



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**IMPACTO CLÍNICO Y ASPECTOS ÉTICOS
DE LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE
RIESGOS EN EL CÁNCER DE MAMA
HEREDITARIO (MUTACIÓN BRCA 1 Y 2
EN LÍNEA GERMINAL)**

Memoria de tesis para optar al Grado de Doctor presentada por

Cristina Sacristán Pérez

Directores de Tesis

Prof. Dr. Francisco Javier Padillo Ruíz

Prof. Dr. Fernando Docobo Duránte

... "por acercarme a la certeza de que otro mundo es posible"

A mi padre.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, por su dedicación y su apoyo sin los que no hubiera sido posible este trabajo. Al Dr. Docobo por su confianza y al Dr. Padillo por su estímulo.

A Juan Manuel Praena Fernández de la Unidad de Estadística, Metodología y Evaluación de Investigación de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla y al Dr. Juan Manuel Martos Martínez, por su colaboración.

A mi familia por su ayuda, su constancia y su infinita paciencia.

A mis hijos, por estudiar con mamá... y por disculpar todas las horas de juego que les he robado.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
1. ASPECTOS HISTÓRICOS	11
1.1. LA MAMA EN SU CONTEXTO	11
1.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA	13
2. CÁNCER DE MAMA	17
2.1. FACTORES ETIOLÓGICOS Y DE RIESGO	17
2.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE MAMA	23
2.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA	29
2.4. ESTADIFICACIÓN CÁNCER DE MAMA	32
2.5. FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS	38
2.6. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO	46
2.6.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS MAMARIOS, EXPLORACIÓN FÍSICA	46
2.6.2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	49
2.6.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA	53
2.7. TRATAMIENTO	56
2.7.1. CIRUGÍA	56
2.7.2. RADIOTERAPIA	61
2.7.3. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS	62
3. CÁNCER DE MAMA FAMILIAR	63
3.1. GENERALIDADES	63
3.2. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA	64

3.3. EVALUACIÓN DE RIESGO FAMILIAR Y SELECCIÓN DE PACIENTES PARA CONSEJO GENÉTICO	70
3.4. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA FAMILIAR	75
3.4.1. CONSEJO GENÉTICO EN ONCOLOGÍA	75
3.4.2. UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO	80
3.5. TEST GENÉTICOS EN CÁNCER DE MAMA FAMILIAR	84
3.5.1. MUTACIONES DETECTABLES EN CÁNCER DE MAMA CON AGREGACIÓN FAMILIAR	88
3.5.1.1. GENERALIDADES	88
3.5.1.2. MUTACIONES EN BRCA 1 Y 2	89
3.5.1.3. MUTACIONES RELACIONADAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO NO BRCA	95
4. ACTITUD CLÍNICA EN PORTADORES DE ALTO RIESGO FAMILIAR	101
4.1. ACTITUD CLÍNICA EN TEST NO POSITIVOS	101
4.1.1. TEST VERDADEROS NEGATIVOS	101
4.1.2. TEST NO CONCLUYENTES O NO INFORMATIVOS	102
4.2. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN PORTADORAS DE MUTACIÓN DELETÉREA EN GENES BRCA 1Y 2	103
4.2.1. PREVENCIÓN SECUNDARIA: SEGUIMIENTO	103
4.2.2. PREVENCIÓN PRIMARIA	105
4.2.2.1. QUIMIOPROFILAXIS	105
4.2.2.2. CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS	107
5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	112
5.1. GENERALIDADES	112

5.2. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DEL PROCESO DE CONSEJO GENÉTICO	114
5.2.1. ASPECTOS ÉTICOS	114
5.2.2. REGULACIÓN LEGAL	124
JUSTIFICACIÓN	126-128
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	129
MATERIAL Y MÉTODO	130
1. TIPO DE ESTUDIO	130
2. DISEÑO DE ESTUDIO	130
3. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA BIBLIOGRAFÍA RELATIVA A RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS	130
3.1. Búsqueda bibliográfica	131
3.1.1. Fuentes	131
3.1.2. Límites	132
3.1.3. Términos de búsqueda	132
3.2. Selección de referencias bibliográficas	133
3.2.1. Valoración inicial	133
3.2.2. Criterios de inclusión	133
3.2.3. Criterios de exclusión	134
3.2.4. Análisis de calidad	134
3.3. Metaanálisis cuantitativo	135
3.3.1. Grupos de pacientes	135

3.3.2. Variables	136
3.3.2.1. Variables principales	136
3.3.2.2. Variables secundarias	136
3.3.2.3. Protocolo de recogida de datos	137
3.3.3. Método estadístico	154
4. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA BIBLIOGRAFÍA RELATIVA A ASPECTOS ÉTICOS DEL CONSEJO GENÉTICO EN LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS MAMARIA	155
4.1. Búsqueda bibliográfica	155
4.1.1. Fuentes	155
4.1.2. Límites	155
4.1.3. Términos de búsqueda	156
4.1.4. Selección de referencias	156
4.2. Metodología de análisis	156
RESULTADOS	158
1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS	158
1.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA	158
1.2. ARTÍCULOS EXCLUIDOS	166
1.3. ESTUDIOS SELECCIONADOS	169
1.4. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	171
1.4.1. Artículos rechazados tras valoración	171
1.4.2. Descripción de los estudios seleccionados	172

1.4.3. Calidad metodológica y nivel de evidencia.	174
1.4.3.1. Niveles de evidencia	174
1.4.3.2. Calidad metodológica	175
1.4.3.2.1 Estudios observacionales descriptivos, series de casos	175
1.4.3.2.2. Estudios observacionales comparativos, estudios de cohortes y un estudio casos-controles anidado	176
1.5. ANÁLISIS CUANTITATIVO. META-ANÁLISIS	181
1.5.1. PORTADORAS SANAS	181
1.5.1.1. INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA	182
1.5.1.2. MORTALIDAD ATRIBUIBLE A CÁNCER DE MAMA	187
1.5.2. PORTADORAS CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE CÁNCER DE MAMA	190
1.5.2.1. INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA	191
1.5.2.2. MORTALIDAD ATRIBUIBLE A CÁNCER DE MAMA	196
1.5.2.3. MORTALIDAD GLOBAL	200
1.6. RESULTADOS VARIABLES SECUNDARIAS	203
2. RESULTADOS BIOÉTICA	206
2.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA	206
2.2. ASPECTOS ÉTICOS DETECTADOS EN EL PROCESO DE CONSEJO GENÉTICO	209

2.3. CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS MAMARIA, ASPECTOS ETICOS DETECTADOS EN LA EXPOSICION DEL PROBLEMA CLINICO	210
2.3.1. Planteamiento de opciones de prevención	210
2.3.2. Prevención secundaria	221
2.3.3. Prevención secundaria mamaria y cirugía de reducción de riesgos ginecológica	223
2.3.4. Prevención primaria, cirugía de reducción de riesgos	224
2.3.4.1. Terminología	224
2.3.4.2. Cirugía en portadores sanos con familiares afectados de cáncer de mama	225
2.3.4.3. Cirugía de reducción de riesgos, factores implicados en el proceso de toma de decisiones	227
2.4. ANÁLISIS PRINCIPALISTA DE LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS MAMARIA	230
2.5. ANÁLISIS DEL PROCESO DE INFORMACIÓN Y TOMA DE DECISIONES EN LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS MAMARIA	235
2.5.1. Identificación del agente moral	235
2.5.2. Proceso no directivo, toma de decisiones no compartida	235
2.5.3. Implicaciones clínicas y éticas, análisis de conflictos	237

DISCUSIÓN	240
1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA	240
1.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS. LIMITACIONES METODOLÓGICAS	240
1.1.1. Limitaciones de la revisión sistemática	240
1.1.2. Limitaciones del metaanálisis	241
1.2. LIMITACIONES DE LA METODOLOGÍA BIOÉTICA	247
2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	249
2.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS	249
2.2. BIOÉTICA	258
2.2.1. <i>End point</i> de la cirugía de reducción de riesgos mamaria	258
2.2.2. Obtención de evidencia en la cirugía de reducción de riesgos mamaria	262
2.2.3. Balance riesgo-beneficio	264
2.2.3.1 Beneficios	264
2.2.3.2 Riesgos	266
2.2.4. Proceso de toma de decisiones	268
2.2.5. Papel del cirujano en el proceso de consejo genético	269
CONCLUSIONES	272
BIBLIOGRAFÍA	273
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	306

INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS HISTÓRICOS

1.1.LA MAMA EN SU CONTEXTO

A lo largo de la historia de la Senología o Patología Mamaria, puede apreciarse que el concepto de la mama humana se ha movido siempre entre dos parámetros, el órgano y la manera en la que éste es percibido (peculiar y variable, en la propia mujer, en la sociedad y en los conceptos médicos y científicos para tratar su enfermedad).

En cuanto al órgano, la mama es una glándula productora y secretora de leche para la nutrición de las crías en las etapas iniciales de su desarrollo. En este sentido la presencia de este órgano es tan importante que permite la clasificación de sus portadores como mamíferos¹.

Si la función única de la mama femenina fuera únicamente la nutricia, como sucede en el resto de mamíferos, sus enfermedades tendrían sin duda mucha menos trascendencia de la que tienen. En el ser humano la mama presenta múltiples funciones adicionales que le otorga características diferenciadas respecto a otros órganos de la economía.

El hecho de que sea un órgano permanente, no sólo evidente durante la lactancia como en el resto de los mamíferos es una evidencia más de su peculiaridad. De la antigua premisa anatómica que la "función hace la forma" podemos deducir también de la forma la función.

Incluso con respecto a la lactancia natural, la mama es mucho más que un órgano meramente nutricional. Desempeña una función catalogable como maternal por su influencia en la relación maternofilial más allá de la alimentación, es lo que para Gros diferencia la denominación mama aplicable a

todos los mamíferos de la de seno propio de la mujer: "*La mama cuando se humaniza se convierte en seno*"².

La mama femenina simboliza la feminidad, la belleza y la fecundidad, desde las Venus prehistóricas, al origen del universo en el mito de la Vía Láctea.

La mama representa sin duda en la raza humana un órgano erótico. Este erotismo trata de destacarlo la moda de forma variable a través de los tiempos, mediante la exposición parcial de la mama en el vestir, la denominada "mama social".

La mama, como órgano estético también ha estado representada en el arte en toda su historia. Es importante tener presente que la mama de la mujer es primordialmente un órgano estético "para sí misma" antes que "para los demás"^{2,3}.

1.2.EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama es tan antiguo como la propia humanidad. El archivo médico más remoto proviene del Antiguo Egipto, recogido en el llamado *Papiro de Edwing Smith*, encontrado en Tebas (hoy Karnak y Luxor) en 1862. Data de unos 1600 años a. C., es un rollo de unos 5 metros, que entre otras cosas contiene 48 casos dedicados a cirugía y en cuanto a mama habla de abscesos, traumatismos y heridas infectadas; conteniendo también el registro más antiguo descubierto hasta hoy de cáncer de mama, titulado como “*Instrucciones en torno a los tumores de las mamas*”³.

La mastectomía se ha descrito también desde los inicios de la civilización, Ptolomeo narra en el “*Juramento del cielo*” la amputación del pecho derecho en las amazonas para manejar mejor el arco; y la mastectomía como castigo se describe ya en el Código de Hammurabi en el año 2.250 a. C.¹

En la Grecia clásica Hipócrates (400 años a. C.) nos habla del *karquinos* o *karquinoma* y lo relaciona con el cese de la menstruación, ya entonces comienzan a apuntarse los “criterios de inoperabilidad” (no queda constancia escrita sobre recomendaciones por su parte para el tratamiento quirúrgico en el cáncer de mama).

