* Cancer 2008; 112:1214-1221.
46. Susnik et al. *Predictive value of breast magnetic resonance imaging in detecting mammographically occult contralateral breast cancer: Can we target women more likely to have contralateral breast cancer?* J Surg Oncol. 2018: 1-7.
47. Black et al. *Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy: preoperative MRI versus sentinel lymph node biopsy.* Ann Surg Oncol 2007; 14: 2477-2484.
48. Murphy et al. *Selective Use of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Undergoing Prophylactic Mastectomy Using Intraoperative Pathology.* Ann Surg Oncol. 2017 Oct;24(10):3032-3037.
49. Metcalfe et al. *Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis.* BMJ 2014; 348-226.
50. Gronwald et al. *Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 y BRCA2 mutations carriers.* Breast Cancer Res Treat. 2014 Jul;146(2):421-7.
51. Boughey et al. *Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy.* Cancer. 2006;107:1440-1447.
52. Bunting et al. *Sentinel Lymph Node Biopsy During Prophylactic Mastectomy: Is There a Role?* J Surg Oncol. 2014; 109:747-750.

53. Nasser et al. *The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy.* J Surg Res. 2010;164:188-192.
54. Karam et al. *Reoperative sentinel lymph node biopsy after previous mastectomy.* J Am Coll Surg. 2008; 207:543-548.
55. Laronga et al. *Indications for sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy.* J Am Coll Surg 2009; 209:746-752.
56. Giuliano et al. *Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer, sentinel lymph node metastasis: A randomized clinical trial.* JAMA-2011; 305:569-575.
57. Veronesi et al. *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer.* N Engl J Med 2003; 349:546-553.
58. King et al. *A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer.* Ann Surg Oncol. 2004; 11: 535-541.
59. Lehman et al. *MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer.* N Engl J Med. 2007; 356: 1295-1303.

## **11. ANEXOS**

# INCIDENCIA DE TUMOR OCULTO EN MASTECTOMÍA CONTRALATERAL PROFILÁCTICA

Allué. M, Hernández. A, Delgado. E, Navarro. A, Casas. E, Martínez. Y, Redondo. E, Gil. I, Sousa. R, Güemes. A

Unidad de mama HCU Lozano Blesa Zaragoza

## Introducción

Un número creciente de pacientes eligen la mastectomía contralateral profiláctica (MCP) basándose en preferencia personal, sin existir indicación clínica o patológica tradicional. La identificación de factores predictivos de malignidad oculta o lesiones de alto riesgo en la mama contralateral puede ayudar en la selección de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de una MCP.

Los objetivos de este estudio son determinar la prevalencia de tumores ocultos y lesiones de alto riesgo en piezas de MCP en el curso de un tratamiento de cáncer de mama, así como evaluar los factores predictivos de patología oculta.

## Material y métodos/Objetivos

Análisis retrospectivo de las pacientes sometidas a mastectomía bilateral entre 2000 y 2016 en nuestro centro como tratamiento de un cáncer. Se realizan modelos de regresión logística para identificar los factores predictivos de lesiones de alto riesgo y / o cáncer oculto. Se evalúan edad, antecedentes familiares, mutaciones BRCA, lateralidad, estado del receptor hormonal, histología de la lesión mamaria índice, multifocalidad y multicentricidad.

## Resultados

*296 pacientes
Edad media 47,4±9,2
<b>Cánceres de mama índice:</b>
73% CDI
18,6% CLI
8,7% cdis

Los modelos de regresión identifican multicentricidad como único factor asociado con patología oculta ([OR=2,892 (IC95%: 1,275-6,561)])

Se identificó presentar antecedentes familiares como factor de riesgo de cáncer oculto contralateral [OR=2,529 (IC95%: 1,230-5,199)].