Respecto al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama comienza a practicarse con sistemática y de forma anatómica en la Escuela de Alejandría. Tras Hipócrates el médico más destacado en la época antigua fue Galeno (131-201 d. C.), que nació en Asia Menor, estudió en Alejandría y ejerció en Roma, afirmaba que para que el proceso fuera curable, debía encontrarse en estadios iniciales en los que la cirugía podía extirpar el tumor y todas sus ramificaciones. Destacar que en Roma la cirugía y obstetricia alcanzaron un alto nivel, no superado hasta el Renacimiento.

Durante toda la Edad Media permaneció vigente la medicina hipocrática apoyada por las ideas de Galeno y así lo fue hasta la llegada del Renacimiento. En esta época la medicina se conservó en los monasterios y continuó desarrollándose la cirugía mamaria con exéresis amplias y radicales. Aunque se atribuye a Ambroise Paré (siglo XVI) el primer apunte a la importancia del territorio ganglionar en la extensión del cáncer de mama, fue el español Miguel Servet (1509-1553) el primero en recomendar, para el tratamiento radical del cáncer de mama, extender la exéresis a las áreas ganglionares regionales. El cirujano francés Jean Louis Petit, en su *Traité des Opérations* (1774), fue el primero en discutir muchos de los principios básicos de la mastectomía en los que se basaría posteriormente el tratamiento locorregional del cáncer de mama¹.

Ya en la época moderna, hay que destacar el papel del que se considera el “padre de la cirugía moderna del cáncer de mama”, Charles Moore, que en el siglo XIX es el primero en describir la técnica reglada de la mastectomía y en establecer como causa de las recidivas un tratamiento quirúrgico insuficiente.

En éste período, la introducción de la anestesia y de la desinfección local marcaran el inicio de la cirugía moderna de la mama.

En 1882 William Stewart Halsted (1852-1922), lleva a cabo la primera mastectomía radical. Sin duda ha sido Halsted, entre todos los pioneros de la cirugía oncológica, el que más ha influido en el desarrollo de la misma. Halsted elaboró una teoría sobre el cáncer de mama y su tratamiento basada en conceptos anatómicos y en los principios científicos de la época (teoría basada fundamentalmente en el control locorregional de la enfermedad). Muchos de los principios de la cirugía oncológica propuestos por Halsted siguen vigentes en la actualidad. En base a esta teoría se practicaban cirugías con una alta agresividad locorregional¹.

Esta agresividad en el tratamiento del cáncer de mama alcanza su máxima expresión con las técnicas propuestas por Antonio Prudente, cirujano de Sao

Paulo, que en 1949 propuso como tratamiento para los tumores localmente avanzados de la mama la mastectomía radical de Halsted sumada a la desarticulación del miembro afecto.

Sin embargo, a pesar de la radicalidad de los procedimientos, los resultados en cuanto a supervivencia nunca fueron los esperados.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se basó en la teoría de Halsted hasta inicios del siglo XX, cuando el descubrimiento de los Rayos X por Wilhem Roentgen en 1895, y del Radio por el matrimonio Curie en 1898, inician el desarrollo del tratamiento radioterápico³.

En 1922 Gask y Keynes realizan los primeros tratamientos con agujas de radio en tumores inoperables de mama, extendiendo su aplicación a estadios iniciales tras comprobar los resultados iniciales. En 1939 Keynes comunica los primeros tratamientos quirúrgicos conservadores de mama sumados a tratamiento con agujas de radio con resultados similares en supervivencia y menor morbilidad estética y de edema de miembro superior^{2,3}.

A partir de ese momento comenzaron a introducirse las técnicas de conservación mamaria y a modificarse las técnicas de cirugía radical. Se desarrollan las mastectomías radicales modificadas, con conservación del pectoral mayor (técnicas de Mérola, Patey y Dyson) o de pectoral mayor y menor (técnicas de Madden y Auchincloss). Se tiende a relacionar las primeras con la linfadenectomía axilar completa y las segundas con la linfadenectomía axilar parcial, si bien muchos de los cirujanos que conservan los músculos pectorales realizan el vaciamiento ganglionar axilar completo¹.

A finales de los años 60, los nuevos avances en el conocimiento de la biología de las células neoplásicas, de su migración vascular y del comportamiento en los ganglios regionales, junto a la consolidación de los resultados de las nuevas técnicas quirúrgicas conservadoras impulsaron la elaboración por Bernard

Fisher de una teoría alternativa a la de Halsted. La teoría de Fisher está basada en la consideración del cáncer de mama como una enfermedad sistémica ya desde los estadios iniciales.

Probablemente no todos los puntos de la teoría de Halsted son erróneos (se siguen aplicando en la cirugía oncológica en tumores malignos gástricos, melanomas, etc.), ni todos los postulados de Fisher son válidos, pues el tratamiento locorregional continúa demostrando especial relevancia en determinados pacientes.

En la actualidad la cirugía del cáncer de mama, como tantos otros aspectos del tratamiento oncológico ha variado de la sistematización del tratamiento de un cáncer en un órgano, a la individualización, orientando las opciones terapéuticas a un tipo concreto de tumor en una paciente determinada¹.

2. CÁNCER DE MAMA

2.1.FACTORES ETIOLÓGICOS Y DE RIESGO.

Aunque la etiología del cáncer de mama es aún hoy desconocida, si se conoce desde hace tiempo su influencia hormonal (es extraordinariamente raro en varones) y su relación con la edad. Se han descrito multitud de factores que incrementan el riesgo de la mujer de desarrollar cáncer de mama, y algunos otros que actúan como factores de protección (es decir, modulan el riesgo de cáncer de mama disminuyéndolo).

Se considera que aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de mama que se diagnostican están claramente relacionados con factores de riesgo conocidos, y aproximadamente un 10-15 % por factores hereditarios o agregaciones familiares. En el resto, los factores implicados en la etiología del cáncer continúan por definir⁴.

De los múltiples factores de riesgo descritos en el cáncer de mama los más importantes, los que varían de forma radical la incidencia de cáncer, son difícilmente modificables: factores genéticos, antecedentes, historia gineco-obstétrica (especialmente edad del primer hijo, lactancia natural, etc.).

Recientemente se han publicado nuevas evidencias sobre el impacto de factores modificables (aquellos en los que sí podemos hacer variaciones sustanciales) en la incidencia de cáncer de mama como la dieta o el estilo de vida, que si bien individualmente supondrían un impacto limitado, pueden actuar de forma sinérgica con otros factores de riesgo o protección, y que serían aplicables tanto como prevención como para mejorar el pronóstico de cáncer ya diagnosticado⁴.

1. Factores no modificables:

1.1. Edad: Es, sin lugar a dudas, uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama. Por encima de los 50 años hay un incremento del riesgo relativo (RR) estimado en un 6.5 respecto a mujeres por debajo de esta edad. El incremento de RR es progresivo, siguiendo una curva exponencial con la edad hasta alcanzar un punto de máxima incidencia en los 60 años en el que la incidencia de cáncer de mama se estabiliza, entre otras cosas por la aparición de nuevas causas de muerte que hacen que disminuya la incidencia de cáncer de mama^{4,5}.

Los riesgos relativos e incidencia de cáncer de mama en función de la edad se recogen en la tabla 1.

EDAD	RIESGO RELATIVO
Nacimiento a los 39 años	0.49 (1 de cada 203 mujeres)
De los 40 a los 59 años	3.76 (1 de cada 27 mujeres)
De los 60 a los 69 años	3.53 (1 de cada 28 mujeres)
De los 70 años en adelante	6.58 (1 de cada 15 mujeres)
Riesgo acumulado (del nacimiento al fallecimiento)	12.29 (1 de cada 8 mujeres)

Tabla 1: Riesgo relativo por edad, agrupado en decenios, y riesgo acumulado vital (estimado a 80 años)⁴

1.2. Factores genéticos: Son el principal factor de riesgo en el cáncer de mama. El riesgo dependerá de la carga genética pudiendo implicar un riesgo acumulado de desarrollo de cáncer de hasta el 90%. Los factores genéticos predisponentes son múltiples y se desarrollarán más adelante.

En cualquier caso hay que destacar que estos factores genéticos se encuentran modulados por factores ambientales y del estilo de vida, cuya influencia, protectora o deletérea, parece ser mayor en el caso de portadores de riesgo genético que en la población general⁶.

1.3. Agregación familiar: En mujeres con agregación familiar se ha demostrado un incremento de riesgo de cáncer de mama incluso en ausencia de un factor hereditario demostrable. Este incremento de riesgo depende de que el diagnóstico de cáncer se realizara en un familiar de primer grado, aumenta con el número de familiares de primer grado afectados y está también modulado por la edad del diagnóstico.

Así, el incremento del riesgo es mínimo en los casos en los que sólo hay un familiar de primer grado diagnosticado por encima de los 60 años (riesgo similar al de la población general); pero alcanza un riesgo relativo de 3.0 (IC 95%: 1.8-4.9) en los casos en los que el familiar de primer grado ha sido diagnosticado antes de los 30 años⁴.

1.4. Exposición a radiación en mama: Supone un incremento del riesgo de desarrollo de cáncer de mama cuando se emplean dosis terapéuticas: radioterapia (especialmente irradiaciones torácicas). Se desconoce el impacto real de la irradiación a dosis diagnósticas, si bien el aumento de riesgo es mínimo, está en estudio su impacto en portadoras de riesgo genético^{5,7}.

1.5. Patología mamaria previa

1.5.1. Las pacientes con diagnóstico previo de CDI o CDIS, tratadas con cirugía conservadora de mama tienen mayor riesgo de recidiva local (en la mama tratada), pero también un incremento de riesgo de desarrollar cáncer en la mama contralateral. Este aumento de riesgo no justifica la mastectomía contralateral profiláctica salvo que concurren otros factores de riesgo⁵.

1.5.2. Carcinoma Lobulillar in situ (CLIS), supone un riesgo relativo (RR) 5-8, su impacto en el riesgo es bilateral (afecta a ambas mamas) y es mayor en mujeres premenopáusicas^{4,5}.

- 1.5.3. Hiperplasia ductal atípica: supone un RR 2-4, el incremento del riesgo es mayor en postmenopáusica y persiste en el tiempo (más de 10 años)⁵.
- 1.5.4. Lesiones no proliferativas: No suponen un incremento de riesgo en población general, y su impacto en el incremento de riesgo en la agregación familiar es muy limitado⁵.
- 1.5.5. Densidad mamaria: Incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer de mama de forma independiente, y supone también un riesgo al interferir con la mamografía, lo que puede dificultar un diagnóstico precoz⁴.
- 1.6. Factores de riesgo hormonales. (Conocido de forma coloquial como la “ventana estrogénica”)
- 1.6.1. Menarquia y menopausia: una menarquía precoz y una menopausia tardía suponen un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama al suponer un incremento en el tiempo de exposición al estímulo hormonal. Pero su incidencia en el riesgo de cáncer de mama es leve, estimándose que multiplica el RR por 1,0288 cada año de retraso en la menopausia^{5,7}.
- 1.6.2. Anticoncepción hormonal: Suponen un incremento de riesgo de cáncer de mama moderado, si bien es cierto que al emplearse en una población con bajo riesgo por edad y dado que el riesgo observado es temporal disminuyendo una vez que se suspende su empleo, el impacto final en el riesgo de cáncer de mama es mínimo^{5,7}.
- 1.6.3. Tratamiento Hormonal Sustitutivo: Todos los tratamientos hormonales (tibolonas, estrógenos y con mayor intensidad los combinados estrógenos / progesterona) se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en múltiples estudios epidemiológicos. Los estudios prospectivos si han demostrado este

incremento de riesgo de cáncer de mama en las terapias combinadas, no así en las terapias con estrógenos o tibolona. Si bien en la actualidad su papel no está definido, la disminución del uso de THS tras la publicación de los resultados de los primeros estudios en EEUU fue seguida de una disminución importante de la incidencia de cáncer de mama en este país^{5,8}.

1.7. Historia reproductiva: La nuliparidad es un factor de riesgo conocido, suponiendo un riesgo relativo de 1.2-1.7 respecto a mujeres que han tenido gestaciones a término. Las gestaciones no a término no tienen repercusión en el riesgo de cáncer de mama.

El embarazo a término es un factor protector frente al cáncer de mama cuando éste se produce en edades jóvenes, y aumenta con el número de partos, estimándose que cada gestación confiere un efecto protector frente al cáncer de mama en torno a un 7%.

Este efecto protector de las gestaciones a término no está claro en las pacientes con riesgo familiar. El embarazo después del diagnóstico de un cáncer de mama no empeora el pronóstico de éste^{4,5}.

1.8. Lactancia natural: Es un factor de protección frente al desarrollo de cáncer de mama que se suma al del embarazo. Se estima que cada año de duración de la lactancia natural disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama en torno al 5%^{4,5}.

2. Factores modificables:

2.1. Obesidad: Incrementa el riesgo de cáncer de mama en mujeres peri y postmenopáusicas, quizá por un aumento de los niveles de estrógenos (especialmente estradiol libre) derivados de la mayor actividad de aromatasa presente en tejidos periféricos^{4,5}.

- 2.2. Actividad física: Actúa como factor de protección frente al desarrollo de cáncer de mama de forma independiente a la masa corporal en postmenopáusicas. Especialmente en portadoras de riesgo familiar y/o genético; en las que las medidas de prevención tienen un impacto mayor que en el cáncer de mama esporádico⁵.
- 2.3. Dieta y alcohol. Los hábitos dietéticos y el alcohol podrían explicar en parte las diferencias de incidencia de cáncer de mama en los diferentes ámbitos geográficos, se conoce, por ejemplo, que una alta ingesta de vegetales por si sola puede llegar a confiar una HR de 0.65 (95% IC0.53-0.81). El alcohol incrementa de forma leve el RR de cáncer de mama, suponiendo un incremento de RR de 1.32 con ingestas de 35-40 g/día⁴.
- 2.4. Factores ambientales: La exposición a tóxicos ambientales se ha relacionado con el incremento de incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes en los países occidentales, siendo necesarios estudios prospectivos a largo plazo que confirmen estas tendencias⁵.

En estudio se encuentran muchos otros factores cuyo efecto real sobre el riesgo de desarrollo de cáncer de mama no está bien definido: etnia, exposición al tabaco, aspectos cualitativos de la dieta, etc.

2.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino en el mundo occidental, independientemente de la edad, considerándose que la probabilidad de desarrollo de un cáncer de mama antes de los 75 años en nuestro medio (la Unión Europea) es de un 8%. En España la tasa de incidencia estimada por edad para 2006 era de 94 por 100.000 (considerada una de las más bajas de la Unión Europea), e igual que en el resto de países occidentales ha sufrido un gran aumento, especialmente entre las décadas de los 70 a los 90.⁹

En la tabla 2 se recoge la incidencia de cáncer en la Unión Europea en 2006 (tasas ajustadas por 100.000 habitantes).

País	Hombres					Mujeres					
	Estómago	Colorrectal	Pulmón	Próstata	Todos	Estómago	Colorrectal	Pulmón	Mama	Útero	Todos
ALEMANIA	17.60	70.20	61.20	113.00	451.40	8.50	45.10	20.80	121.20	26.40	333.70
AUSTRIA	14.30	57.60	54.00	134.60	444.60	8.80	30.90	22.30	91.50	29.10	294.60
BELGICA	10.30	53.30	93.00	160.80	543.30	3.80	34.30	22.90	137.80	32.70	343.10
BULGARIA	25.50	49.60	67.30	36.00	336.60	13.60	31.30	11.50	74.00	53.00	269.00
CHIPRE	16.20	41.20	66.10	74.60	373.70	8.70	29.00	9.50	88.40	23.30	269.60
DINAMARKE	9.10	61.00	65.00	80.30	442.00	4.50	48.00	48.70	122.60	28.70	413.60
ESLOVAQUIA	25.20	87.10	71.70	51.20	434.40	10.30	42.60	11.60	69.70	40.00	288.40
ESLOVENIA	27.50	69.00	75.60	70.20	438.50	11.00	36.30	22.90	87.50	42.80	319.00
ESPAÑA	15.90	54.40	68.30	77.20	416.90	8.40	25.40	13.80	93.60	24.50	263.40
ESTONIA	33.40	50.00	80.30	65.30	411.10	17.50	33.90	13.20	71.10	40.50	298.50
FINLANDIA	11.80	39.20	45.80	149.70	406.00	6.80	29.40	14.70	119.80	25.40	314.00
FRANCIA	12.00	59.80	75.50	133.50	527.50	4.50	36.80	15.00	127.40	22.20	329.00
GRECIA	18.90	31.00	88.70	81.00	423.90	8.90	21.30	12.70	81.80	21.30	259.50
HOLANDA	13.40	61.20	63.40	98.40	435.00	6.30	43.90	32.50	128.00	22.10	355.40
HUNGRIA	26.60	106.00	119.30	85.60	598.80	10.90	50.60	42.40	118.00	51.60	408.70
IRLANDA	14.70	65.20	60.20	182.00	513.60	7.60	36.90	34.10	131.40	28.80	382.20
ITALIA	22.10	52.00	84.70	108.40	499.70	11.10	30.30	15.60	105.30	25.10	323.60
LETONIA	28.60	47.00	82.50	85.70	419.40	14.60	28.70	10.20	64.80	39.70	265.20
LITUANIA	36.80	53.10	91.90	109.70	500.10	17.90	32.50	9.90	68.70	63.40	320.50
LUXEMBURGO	14.80	61.90	69.80	93.60	440.00	5.40	36.10	16.30	116.90	20.00	279.50
MALTA	13.70	51.50	43.90	68.80	322.80	7.10	36.20	6.50	94.50	25.70	279.50
POLONIA	34.80	43.10	103.00	51.00	443.20	8.80	27.70	28.60	74.10	37.90	311.90
PORTUGAL	28.90	58.90	44.50	101.20	427.80	15.40	30.90	11.70	103.50	33.10	289.40
R. CHECA	17.00	94.40	78.90	76.10	484.00	8.20	46.00	22.90	84.80	44.80	346.00
REINO UNIDO	14.30	54.90	57.10	107.30	410.50	5.70	34.80	34.60	122.20	25.20	348.90
RUMANIA	30.60	40.70	81.00	32.20	371.80	13.00	25.10	15.40	61.20	64.10	279.10
SUECIA	9.20	49.20	28.60	157.20	418.20	4.90	37.40	23.80	125.80	31.70	361.30

Tabla 2. Adaptada de Ferlay et al, 2007. Recogida en: *La situación del cáncer en España, 1975-2006*. Anna Cabanes Domenech, Beatriz Pérez-Gómez, Nuria Aragonés, Marina Pollán, Gonzalo López-Abente. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009⁹

Característicamente su incidencia es baja en adolescentes y mujeres jóvenes, encontrándose un incremento exponencial de la incidencia a partir de los 45-50

años de edad (edad en la que se inician los programas de detección precoz de cáncer de mama). Sin embargo, paralelamente al aumento de incidencia se está produciendo un descenso en la edad de diagnóstico; existiendo un incremento en la incidencia de tumores malignos mamarios en mujeres por debajo de la edad de screening (menores de 45 años). Esta tendencia se repite en todos los países de nuestro medio.¹⁰

Los datos epidemiológicos más completos en Occidente son en la actualidad los publicados por el National Cancer Institute (SEER Cancer Statistic Review 1975-2007) que recoge con detalle todos los datos relativos a la epidemiología de los tumores malignos en Estados Unidos¹¹. En las tablas 3 y 4 se recogen los datos publicados por el SEER respecto a incidencia y mortalidad del cáncer de mama.

BREAST CANCER (Invasive)

SEER INCIDENCE^a AND U.S. DEATH^b RATES, AGE-ADJUSTED AND AGE-SPECIFIC RATES, BY RACE AND SEX

	All Races			Whites			Blacks		
	Total	Males	Females	Total	Males	Females	Total	Males	Females
SEER INCIDENCE									
AGE AT DIAGNOSIS									
AGE-ADJUSTED RATES, 2001-2005									
All ages	68.5	1.2	126.1	70.4	1.2	130.6	67.4	1.6	117.5
Under 65	43.1	0.5	84.0	43.6	0.4	86.1	44.1	0.8	81.1
65 and over	244.1	6.0	417.2	255.0	6.2	438.4	228.7	6.9	369.3
All ages (IARC world std) ^c	48.4	0.7	91.1	49.7	0.7	94.3	48.0	1.1	85.3
AGE-SPECIFIC RATES, 2001-2005									
<1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15-19	0.1	-	0.2	-	-	-	-	-	-
20-24	0.7	-	1.4	0.6	-	1.3	0.9	-	1.9
25-29	3.8	-	7.8	3.7	-	7.6	5.4	-	10.2
30-34	12.9	-	26.1	12.6	-	25.8	16.4	-	31.3
35-39	29.3	0.1	58.9	28.6	-	58.4	33.8	-	64.3
40-44	59.1	0.4	117.6	59.0	0.3	118.9	62.1	-	117.4
45-49	94.2	0.8	185.3	94.7	0.8	188.6	95.8	1.3	178.9
50-54	120.3	1.1	234.4	122.4	1.1	241.4	121.5	1.5	223.4
55-59	155.4	2.1	299.7	158.7	1.9	309.5	156.8	4.0	283.6
60-64	189.7	3.3	359.9	196.5	3.3	376.5	179.9	5.9	318.8
65-69	217.8	4.3	402.3	229.1	4.6	427.4	199.7	5.8	347.5
70-74	237.7	5.3	423.9	247.9	5.5	446.1	224.6	6.7	377.0
75-79	267.2	6.0	453.1	280.0	6.2	476.9	245.8	8.1	393.0
80-84	271.1	7.6	435.9	282.0	7.7	453.5	252.3	-	386.2
85+	244.4	8.9	352.8	252.4	9.6	362.5	244.5	-	341.1

Tabla 3. Incidencia de cáncer de mama en tasas ajustadas por edad segregadas por sexo y raza en el período 2001-2005. Extracto de la tabla publicada en: Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available et al: ser.cancer.gov/csr/1975_2005/. Accessed on December 10, 2009.¹¹

BREAST CANCER (Invasive)