Hallazgos en mama contralateral	n=296	p valor (test de Fisher)
Algún hallazgo	60 (20,3%)	0,021
Tumor oculto	37 (12,5%)	0,387
Cáncer in situ ductal	7 (2,4%)	0,189
Cáncer in situ lobulillar	25 (8,4%)	0,794
Cáncer infiltrante	6 (2,0%)	1,000
Lesiones de Alto Riesgo	27 (9,1%)	0,052
Hiperplasia ductal atípica	27 (9,1%)	0,052
Hiperplasia plana	3 (1,0%)	1,000

## Conclusiones

En nuestra serie el 20,3% de las pacientes sometidas a MCP tenían patología oculta en la mama contralateral



## CARCINOMA OCULTO EN MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA

**NHC:**

**INDICACIÓN:** Mutación  Historia Familiar  Diagnóstico de Cáncer Unilateral

**EDAD:**

**OBESIDAD:** SI  NO  **IMC:**

**TABAQUISMO:** SI  NO

**RADIOTERAPIA (TRATAMIENTO LINFOMA):** SI  NO

**BRCA:** SI  NO  1  2

**OTRA MUTACIÓN:** PALB2 SI  NO  ATM/CHECK 2 SI  NO

**HISTORIA FAMILIAR (SIN MUTACIONES DEMOSTRADAS):** SI  NO

**QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE:** SI  NO

**SALPINGOOFORECTOMIA BILATERAL:** SI  NO

**GAIL 5 AÑOS >1,67:** SI  NO  DESCONOCIDO

**CBCRisk 5 AÑOS:**

**TUMOR ÍNDICE :** DUCTAL  LOBULILLAR  INSITU  INFILTRANTE

RE+  RP+  RE+RP+  RE-PR-

HER2+: SI  NO

MULTIFOCAL/MULTICENTRICO: SI  NO

LESIONES DE RIESGO ASOCIADAS (hp atípica/insitu): SI  NO

**MAMOGRAFIA PRETRATAMIENTO:** SI  NO

<1MES  1-6 MESES  >6 MESES

NORMAL  BENIGNO  SOSPECHOSO

**RM PRETRATAMIENTO:** SI  NO   
  
                                  <1MES       1-6 MESES       >6 MESES   
  
**NÚMERO MASTECTOMIA PROFILACTICA:** 1  2   
  
**TIMING SI MPC:** SIMULTANEA  DIFERIDA   
  
**AP ESPECIMEN 1:** BENIGNO  HP ATIPICA  CLIS  CDIS  CLI  CDI   
  
**AP ESPECIMEN 2:** BENIGNO  HP ATIPICA  CLIS  CDIS  CLI  CDI   
  
**BGC:** SI  NO  POSITIVO  NEGATIVO   
  
**LINFADENECTOMIA:** SI  NO  POSITIVA  NEGATIVA

SJJ

**ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO  
EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN**

D/ Dña: **MARÍA DOMINGO BRETÓN**, con DNI **17763533N**, domiciliado en **SAN JUAN DE LA PEÑA 30 CASA 26 ZARAGOZA**, dependiente de la Institución **HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESÁ**, con título de proyecto **CÁRGINOMA OCULTO EN MASTECTOMÍAS PROFILÁCTICAS**, asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES**:

**Primera:** El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

**Segunda:** Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

**Tercera:** En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

**Cuarta:** El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

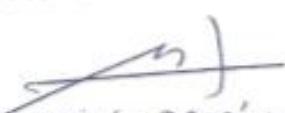
**Quinta:** El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a **25 de FEBRERO de 2019**

Firma de la Dirección

Fdo.: 

Firma del Solicitante:

Fdo.:   
**MARÍA DOMINGO BRETÓN**

**17763533-N**

Anexo II: PE-03-1\_Z3(X) Rev.B\_Acuerdo de Confidencialidad.

**SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS  
DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III**

El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.