SEER INCIDENCE^a AND U.S. DEATH^b RATES, AGE-ADJUSTED AND AGE-SPECIFIC RATES, BY RACE AND SEX

	All Races			Whites			Blacks		
	Total	Males	Females	Total	Males	Females	Total	Males	Females
U.S. MORTALITY									
AGE AT DEATH									
AGE-ADJUSTED RATES, 2001-2005									
All ages	14.1	0.3	25.0	13.7	0.3	24.4	19.9	0.5	33.5
Under 65	6.6	0.1	12.8	6.2	0.1	12.1	11.0	0.2	20.2
65 and over	66.0	1.8	109.1	66.0	1.7	109.7	80.9	3.0	125.9
All ages (IARC world std) ^c	8.9	0.2	16.4	8.6	0.2	15.8	13.2	0.3	22.9
AGE-SPECIFIC RATES, 2001-2005									
<1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15-19	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-24	0.1	-	0.1	0.0	-	0.1	0.1	-	0.2
25-29	0.4	-	0.7	0.3	-	0.6	0.9	-	1.7
30-34	1.6	-	3.3	1.4	-	2.9	3.5	-	6.6
35-39	4.1	0.0	8.2	3.6	-	7.3	7.9	-	14.9
40-44	7.7	0.1	15.3	6.9	0.0	13.8	14.3	-	26.7
45-49	12.5	0.1	24.5	11.3	0.1	22.4	22.5	0.3	41.8
50-54	19.1	0.3	37.2	17.8	0.3	34.9	31.9	0.6	58.5
55-59	26.3	0.4	50.6	25.0	0.4	48.6	42.2	0.7	76.3
60-64	33.5	0.7	63.4	32.6	0.6	62.2	47.8	1.4	84.0
65-69	40.4	1.0	74.7	39.9	0.9	74.4	54.3	2.0	93.2
70-74	51.4	1.4	91.4	51.2	1.4	91.9	65.2	2.6	107.5
75-79	65.9	1.9	111.5	66.2	1.8	112.7	78.7	3.3	123.7
80-84	86.0	2.5	137.0	86.3	2.5	137.9	102.2	3.0	153.9
85+	129.7	3.3	185.3	130.3	3.2	186.2	150.6	5.6	207.2

Tabla 4. Mortalidad por cáncer de mama en tasas ajustadas por edad segregadas por sexo y raza en el período 2001-2005. Extracto de la tabla publicada en: Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available et al: ser.cancer.gov/csr/1975_2005/. Accessed on December 10, 2009. ¹¹

En España no se dispone de datos epidemiológicos con la fiabilidad y nivel de detalle del SEER estadounidense; por lo que la mortalidad, en nuestro país, se considera como el único indicador fiable de frecuencia de enfermedad con carácter universal.

La mortalidad puede ser un buen indicador de incidencia en tumores de alta letalidad o con problemas de diferenciación anatomopatológica entre lesiones con potencial de malignidad diferenciado. Sin embargo en tumores con una muy baja mortalidad, como los tumores malignos de mama, no es un buen indicador de la relevancia del tumor. Sólo puede considerarse como un medio para estimar el impacto poblacional global de los tumores malignos de mama referidos a frecuencia y gravedad.

Los registros disponibles en España (aún con las limitaciones que ya se han descrito), como el del Instituto de Salud Carlos III, sitúan al cáncer de mama como la causa de muerte por neoplasia más frecuente en mujeres de forma global (tabla 5); siendo la primera causa de mortalidad por enfermedad maligna en el sexo femenino en la franja de los 20 a 79 años de edad (datos recogidos en la tabla 6).

NÚMERO DE DEFUNCIONES POR CÁNCER EN MUJERES EN ESPAÑA 2006		
1	Mama	5939
2	Colorrectal	5490
3	Tumores mal definidos	2721
4	Pulmón	2624
5	Páncreas	2315
6	Estómago	2170
7	Útero	1931
8	Ovario	1908
9	Leucemias	1353
10	Encéfalo	1120
11	Linfoma no Hodgkin	1092
12	Vesícula	805
13	Vejiga	781
14	Mieloma	762
15	Riñón	711

Tabla 5. Número de defunciones para los 15 tumores malignos más frecuentes en mujeres en España en 2006. Datos obtenidos de: La situación del cáncer en España, 1975-2006. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009¹¹

NÚMERO DE DEFUNCIONES POR CÁNCER EN MUJERES EN ESPAÑA 2006								
	20-39 años		40-59 años		60-79 años		80 ó más años	
1	Mama	200	Mama	1504	Mama	2478	Colorrectal	2568
2	Encéfalo	73	Pulmón	794	Colorrectal	2329	Mama	1757
3	Leucemias	59	Colorrectal	541	Páncreas	1205	T. mal definidos	1252
4	Útero	55	Ovario	439	Pulmón	1172	Estómago	996
5	Colorrectal	52	Útero	374	T. mal definidos	1153	Páncreas	845
6	Pulmón	42	T. mal definidos	273	Ovario	944	Pulmón	616
7	Estómago	42	Páncreas	252	Útero	924	Útero	578
8	T. mal definidos	41	Estómago	245	Estómago	886	Leucemias	549
9	Ovario	39	Encéfalo	238	Leucemias	597	Ovario	483
10	Melanoma	29	Linfoma no Hodgkin	113	Encéfalo	578	Vejiga	460
11	Linfoma no Hodgkin	26	Leucemias	112	Linfoma no Hodgkin	543	Linfoma no Hodgkin	403
12	Óseos	21	Melanoma	104	Mieloma	404	Vesícula	365
13	Linfoma Hodgkin	16	Riñón	90	Vesícula	390	Mieloma	307
14	Tejido conjuntivo	15	T. bucal y faringe	88	Hígado primario	367	Riñón	267
15	Páncreas	13	Esófago	56	Riñón	345	Hígado primario	226

Tabla 6. Número de defunciones para los 15 tumores malignos más frecuentes en mujeres por grupos de edad en mayores de 19 años, España 2006. Datos obtenidos de: La situación del cáncer en España, 1975-2006. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009¹¹

Los datos de incidencia en nuestro medio más próximo, la Comunidad Autónoma de Andalucía, obtenidos del Registro de Cáncer de Andalucía muestran una incidencia de cáncer de mama en mujeres en Andalucía en 2008 fue del 72.76 (por 100.000 mujeres) y de 69.74 (por 100.000 mujeres) en 2009.¹²

Los datos referentes a la mortalidad por cáncer de mama, obtenidos de la misma fuente, se recogen en la tabla 7. Según se puede apreciar ver en ésta, y atendiendo a que la incidencia del cáncer de mama ha mantenido una tendencia a incrementarse en todos los países occidentales, la mortalidad ha experimentado un progresivo descenso.¹²

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Mujeres	22.39	22.73	20.92	22.06	20.49	20.98	21.10	21.47	21.16	18.93	19.79	19.80	18.66

Tabla 7. Mortalidad estandarizada por cáncer de mama en Andalucía, tasa por 100.000 mujeres. Datos obtenidos de: Consejería de Salud. Resultados y Calidad del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Ed.2012¹²

El cáncer de mama es responsable de en torno al 16% de las muertes por cáncer en España, tasa que se sitúa entre las más bajas de Europa (Figura 1) y tal como se ha descrito antes, ha experimentado un progresivo descenso desde la década de los 90 detectable en todos los países occidentales^{13,14}.

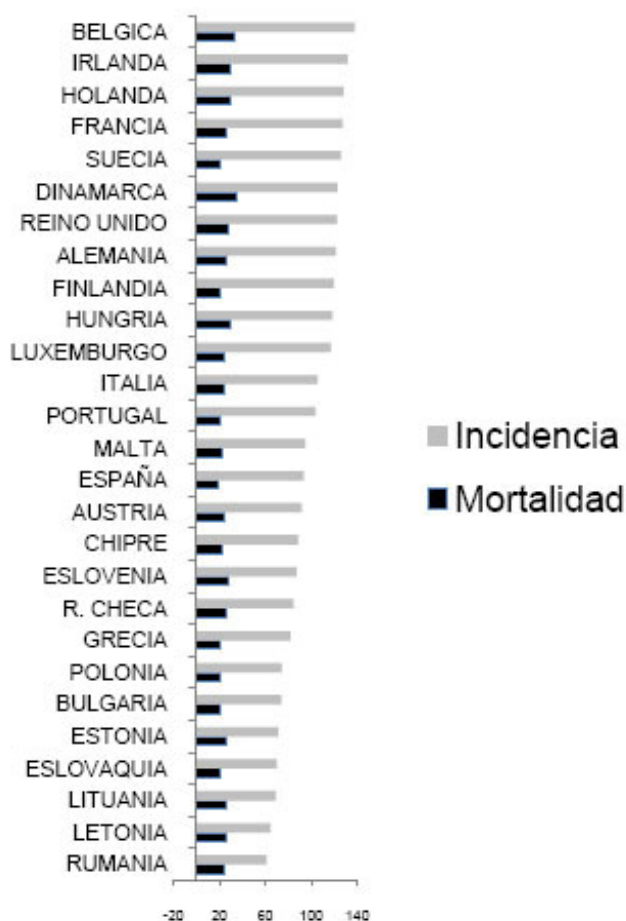


Figura 1. Cáncer de mama en Europa, tasas ajustadas por 100.000 mujeres. Obtenida de: La situación del cáncer en España, 1975-2006. Anna Cabanes Domenech, Beatriz Pérez-Gómez, Nuria Aragonés, Marina Pollán, Gonzalo López-Abente. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009⁹

Esta reducción en las tasas de mortalidad del cáncer de mama se ha producido en todos los países desarrollados, es detectable en España es a partir de 1992 y se ha estimado para nuestro medio como un descenso de mortalidad de entorno al 1.8-2% anual. Esto se traduce en una supervivencia global estimada del 80% a cinco años en pacientes diagnosticadas de neoplasias malignas de mama^{13,14}.

Este descenso en las tasas de mortalidad se ha asociado por una parte a la implementación de los programas de screening poblacional, y por otra a los avances en el tratamiento del cáncer de mama: nuevas terapias biológicas (Trastuzumab y otras) para el tratamiento de determinados tipos de cáncer de mama y avances tanto en los tratamientos sistémicos como locorregionales que se describen con mayor detalle en el apartado correspondiente al tratamiento.

2.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.

Los tumores malignos de mama se han clasificado tradicionalmente por los hallazgos morfológicos; en función de su origen; pueden ser epiteliales, mesenquimáticos, mixtos, procesos linfoproliferativos o metástasis de tumores originados en otros órganos.

En función de su origen, y ordenados por la frecuencia de diagnóstico de más a menos frecuente, los tumores malignos infiltrantes de mama pueden clasificarse de forma breve¹⁵:

1. Tumores epiteliales:

1.1. Carcinoma ductal infiltrante. Originado en las células de los ductos es el subtipo histológico más frecuente. Supone entre el 65 y el 70% del total de diagnósticos de cáncer de mama y por ello, en adelante, cuando nos referimos a cáncer de mama lo estamos haciendo a este tipo histológico

(Carcinoma Ductal infiltrante, en adelante CDI). Puede presentarse asociado a cualquier otro subtipo histológico.

- 1.2. Carcinoma lobulillar infiltrante. Su origen se encuentra en las células epiteliales de los lobulillos mamarios, y es el segundo en frecuencia. Junto al anterior supone del 90-95% de los tumores malignos de mama. Tiene tendencia a crecer de forma difusa, sin formar nódulos palpables, y suele asociarse a una mayor dificultad para su detección en las técnicas de imagen. Tradicionalmente se ha descrito su tendencia a la multicentricidad y bilateralidad.
- 1.3. Carcinoma tubular. Variedad histológica de excelente pronóstico.
- 1.4. Carcinoma cribiforme infiltrante
- 1.5. Carcinoma medular. Su pronóstico es bueno pero su diagnóstico requiere la aplicación de unos criterios muy estrictos pues el CDI de alto grado, en ocasiones, puede mostrar las mismas características y su pronóstico es malo.
- 1.6. Carcinoma productor de mucina.
- 1.7. Carcinoma neuroendocrino. Importante diferenciar su origen primario en mama o metastásico (generalmente por un primario pulmonar)
- 1.8. Carcinoma papilar infiltrante.
- 1.9. Carcinoma micropapilar infiltrante. Muestra una gran tendencia a invadir vasos linfáticos y diseminarse a los ganglios en cuyo caso el número de ganglios afectados es mayor que los afectados en los CDI convencionales. Presenta una gran tendencia a la recidiva
- 1.10. Carcinoma apocrino.
- 1.11. Carcinoma metaplásico.

- 1.12. Carcinoma rico en lípidos.
 - 1.13. Carcinoma secretor.
 - 1.14. Carcinoma adenoide quístico.
 - 1.15. Carcinoma de células claras.
 - 1.16. Carcinoma sebáceo.
2. Tumores mesenquimáticos.
 - 2.1. Angiosarcoma.
 - 2.2. Liposarcoma.
 - 2.3. Rabdomiosarcoma.
 - 2.4. Osteosarcoma.
 - 2.5. Leiomiosarcoma.
 - 2.6. Tumor filodes (ó phylodes) maligno. Es una lesión mixta, con componente epitelial y estromal. En ocasiones maligniza el componente epitelial considerándose un carcinoma originado en un tumor filodes.
3. Procesos linfoproliferativos. Los procesos linfoproliferativos malignos en la mama pueden originarse en ganglios linfáticos intramamarios o constituir una afectación secundaria de un proceso generalizado. La mayoría se trata de linfomas B.
 4. Metástasis: Como cualquier órgano, la mama puede presentar metástasis de tumores originados en otra localización. Las más frecuentes son las de los procesos linfoproliferativos, melanoma, tumores de pulmón, ovario, riñón y tiroides.

2.4. ESTADIFICACIÓN CÁNCER DE MAMA.

Para el cáncer de mama, igual que para el resto de neoplasias, se emplea el estadiaje TNM del American Joint Committe on Cancer (AJCC); la última revisión de este organismo para el cáncer de mama se realizó en 2010¹⁶.

La nomenclatura empleada en el AJCC es la siguiente:

1. Nomenclatura obligatoria:

T: Tamaño del tumor primario.

N: Ausencia o presencia y extensión a ganglios linfáticos regionales.

M: Ausencia o presencia de metástasis a distancia.

2. Prefijos modificantes del TNM:

c: Estadiaje efectuado por exploración clínica del paciente.

p: Estadiaje efectuado por examen histopatológico.

y: Estadiaje efectuado tras una terapia neoadyuvante.

r: Estadiaje en recidivas locales o recurrencias

T m ó (nº) en caso de varias lesiones (Por ejemplo tumor multicéntrico con 3 focos se puede describir con la T del foco mayor y como subíndice “m” o el nº de lesiones entre paréntesis).

3. Normas de clasificación.

3.1. Debe haber una confirmación histológica de malignidad.

3.2. En la clasificación pT solo se medirá el componente infiltrante.

3.3. La localización anatómica puede ser anotada pero no es considerada en la clasificación TNM.

3.4. Cuando se detecte más de un foco tumoral en la misma mama, se clasificará el T de mayor tamaño.

3.5. Los cánceres de mama bilaterales sincrónicos se clasificarán independientemente.

En esta última revisión de la clasificación TNM para cáncer de mama (7ª edición, año 2010) se establece:

1. Tumor Primario. (T). Las gradación por tamaño se recoge en la tabla 8. Se presenta una representación gráfica de esta clasificación en la Figura 2.

Tumor Primario (T)	
TX	El Tumor Primario no se puede evaluar
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal "in situ"
Tis (LCIS)	Carcinoma Lobulillar "in situ"
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
	La enfermedad de Paget asociada a tumor se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor
T1	Tumor < 2 cm. en su mayor dimensión
T1mic	Micrometástasis < 0.1 cm. en su mayor dimensión
T1a	Tumor > 0.1 cm. pero no > 0.5 cm. en su mayor dimensión
T1b	Tumor > 0.5 cm. pero no > 1 cm. en su mayor dimensión
T1c	Tumor > 1 cm. pero no > 2 cm. en su mayor dimensión
T2	Tumor > 2 cm. pero no > 5 cm. en su mayor dimensión
T3	Tumor > 5 cm. en su mayor dimensión
T4*	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica y/o piel
T4a	Extensión a pared torácica sin incluir el músculo pectoral mayor
T4b	Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio**

Tabla 8. Obtenida en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page3>¹⁷

Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

La clasificación clínica (cT) y anatomopatológica (pT) son coincidentes.

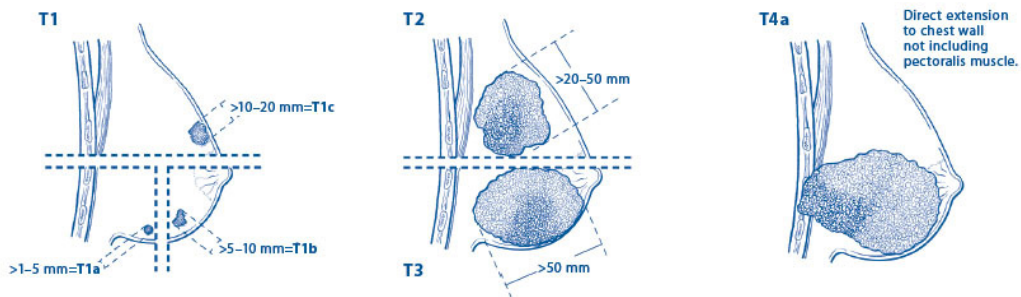


Figura 2. Clasificación cáncer de mama , T. Imagen extraída de la AJCC 7. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf>¹⁸

La retracción cutánea, la retracción de pezón u otra afectación cutánea, excepto las descritas para T4b o T4d, pueden darse en T1-T3 sin alterar la clasificación.

2. Ganglios regionales (N).

Las clasificación por afectación ganglionar se recoge en las tablas 9 y 10. Se presenta una representación gráfica en Figura 3. La clasificación incluye:

Ganglios Linfáticos Regionales (N) ^{***}	
NX	Cuando no se pueden evaluar (p.e. Cirugía previa)
N0	No metástasis en los Ganglios Linfáticos Regionales
N1	Metástasis en Ganglios homolaterales móviles
N2	Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos o agrupados, o en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes* en ausencia de afectación clínica axilar
N2a	Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre si o a otras estructuras
N2b	Metástasis sólo en ganglios homolaterales de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes* y en ausencia de afectación clínica evidente axilar
N3	Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales, o en cadena mamaria interna homolateral clínicamente aparentes en presencia de afectación axilar clínicamente evidente; o metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales con o sin afectación axilar o de la mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares y axilares homolaterales
N3b	Metástasis en cadena mamaria interna y axilar homolateral
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales

Tabla 9. Obtenida en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page3>¹⁷

Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

- 2.1. Clasificación clínica de los ganglios regionales (cN). La valoración se realizará según exploración clínica o pruebas de imagen.
- 2.2. Clasificación patológica de los ganglios regionales (pN). La clasificación se basa en el estudio de los ganglios linfáticos axilares en vaciamiento axilar o biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). La clasificación basada en BSGC debe ser designada (sn), del inglés *sentinel node* ó (gc), su traducción en castellano.
- 2.3. Clasificación post-tratamiento de los ganglios regionales (ypN). El ypN post-tratamiento debe ser evaluado igual que el N clínico (pre-tratamiento). El modificador sn se usa únicamente si se ha realizado ganglio centinela previo al tratamiento. Si no se añade el subíndice se asume la evaluación ganglionar mediante vaciamiento axilar.
- 2.4. La clasificación X (ypNX) se usará para yp si no se realizó biopsia de ganglio centinela o disección axilar tras el tratamiento. Las categorías de N son las mismas usadas para pN.

Se define clínicamente como detectado por métodos de imagen (excepto linfoscintigrafía) o exploración clínica y poseyendo características altamente sospechosas de malignidad o una supuesta macrometástasis basada en una PAAF axilar. No detectado clínicamente se define como no detectado por métodos de imagen (excepto linfoscintigrafía) o en la exploración clínica.

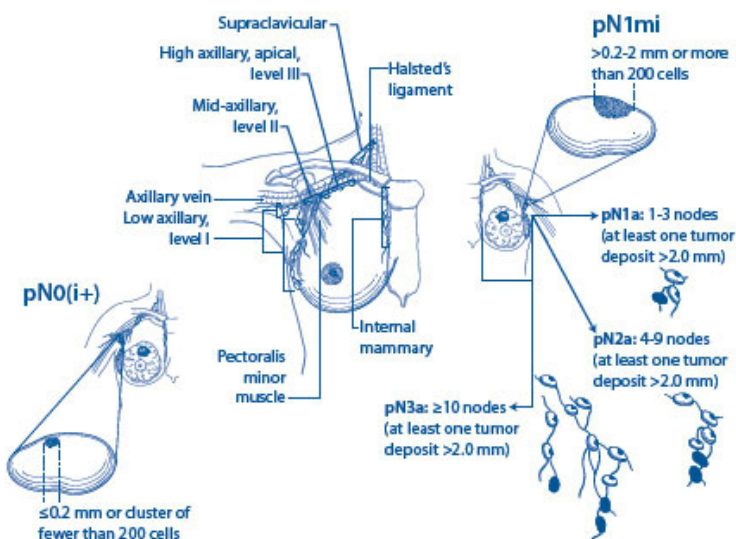


Figura 3. Clasificación cáncer de mama, N. Imagen extraída de la AJCC. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf>¹⁸

Ganglios Linfáticos Regionales (pN)****	
pNX	Cuando no son evaluables (no extirpados o por cirugía previa)
pN0	No afectación histológica, sin estudios adicionales para células tumorales aisladas**
pN0(i-)	No afectación ganglionar histológica, H&E y IHC negativas.
pN0(i+)	Presencia de células tumorales aisladas por H&E o IHC , ninguna agrupación > 0.2 mm
pN0(mol-)	No afectación ganglionar histológica, estudio molecular negativo (RT-PCR)
pN0(mol+)	No afectación ganglionar histológica, estudio molecular positivo(RT-PCR)
pN1mi	Micrometástasis (> 0.2 mm, ninguna > 2.0 mm)
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos y/o en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos.
pN1b	Metástasis en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos y en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares linfáticos, o afectación clínicamente aparente de la mamaria interna en ausencia de afectación axilar.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares linfáticos (al menos un depósito tumoral > 2.0 mm)
pN2b	Metástasis clínicamente aparente en ganglios de la mamaria interna en ausencia de afectación axilar.
pN3	Metástasis en > 10 ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de la mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de 1 o mas ganglios axilares positivos; o en mas de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas de la mamaria interna; o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en > 10 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral > 2,0 mm), o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis en ganglios de la mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas de la mamaria interna detectadas por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
ypN postratamiento	La ypN postratamiento debe ser evaluada como para el N clínico (pretratamiento). El sufijo SN se ha de usar solo si se realiza la técnica de ganglio centinela postratamiento, si no le asume que es por linfadenectomía axilar. Si no se hace estudio del ganglio centinela post se debe poner Nx. Las categorías post son iguales que en el caso sin terapia neoadyuvante

Tabla 10. Obtenida en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page3>¹⁷

Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

3. Metástasis (M).

Las categorías pM corresponden con las categorías clínicas M. Los posibles valores se recogen en la tabla 11.