**Título del Proyecto:**

**CÁNCER OCULTO EN MASTECTOMÍAS PROFILÁCTICAS**

**Nombre del Responsable:**  
**DOMINGO BRETON, MARIA**

**Categoría profesional:**  
**RESIDENTE CIRUGÍA PRIMER AÑO**

**Dirección:**  
**SAN JUAN DE LA PEÑA 30  
CASA 26 ZARAGOZA**

**Teléfono de contacto:**  
**618522571**

**E-mail de contacto:**  
**mdominbre@gmail.com**

**Tutor del Proyecto:**

(Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja)

**ARRIBAS DEL AMO, MARIA DOLORES - MÉDICO ADJUNTO CIRUGÍA GENERAL-  
HOSPITAL UNIVERSITARIO LOZANO BLESÁ-SERVICIO CIRUGÍA GENERAL**

**Tipo de Proyecto:**

<input type="checkbox"/>	Tesis doctoral	<input type="checkbox"/>	Tesis	<input type="checkbox"/>	Proyecto FIS o similar
<input type="checkbox"/>	Comunicación	<input type="checkbox"/>	Trabajo de campo	<input checked="" type="checkbox"/>	Otros: TFM

**Resumen:** (máximo 300 palabras)

**1.- Justificación:**

La identificación de nuevas mutaciones asociadas al cáncer de mama y la identificación de patrones familiares ha incrementado el número de este tipo de procedimientos. Se pretende determinar qué grupo de población debe ser realmente beneficiario de este tipo de intervención profiláctica.

**2.- Objetivos:**

Determinar la incidencia de cáncer oculto en mastectomías profilácticas en la población atendida en nuestro hospital. Determinar factores de riesgo asociados.

**3.- Metodología:**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO**

**4.- Aspectos Éticos:**

**UTILIZACIÓN DE DATOS PERSONALES CONFIDENCIALES**, prestando en todo momento la máxima.

**5.- Conflicto de intereses:**

**NO EXISTEN**

**Recursos solicitados:**

<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input checked="" type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/>	* Otros

\*Nota: Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.

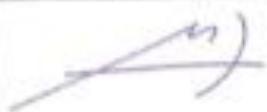
**Duración y cronograma de actividades:**

1. MARZO 2019 - RECOGIDA DE DATOS PROCEDIMIENTOS REALIZADOS 2016-2019
2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO (ABRIL 2019)
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA/ANÁLISIS CRÍTICO DE RESULTADOS (MAYO-JUNIO 2019)
4. FIN DEL PROYECTO (JUNIO 2019)

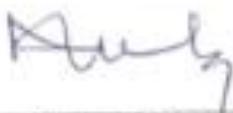
**Análisis de costes:** (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)

**NO EXISTEN COSTES DERIVADOS DE LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO**

Firma del Solicitante:



Firma del Tutor:



Firma del Jefe de Servicio y/o  
Coordinador del Centro de  
Salud donde se desarrolle:

 CIAZ 1004910002M  
Dr. Vicente Agustín Diago  
Cot. 59105-452-3

Lugar y Fecha

En, ZARAGOZA, a 25 de FEBRERO de 2019.

REVERSO DEL ANEXO II PE-03-F1\_20(X) REV. B\_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector Salud



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI19/217

8 de mayo de 2019

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 08/05/2019, Acta Nº 09/2019 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: CARCINOMA OCULTO EN MASTECTOMÍAS PROFILÁCTICAS.**

**Alumna: María Domingo Bretón**

**Directora: Mª Dolores Arribas del Amo**

**Versión protocolo: V 1.0 del 16 abril de 2019**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de la autorización del centro en el caso de revisión de historias clínicas, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ   
HINJOS MARIA - MARIA - DNI 03857456B  
DNI 03857456B Fecha: 2019.05.10  
13:34:13 +02'00'  
María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA CONTRALATERAL (MPC)

### -Preguntas más frecuentes-



**Es importante que leas con tranquilidad este documento.  
Apunta al final todas tus dudas. Pregúntalas con confianza  
durante la próxima consulta.**

-Para la mayoría de las mujeres, el riesgo estimado de Cáncer de Mama en el pecho contralateral es de 2-6% en los 10 años siguientes al diagnóstico. Esto, quiere decir que el 94-98% de las mujeres no padecerán un nuevo Cáncer de Mama en el pecho actualmente sano.

-La MPC no es protectora al 100% de la enfermedad en su mama actualmente sana.

-La MPC no influye en el pronóstico de su Cáncer de Mama actual.

-La MPC no influye no reduce la posibilidad de recidiva de su Cáncer de Mama actual.