Metástasis a distancia (M)	
MX	No se pueden evaluar
M0	No metástasis a distancia
cM0(i+)	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis pero presencia de depósitos de células tumorales detectadas en sangre circulante, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional que es < 0,2mm en un paciente sin signos ni síntomas de metástasis.
M1	Metástasis a distancia presentes

Tabla 11. Obtenida en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page3>¹⁷

Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

En la tabla 12 se resume el estadiaje de la 7ª edición de la AJCC para el cáncer de mama tal como se cita en la misma web de la AJCC:

ESTADIAJE ANATÓMICO / GRUPOS PRONÓSTICOS			
ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 12. Estadiaje TNM para cáncer de mama, AJCC 7ª edición 2010.¹⁶

2.5 FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS.

Se entiende por factor pronóstico a aquel que aporta información sobre la historia natural y evolución de la enfermedad sin tratamiento, los factores pronósticos sólo aportan una estimación de la menor o mayor agresividad biológica del proceso tumoral.

Sin embargo, se tienen por factores predictivos, a aquellos que aportan información sobre la respuesta o probabilidad de resistencia tumoral a los tratamientos.

1. Factores pronósticos clásicos:

Los factores pronósticos tradicionales del cáncer de mama son factores clínicopatológicos que, tal como se han definido antes, estiman la evolución probable del proceso neoplásico dejado a su evolución natural, entre ellos destacan por su aplicación generalizada el tamaño, el grado tumoral, la afectación ganglionar, el estado de los márgenes quirúrgicos y la invasión vascular tumoral o nodal¹⁹.

El estado axilar (afectación ganglionar o no) se ha considerado clásicamente como el principal factor pronóstico en el cáncer de mama; hasta hace muy poco el manejo quirúrgico estándar en axila era la linfadenectomía, que debía incluir un mínimo de 10 ganglios para considerarse adecuada, con intención tanto de tratamiento local como de estadiaje de la enfermedad.

Con el desarrollo de las técnicas del ganglio centinela, y posteriormente con la determinación de nuevos parámetros pronósticos y de indicación terapéutica basados en la biología tumoral, la valoración del estado axilar ha sufrido un cambio radical. En base a un estudio reciente, el ACOSOG Z11²⁰, que confirma la tendencia que ya había entre los especialistas en patología de mama a una menor agresividad local en axila; actualmente se estadía la afectación axilar en presente o ausente más que en el número de ganglios afectos, y su tratamiento

se individualiza en función de otros factores predictivos y del empleo o no de terapia sistémica adyuvante^{20,21}.

Lo mismo sucede con el tamaño tumoral, clásicamente se establecía una relación cuasi-lineal entre tamaño tumoral y pronóstico. Actualmente se mantiene cierta relación tamaño/pronóstico, pero dentro de tumores malignos con las mismas características biológicas. Así, los tumores menores de un centímetro con axila negativa se consideran de buen pronóstico cuando expresan receptores hormonales; pero el pronóstico de tumores menores de un centímetro sin afectación ganglionar triples negativos es peor que el de tumores con regulación hormonal y afectación axilar.

La invasión vascular continúa siendo considerada un factor de mal pronóstico, su presencia, junto a un alto grado tumoral, se relaciona con una supervivencia libre de enfermedad a 7 años en torno al 67%, frente al 92% en los tumores sin invasión vascular y con bajo grado²¹.

2. Factores predictivos y pronósticos

Más recientemente se han añadido otros factores pronósticos (alguno de ellos ya introducido en apartados anteriores), que actúan al tiempo como marcadores biológicos de respuesta a tratamiento.

Son detectables por inmunohistoquímica y se emplean de forma habitual en la práctica clínica: son los receptores de estrógenos y progesterona, la sobreexpresión del receptor Her2neu y el ki67, como estimador del índice de proliferación tumoral. Estos marcadores se emplean para determinar las opciones de tratamiento sistémico y como factores de predicción de respuesta a éste¹⁹.

2.1. Expresión de receptores hormonales:

Se consideran tumores receptores hormonales positivos aquellos en los que puede objetivarse la expresión de éstos mediante técnicas inmunohistoquímicas. Los tumores que expresan receptores hormonales presentan un comportamiento biológico menos agresivo.

La ausencia de expresión de receptores hormonales se asocia a una mayor agresividad tumoral y a falta de respuesta a los tratamientos hormonales. La ausencia de expresión de receptores de progesterona con receptores de estrógenos positivos se asocia a función defectuosa de los receptores de estrógenos. Si detectamos receptor de progesterona con receptor de estrógeno ausente debe repetirse la prueba (se considera un resultado anormal) ²¹. La expresión superior al 50% de receptores de estrógenos se asocia con una alta sensibilidad al tratamiento hormonal; aunque actualmente existe indicación de bloqueo hormonal siempre que exista algún grado de expresión de receptor de estrógenos.

2.2. Sobreexpresión de Her2Neu:

El gen Her2 se encuentra sobreexpresado en aproximadamente un 20% de los cánceres de mama; se determina mediante inmunohistoquímica evidenciando la intensidad de su expresión graduada de 1 a 3. El 3 se considera sobreexpresión, el 2 debe reevaluarse mediante técnicas complementarias (FISH, CISHC o SISH) y el 1 se considera negativo.

Tradicionalmente se han considerado como tumores de peor pronóstico. Actualmente con la aparición de tratamientos dirigidos a dianas moleculares específicas y el tratamiento combinado con anticuerpos monoclonales dirigidos a Her2 (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib) y quimioterapia en las pacientes que sobreexpresan el gen, el pronóstico en este grupo de pacientes ha cambiado radicalmente²¹.

2.3. Ki67:

Se utiliza como marcador para estimar el índice de proliferación celular, un valor alto se relaciona con un peor pronóstico y por término general se suele asociar con otros factores pronósticos adversos (alto grado, tamaño tumoral mayor, etc.).

En la práctica clínica habitual se admite por consenso que los tumores en los que la determinación del Ki67 < 10% son tumores con un bajo índice proliferativo y aquellos con determinación de Ki67 > 20% son de alto índice proliferativo.

Tumores con alta expresión de Ki67 se relacionan con mayores índices de respuesta a Letrozole en estudios recientes²¹.

2.4. Otros factores predictivos pendientes de validar:

2.4.1. Células tumorales circulantes en sangre periférica.

2.4.2. Micrometástasis en médula ósea.

2.4.3. Perfiles de expresión génica (se desarrollaran, por su impacto en la clínica, en un apartado específico).

2.5. SUBTIPOS MOLECULARES INTRÍNSECOS.

Se conoce desde hace décadas que el cáncer de mama reúne una multitud heterogénea de cuadros clínicos, que se hace patente en muy diversas evoluciones y respuestas a los tratamientos. En el año 2000 el grupo de Perou²², identificó la variabilidad molecular de los tumores malignos de mama reflejo de su heterogeneidad clínica. Posteriores estudios evidenciaron que cada tipo molecular descrito por Perou, tenía una evolución clínica diferente²³.

Mediante el análisis de piezas quirúrgicas anatomopatológicas de tumores malignos de mama e incluyendo casos pre y post tratamiento quimioterápico identificaron 496 genes que denominaron “*intrinsic gene subset*” y se encontraban implicados en diferentes líneas de señalización, componentes celulares y genes de proliferación celular. Basados en las diferencias de expresión estos genes se establecieron subtipos dentro de los tumores malignos de mama, son los subtipos moleculares intrínsecos:

1. Luminales A y B: Constituye alrededor de un 75-80% de los carcinomas de mama, caracterizados por la expresión de receptores hormonales (receptor de estrógenos positivos).

1.1. Luminal A: Receptores de estrógenos y progesterona positivos, Her2 negativo, Ki 67 bajo. Sant Gallen lo definió con expresión cuantitativa de Ki 67 <14%. Grado histológico bajo. Se caracteriza por su mejor pronóstico, con alta tasa de respuesta a la hormonoterapia y escaso o nulo beneficio de la quimioterapia²⁴.

1.2. Luminal B: Receptores de estrógenos positivo y de progesterona positivo o negativo, Her2 positivo o negativo, Ki67 >14%. Presenta una expresión moderada baja de receptores estrogénicos y mayor expresión de genes de proliferación. Se beneficia de la quimioterapia y la hormonoterapia²⁴. Este subtipo se divide en:

1.2.1. Luminal B HER2 negativo.

1.2.2. Luminal B HER2 positivo.

Cuando no se dispone de la técnica inmunohistoquímica para cuantificar el Ki67, se puede emplear otros métodos alternativos para valorar la proliferación, como el grado histológico, que puede ayudar a distinguir entre un Luminal A y un Luminal B HER2 negativo²³.

2. Her2 positivo (ERBB2-enriched). Subtipo caracterizado por la sobreexpresión del receptor Her2, por tener receptores hormonales negativos y alta expresión de genes relacionados con la amplificación de Her2.

Se asocian a un peor pronóstico que los subtipos luminales A y B y son tributarios de un tratamiento diana específico anti Her2. Tienen una alta tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia que incluyan antraciclinas y/o taxanos²¹⁻²³.

3. Basal-like. Se asimila generalmente a los conocidos como tumores triples negativos (aquellos que en inmunohistoquímica no expresaban receptores hormonales ni Her2). Es un grupo muy heterogéneo que está siendo estudiado ampliamente. Se asocia con la expresión de genes característicos de las células mioepiteliales basales del acino mamario. Se caracteriza por su negatividad a los receptores hormonales de estrógenos y progesterona y la ausencia de expresión de HER2.

Son tumores con una alta tasa de proliferación y mal pronóstico clínico y es el tipo más común en pacientes con cáncer hereditario debido a mutaciones del gen BRCA 1.

Presentan lo que se denomina paradoja del triple negativo, pues aunque responden al tratamiento quimioterápico, la duración de esta respuesta es corta. Presentan más sensibilidad a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos²¹.

4. Claudin low. Subtipo descrito más recientemente, muy próximo al anterior en el que se incluían hasta hace muy poco tiempo. Se caracterizan por la baja expresión de moléculas de adhesión, propiedades similares a los tumores derivados de las stem cells y características epiteliales – mesenquimales²¹.

5. Normal-like. Actualmente se considera que éste subtipo podría deberse a contaminación de las muestras por tejido normal dadas sus características de expresión génica propia de células mioepiteliales y adiposas. Este subtipo carece de correlación clínica, por lo que no se acostumbra a usar en la práctica diaria^{21,22}.

Esta nueva clasificación molecular presenta las limitaciones de la dificultad en su metodología, al estar basada en técnicas complejas como cDNA microarrays o RT-PCR. Se ha intentado su reproductibilidad a través de métodos menos costosos y accesibles como la identificación de los diferentes subtipos mediante la expresión inmunohistoquímica de citoqueratinas.

En la reunión de Sant Gallen 2011 se aceptó la clasificación “molecular” basada en las características inmunohistoquímicas (receptores hormonales, HER2, Ki 67), no aceptando por el momento en la práctica clínica habitual la determinación de citoqueratinas. En esta misma reunión de consenso se hizo hincapié en la necesidad de controles de calidad exhaustivos en la determinación del Ki67 por la gran variabilidad interobservador que puede presentar y su papel fundamental para la diferenciación de los diferentes subtipos en base a las determinaciones inmunohistoquímicas²³.

Esta distinción entre los patrones de expresión génica en el cáncer de mama, nos permite distinguir subclases tumorales con evoluciones clínicas diferentes, permitiendo una estratificación pronóstica mejor que los parámetros clásicos. Sin embargo aún falta por definir su capacidad predictiva mediante estudios prospectivos, pues actualmente la capacidad predictiva de estos subtipos moleculares está basada en estudios retrospectivos.

Firmas genéticas del cáncer de mama

En base a los estudios de Perou²² y a los progresos en las técnicas genéticas, el diagnóstico del cáncer de mama ha entrado de lleno en la nueva era de la genómica. De estos nuevos avances debemos destacar los ADN microarray (gene chip o ADN chip), técnica basada en una plataforma que consta de una colección de pozuelos microscópicos de ADN (“features”), que normalmente representan un gen o transcriptor, ordenados y fijados en una base sólida mediante enlaces covalentes o directamente sintetizados en dicha base. Estas medidas cuantitativas o cualitativas se realizan mediante hibridaciones de naturaleza ADN-ADN, o ADN-ARN en condiciones muy restrictivas y basadas en su detección por fluorescencia. Estos microarrays nos permiten definir un perfil de expresión genética, que puede medir desde unos cuantos genes hasta miles de ellos de forma simultánea.

En base a la expresión génica del tumor, detectada mediante estas plataformas génicas, se pretende establecer el pronóstico individual de cada cáncer de mama, y predecir la respuesta y beneficio de los tratamientos adyuvantes sistémicos, evitando el tratamiento en pacientes que no tendrán beneficios con él. El uso de las plataformas génicas en el cáncer de mama es el primer paso para el tratamiento realmente personalizado para el cáncer.

Actualmente existen diferentes plataformas en el mercado, cada una de ellas basada en un número y tipo de genes concreto, destacar, por su frecuencia de uso las plataformas Oncotype®, MammaPrint®, PAM 50®, Theros® (Avaria H/I Test), Rotterdam Signature Test, MapQuant Dx® Genomic. Todas se encuentran en estudio prospectivo de su impacto y valor predictivo/pronóstico. Se emplean ya en la práctica clínica, aunque por la falta de evidencia y el coste aún no son de uso cotidiano y se reservan para casos concretos o uso en estudios controlados²¹.

2.6. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

2.6.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS MAMARIOS, EXPLORACIÓN FÍSICA

La presentación clínica del cáncer de mama es tremendamente variable. A continuación se detallan de forma resumida los signos y síntomas mamarios que conllevan una alta sospecha de cáncer de mama.

1. Lesiones palpables. Característicamente nódulos duros, poco móviles (adheridos a planos adyacentes). Sin embargo en muchas ocasiones las lesiones malignas son indistinguibles de las benignas sólo por la exploración física²⁵.
2. Secreción telar patológica. Hasta en el 10% de los cánceres de mama la presentación clínica inicial es una secreción patológica. Se reconoce de forma general que los factores asociados a un mayor riesgo de enfermedad maligna subyacente son: la secreción unilateral uniorificial de características serosas o hemáticas, la presencia de masas o nódulos asociados y la edad superior a los 50 años. De todos ellos el más sugestivo de enfermedad neoplásica es la secreción hemática, hasta un 15% de éstas se asocian a un cáncer subyacente^{5,10,25}.

En conjunto, se establece en la bibliografía que caso de secreción anormal por el pezón incluyendo todos los grupos de edad, el riesgo de patología maligna subyacente se encuentra entre el 6 y el 21 %, frecuencia que varía en función de las series que se consulten y las características de la secreción^{10,26}.

3. Alteraciones del complejo areolar-pezón y/o alteraciones cutáneas. Las retracciones cutáneas con lesión nodular subyacente o no, y las lesiones crónicas en pezón son las más sugestivas de neoplasia^{7,25}.
4. Adenopatías axilares. Aunque es el signo clínico más inespecífico, las asociadas a cáncer de mama son característicamente unilaterales y no

dolorosas. Son un síntoma de enfermedad locorregional avanzada, pudiendo asociarse o no a síntomas mamarios^{7,25}.

5. Hallazgos radiológicos. En los países en los que hay establecido un sistema de *screening* poblacional uno de los motivos de consulta más frecuentes en las mujeres con sospecha de cáncer de mama son los hallazgos anormales en las técnicas de imagen⁷.

Sin embargo, a pesar de los programas de *screening*, hasta un 15% de las mujeres son diagnosticadas por masas no detectables en la mamografía (enfermedad oculta en la mamografía) y hasta un 30% se presenta como una masa palpable en el período entre mamografías del programa de detección precoz, lo que se conoce como “cáncer de intervalo”²⁵.

En las mujeres fuera de las edades de *screening* el cáncer de mama suele diagnosticarse como una masa palpable o como adenopatías axilares.

6. Enfermedad localmente avanzada. Los signos de enfermedad locorregional avanzada incluyen: adenopatías axilares, cambios cutáneos como eritema o edema, retracciones cutáneas y piel de naranja, éstos últimos sugestivos de carcinoma inflamatorio de mama⁵.
7. Enfermedad metastásica: En ocasiones el cáncer de mama se diagnostica por la afectación metastásica. En estos casos los síntomas dependerán del órgano afecto. Por frecuencia el sitio más común de metástasis es el hueso, pudiendo presentarse como dolor, fracturas patológicas o sintomatología de compresión neurológica, hígado: dolor abdominal, náuseas, ictericia, etc.), pulmón (disnea, tos, etc.)⁵

Ante una mujer que consulta por síntomas mamarios, y tras realizar una anamnesis completa especialmente detallada y orientada a los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de cáncer de mama, se debe realizar una

exploración física general y una exploración de las mamas, las axilas y las fosas supraclaviculares.

Para localizar los hallazgos a la exploración se realiza una división de la mama en 4 cuadrantes y la conjunción de los mismos (unión de cuadrantes superiores, inferiores, internos y/o externos), deben describirse también el número y características de las lesiones encontradas. La exploración mamaria consta de inspección y palpación⁵:

Inspección. Se debe realizar en primer lugar con la paciente sentada y de frente con los brazos en adducción, posteriormente en abducción y finalmente con los brazos “en jarras” haciendo fuerza de adducción. Se buscan asimetrías, retracción, edema (piel de naranja) y eritema^{5,27}.

Palpación. Con la paciente todavía sentada se exploran ambas mamas con el pulpejo de los dedos comprimiendo la mama hacia la pared torácica primero de forma suave y a continuación de forma más firme. Posteriormente se debe palpar la cola de Spencer (prolongación axilar de la glándula mamaria) y las fosas axilares, así como las fosas supraclaviculares. Posteriormente, con la paciente en decúbito supino y los brazos en abducción, se realiza una palpación superficial y otra profunda de todos los cuadrantes. Se finaliza la exploración con la expresión de los pezones con el objetivo de detectar secreciones. Se debe describir localización, tamaño, consistencia, forma, movilidad y sensibilidad al tacto^{5,27}.

Tras la anamnesis y la exploración clínica detallada y para llegar al diagnóstico se realizan las pruebas de imagen y se procede a la toma de muestras para diagnóstico histológico. El diagnóstico en patología mamaria se obtiene con la tríada: exploración clínica, técnicas de imagen y anatomía patológica^{5,7}. Los resultados de las tres han de ser concordantes, y en caso de duda se repetirán las técnicas de diagnóstico por imagen o de histología hasta obtener concordancia. El diagnóstico de cáncer de mama ha de ser, pues, histológico.

2.6.2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

El diagnóstico por imagen en patología mamaria tiene un papel fundamental en el screening poblacional, en la evaluación diagnóstica de las lesiones mamarias y en el estadiaje locorregional y sistémico de las lesiones mamarias malignas²⁸.

Respecto al estadiaje a distancia, no se hace un análisis detallado pues no difiere sustancialmente del que se realiza en otros tumores malignos de origen extramamario. Se orientará a los órganos diana más frecuentes de metástasis en el cáncer de mama: pulmón, hueso e hígado, y en base a la sospecha clínica.

Los hallazgos en las diferentes técnicas de imagen en la mama son catalogados de acuerdo a un sistema de clasificación en función de su del valor predictivo positivo para malignidad, asociado a recomendaciones de periodicidad de seguimiento o necesidad de estudios complementarios. El sistema de clasificación de los hallazgos radiológicos en mama aceptado a nivel internacional es el método BI-RADS, elaborado por el Colegio Americano de Radiología, cuyo resumen se expone en la tabla 13.

CATEGORÍA	
0	No valorable, se requieren estudios adicionales
1	Estudio normal. Se recomienda seguimiento habitual para la edad de la paciente
2	Hallazgo benigno. Se recomienda seguimiento habitual para la edad de la paciente
3	Hallazgo probablemente benigno. Valor predictivo positivo de la lesión < 2%.
	Se recomienda seguimiento en un intervalos corto (por consenso seis meses)
4	Lesión sospechosa de malignidad. Valor predictivo positivo entre 2-95%
	4a Baja sospecha de malignidad
	4b Sospecha intermedia
	4c Sospecha moderada pero no lesión típica
5	Lesión altamente sospechosa de malignidad (valor predictivo positivo > 95%)
6	Hallazgo maligno confirmado histológicamente por biopsia.

Tabla 13: Clasificación BIRADS obtenida ACR obtenida en:

http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/BIRADS/Posters/BIRADS%20Poster_36x24in_F.pdf²⁹

1. Técnicas por imagen en cribado poblacional

La Mamografía ha demostrado su eficacia como método de detección precoz en mujeres asintomáticas entre 45-50 y 65-70 años; siendo la técnica de elección para el cribado poblacional en mujeres asintomáticas.

El impacto del cribado poblacional se ha estimado en una reducción de las tasas de mortalidad que podría alcanzar hasta un 30%. Si bien en la actualidad es objeto de controversia, actualmente todos los países desarrollados tienen establecidos programas de cribado poblacional, con tasas de detección del 5-7% en las primeras rondas (ronda prevalente) y de 3-4% en rondas sucesivas (ronda incidente)^{30,31}.

Los organismos europeos recomiendan la doble lectura independiente de las mamografías de cribado por radiólogos experimentados. La sistemática en nuestro medio consiste en la realización de dos proyecciones en cada mama: anteroposterior y oblicua medio lateral, proyectando ambas mamas de manera simétrica, con doble lectura independiente por radiólogos (no siempre con experiencia en mama) y con una periodicidad bianual. En la actualidad conviven tres métodos de obtención de imágenes mamográficas: la mamografía analógica, la digital indirecta y la digital directa.

El resto de técnicas de imagen no ha demostrado su utilidad en el cribado de pacientes asintomáticas, empleándose en función de la clínica para el diagnóstico de mujeres sintomáticas, o como estudios complementarios en caso de hallazgos en la mamografía²⁸.

Mención aparte merece la Resonancia Magnética Nuclear de mama y su papel en el cribado de poblaciones de alto riesgo, este punto se desarrollará más extensamente en apartados posteriores.

2. Evaluación diagnóstica de pacientes sintomáticas y estadificación locorregional en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama:

2.1. Mamografía

Es la técnica de elección inicial en mujeres sintomáticas por encima de 30-35 años de edad⁷.

Los hallazgos mamográficos clásicos del cáncer de mama incluyen los nódulos o masas, característicamente espiculados; y las microcalcificaciones agrupadas. En torno al 90-95% de los casos en que se detectan estas lesiones típicas (categorizadas como BIRADS 5) se realiza un diagnóstico de cáncer de mama³².

2.2. Ecografía

La ecografía mamaria debe ser realizada con transductores de alta frecuencia (mayor de 7,5 MHz) y por radiólogos especialistas en mama. Es la técnica de imagen de elección en el caso de mujeres menores de 30-35 años y en pacientes con alta densidad mamaria.

En pacientes menores de 30 años como técnica inicial; en pacientes de alta densidad (mamas con abundante tejido fibroglandular) como técnica complementaria necesaria por la pérdida de sensibilidad de la mamografía.

Es una técnica muy útil como valoración complementaria en el caso de hallazgos en mamografía y resonancia en pacientes tanto asintomáticas como sintomáticas^{7,28}.