-La MPC no influye en la necesidad de tratamientos complementarios (quimioterapia, terapia hormonal y/o radioterapia) de su Cáncer de Mama actual.

-Si se somete a MPC debe saber que el **riesgo de complicaciones** derivadas de la intervención quirúrgica (por ejemplo: sangrado, infección, problemas de cicatrización o dolor crónico) es aproximadamente **el doble**.

-Las complicaciones de la MPC **pueden retrasar** el tratamiento recomendado para su Cáncer de Mama actual (quimioterapia o radioterapia).

-La MPC **puede** ocasionar entumecimiento y disminución de la sensibilidad permanente en la pared torácica y la mama, también en el pezón si este se respeta.

-La MPC con reconstrucción **puede** ocasionar la necesidad de someterse a más de una intervención quirúrgica (recambio expansores o prótesis).

-La MPC puede asociar un **impacto negativo** en su aspecto físico, percepción corporal o vida sexual. Aproximadamente un **10%** de las mujeres se arrepienten de someterse al procedimiento.

-La lactancia es **imposible** tras someterse a un MPC.

-Las mujeres sometidas a MPC **no** necesitan tras la cirugía mamografías periódicas para **screening** de Cáncer de Mama. Pero **sí para control**, según la técnica de reconstrucción.

## Otras dudas:



Departamento de Sanidad

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN  
DE LA CIUDADANÍA DE ARAGÓN

Avenida San Juan Bautista, 13  
50009 Zaragoza

MEMORIA ECONÓMICA- UTILIZACIÓN DE RECURSOS

Título: CARCINOMA OCULTO EN MASTECTOMÍAS PROFILÁCTICAS

El fin de este documento es disponer de la información necesaria para garantizar un uso adecuado y eficiente de los recursos titulares como tiempo de los profesionales, aparatos y dispositivos, pruebas complementarias,... que son necesarios para desarrollar el proyecto. Indique si forman parte de los que se utilizan en la práctica clínica habitual del servicio en que lo va a desarrollar o si precisa de recursos y pruebas diagnósticas adicionales. Marque lo que proceda:

Uso de recursos:

	SI	NO
Dispone de financiación específica para el desarrollo del proyecto: Especifique la fuente de financiación:		X
En caso afirmativo indique la cantidad y la procedencia de los fondos:		
¿Requiere colaboración de personal del Servicio para el desarrollo del Proyecto de Investigación?		X
En caso afirmativo indique el nombre y su función o actividad en el desarrollo del proyecto:		
¿Requiere participación del personal de otros Servicios para el desarrollo del Proyecto de Investigación?		X
En caso afirmativo indique el nombre y su función o actividad en el desarrollo del proyecto:		
¿Requiere sólo pruebas diagnósticas utilizadas en la práctica clínica habitual?	X	
¿Requiere pruebas diagnósticas adicionales a las de la práctica clínica habitual realizadas en el propio servicio?	X	
En caso afirmativo indique cuáles y haga constar la aceptación expresa del jefe del servicio o unidad:		
¿Requiere pruebas diagnósticas adicionales a las de la práctica clínica habitual realizadas en otros servicios?	X	
En caso afirmativo indique cuáles y haga constar la aceptación expresa del jefe del servicio o unidad:		

Valoración coste pruebas diagnósticas adicionales a la práctica asistencial:

Prueba	Coste unitario	Nº pruebas	Coste total

Conformidad de los responsables de los servicios implicados:

Firma	Firma
Nombre: Aguilera-Diago, Vicente (Jefe de Servicio Cirugía General)	Nombre:

Conformidad de la Dirección/Responsable del centro en que se desarrollará el proyecto (sólo es necesaria en caso de utilización de recursos adicionales):

Firma
Nombre:

Los datos relativos al proyecto e investigador serán incorporados a un fichero cuyo responsable es el IACS y que cumple con las garantías de la LO 15/99 de protección de datos de carácter personal. Para ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición debe dirigirse al: IACS, Avda San Juan Bautista, 13. 50009 Zaragoza.