Los hallazgos ecográficos sugestivos de malignidad incluyen los nódulos sólidos hipocogénicos, los márgenes lobulados o irregulares, la presencia de espículas, calcificaciones internas, la verticalidad de las lesiones (diámetro mayor perpendicular al plano muscular) y la sombra acústica posterior³²⁻³⁶.

La ecografía de mama deberá incluir también las regiones axilares, en busca de adenopatías. En pacientes con diagnóstico de sospecha o ya intervenidas de cáncer de mama es aconsejable extender el análisis incluso a las regiones supraclaviculares, cervicales y de los territorios de la cadena mamaria interna.

2.3. Resonancia magnética nuclear de mama

La RMN, como procedimiento de detección o diagnóstico de lesiones malignas, está basada en la neoangiogénesis tumoral. Por ello, con ese objetivo, debe ser utilizada con protocolo dinámico, es decir, tras la administración de un contraste paramagnético. Realmente la resonancia no es una técnica de imagen solamente, sino una técnica funcional y como tal deberá ser evaluada para obtener el máximo rendimiento²⁸.

La RM mamaria tiene la ventaja respecto a la mamografía que no se ve afectada por la densidad del parénquima mamario y su mayor sensibilidad en la detección de lesiones mamaria, así como una mejor resolución espacial que mamografía y ecografía.

Sin embargo adolece de una menor especificidad y no está adecuadamente establecida su capacidad para la determinación de las medidas tumorales; y tiene el inconveniente de un mayor coste^{28,37}.

El valor último de la RM reside en su capacidad para predecir la capacidad biológica, más que cuantificar la enfermedad de bajo volumen. Es la mejor técnica para seguir la efectividad del tratamiento neoadyuvante. Gracias a su capacidad de detectar múltiples características del tejido (multiparamétrica), es posible detectar cambios precoces en el metabolismo. Eso podría llevar a detener la quimioterapia que sea inefectiva, antes de llegar al final del tratamiento^{28,37}.

Debido a su falta de especificidad se recomienda la reevaluación de los hallazgos de la resonancia con mamografía o ecografía que se identifican como *second look*²⁸.

Actualmente se considera imprescindible disponer de sistemas de biopsia guiados por RM, para diagnosticar las lesiones visibles únicamente por esta técnica.

En nuestro medio las principales indicaciones para la realización de resonancia de mama son: la detección de lesiones ocultas, la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, la valoración de posibles recidivas y el screening de pacientes de alto riesgo²⁸.

2.6.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Recaltar que en mama el diagnóstico se obtiene mediante la tríada: exploración física, pruebas de imagen e histología. Las técnicas histológicas que se emplean con mayor frecuencia en el diagnóstico del cáncer de mama:

Técnicas de citología.

Son las técnicas histológicas más sencillas, baratas, accesibles, rápidas y las menos agresivas. Si bien presenta limitaciones en cuanto a la sensibilidad y especificidad, y para obtener el máximo rendimiento requieren de la participación de un patólogo experto en la valoración citológica.

La sensibilidad de la citología en mama es muy variable, se describe en la bibliografía en torno al 70-90% dependiendo de la técnica empleada (mayor en la citología líquida que en extensiones) y la experiencia del patólogo. Presenta además una alta frecuencia de falsos negativos³⁸.

Las muestras para estudio citológico pueden obtenerse:

- ✓ Impronta o toma de muestras de secreción telar. Es la más sencilla, rápida, barata y la más incruenta pues no requiere la realización de punciones y carece de complicaciones. Sin embargo es también la más limitada en sensibilidad y especificidad. La sensibilidad estimada para la citología de secreción telar entre el 40-45% con una especificidad 60-90%. Esto implica que la citología de la secreción tiene valor únicamente en caso de resultar positiva para malignidad, no descartando con certeza su negatividad la existencia de tumor maligno²⁶.
- ✓ Punción aspiración con aguja fina: Es diagnóstica y puede ser terapéutica cuando se realiza en lesiones quísticas. Se realiza empleando agujas de 21-23 G y jeringas mediante la aplicación de vacío. Poco dolorosas, rápidas con complicaciones muy poco frecuentes y leves.

En cuanto al diagnóstico del cáncer de mama su papel es muy limitado pues al obtenerse grupos celulares aislados no permite obtener un diagnóstico de invasividad, ni la realización de determinaciones inmunohistoquímicas fundamentales para el planteamiento de las opciones terapéuticas.

Presenta además un alto número de falsos negativos y unos falsos positivos en torno al 1-2%, por lo ante resultados sospechosos (atipias) o positivos es necesaria la confirmación mediante toma de muestras histológicas.

Actualmente su principal indicación en el cáncer de mama es para el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas y quísticas, y para la valoración de adenopatías axilares sospechosas³⁸.

Biopsia percutánea.

La toma de muestras histológicas mediante punciones percutáneas es actualmente el *gold estándar* en el diagnóstico de las lesiones mamarias. Se

considera un criterio de calidad en las Unidades de Patología Mamaria que el 80-90% de las lesiones mamarias vayan a quirófano con un diagnóstico histológico percutáneo^{7,33-36}.

Se recomienda la realización de las biopsias percutáneas con guía radiológica en lesiones tanto no palpables como palpables. Las lesiones palpables no visibles en las técnicas radiológicas se biopsiarán sin guía radiológica. Las guías para la punción percutánea pueden ser: ecografía (de elección para todas las lesiones visibles por ultrasonidos), esteroataxia (mamografía) o RMN. Ésta última no está disponible en todos los centros y su uso se reserva por la complejidad para las lesiones no visibles en otras técnicas de imagen.

En función del calibre de la aguja empleada (y el grosor de la muestra obtenida para biopsia) las más utilizadas son:

- ✓ Biopsia con aguja gruesa (tru-cut) 14-18G
- ✓ Biopsia asistida por vacío (mamotomo) 11-14G

La seguridad diagnóstica se estima en torno al 95% permitiendo establecer el grado de infiltración en la mayor parte de lesiones, y la realización de determinaciones inmunohistoquímicas que servirán de guía para el planteamiento de las opciones terapéuticas²⁸.

Biopsia escisional: Punch, cuña de pezón

Se obtienen bajo anestesia local y se emplean en el caso del punch o toma de biopsia cutánea para la valoración de lesiones dérmicas o para establecer la afectación cutánea de tumores mamarios tumores localmente avanzados o inflamatorios.

La cuña de pezón se reserva para la valoración de lesiones en complejo areola pezón con o sin nódulos subyacentes sospechosos de afectación cutánea (el más frecuente enfermedad de Paget)²⁸

2.7. TRATAMIENTO

2.7.1. CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico en el cáncer de mama continúa siendo imprescindible en prácticamente todos los casos, y en muchos, será el único tratamiento necesario⁷La elección de la técnica se basará en:

- ✓ La proporción mama/tumor (determinará la posibilidad o no de realizar una cirugía conservadora de la mama).
- ✓ La afectación o no de los ganglios axilares (determinará la posibilidad de realizar la técnica de ganglio centinela o la necesidad de linfadenectomía axilar).

1. Cirugía mamaria

Cirugía conservadora de mama.

Las diferentes guías establecen el tratamiento conservador (extirpación del tumor mamario con márgenes libres) con radioterapia postquirúrgica como el tratamiento de primera elección en el cáncer de mama (con un nivel de evidencia Ia)^{7,32-36}.

Será el tratamiento de elección siempre que lo permita la relación entre el tamaño tumoral y el de la mama, teniendo en cuenta que la mama tras la cirugía debe quedar estéticamente aceptable.

El criterio oncológico es el que debe prevalecer siempre, buscando la exéresis tumoral con márgenes libres de infiltración tumoral. Cuando la pérdida de volumen generada no permite un resultado estético aceptable, pueden emplearse técnicas de reconstrucción de cirugía plástica que comprenden patrones de reducción mamaria, remodelación de la mama, colgajo del músculo

dorsal o del recto abdominal. En conjunto reciben la denominación de técnicas de reconstrucción oncoplástica de la mama^{7,32-36}.

Tras la cirugía oncoplástica mamaria se empleará radioterapia sobre el volumen mamario residual igual que en la cirugía conservadora convencional.

Se ha demostrado en diferentes meta-análisis que la cirugía conservadora con radioterapia en estadios iniciales del cáncer de mama tiene la misma tasa de aparición de metástasis y la misma supervivencia que la mastectomía a igualdad de estadio, aunque con una mayor tasa de recidivas locales (nivel de evidencia Ia)^{7,32-36}.

El hecho de la conservación de la mama tiene beneficios significativos en la imagen corporal, el grado de satisfacción psicosocial y la sexualidad (nivel de evidencia Ia)^{7,32-36}.

Ambas opciones: conservación mamaria con radioterapia y mastectomía, deben ofrecerse informando sobre los riesgos y beneficios de cada opción^{7,32-36}.

Mastectomía

Actualmente su indicación está muy limitada dado que no aporta beneficios en cuanto al control local de la enfermedad o a la supervivencia. Las indicaciones de mastectomía recogidas en las guías:

- ✓ En los casos en los que la terapia sistémica no ha conseguido el control local de la enfermedad.
- ✓ Cuando existe contraindicación a la radioterapia,
- ✓ En los casos en los que no se pueden asegurar márgenes: multicentricidad, componente in situ extenso, persistencia de márgenes positivos con cirugía reiterada.
- ✓ Recurrencias tras cirugía conservadora y radioterapia.

- ✓ Desproporción mama/tumor.
- ✓ Pacientes de alto riesgo por historia familiar o mutación demostrada BRCA 1 y 2: en este punto existe controversia^{35,39-41}. En nuestro medio el PAI cáncer de mama en su edición de 2011⁷ contempla el alto riesgo familiar o la condición de portadora como indicación para cirugía radical mamaria.

Reconstrucción mamaria.

Cuando esté indicada la realización de mastectomía o la paciente decida esta opción, puede plantearse la reconstrucción mamaria inmediata con el objetivo de disminuir el impacto psicológico de ésta.

Los métodos de reconstrucción más utilizados son los expansores mamarios (técnicas protésicas), el colgajo del músculo recto abdominal (TRAM), el colgajo del músculo dorsal ancho y los colgajos microquirúrgicos de vasos perforantes (DIEP).

Si se prevé la necesidad de tratamiento adyuvante con radioterapia, debe tenerse en cuenta que los expansores provocan dificultades técnicas para su realización y que el resultado estético final puede verse afectado.

La reconstrucción mamaria diferida debe ofrecerse a toda paciente mastectomizada si no existe contraindicación oncológica y la edad y patología de base de la paciente lo permite^{7,32-36}.

El tipo de técnica es similar a los descritos para la reconstrucción inmediata, adecuado a cada paciente concreta.

2. Cirugía axilar

La axila es la localización más frecuente de metástasis ganglionares en el cáncer de mama. Su tratamiento quirúrgico tiene implicaciones pronósticas y en la correcta estadificación de la enfermedad.

Existen dos técnicas quirúrgicas en la cirugía axilar:

- ✓ Técnica de ganglio centinela.
- ✓ Linfadenectomía axilar.

La actitud en la cirugía axilar ha sufrido un cambio radical a raíz de la publicación del ensayo clínico Z0011 por Giuliano, que llevo a una modificación de la actitud quirúrgica en axila a nivel mundial²⁰.

Ganglio centinela

En España existe un consenso a nivel nacional sobre aplicación ganglio centinela⁴² considerándose el ganglio centinela como la técnica de elección salvo contraindicación.

Las contraindicaciones a su realización son:

- ✓ Axila positiva para malignidad.
- ✓ No posibilidad de disección del ganglio centinela.
- ✓ Cuando la disección del ganglio centinela demuestra metástasis.

Situaciones especiales⁴²:

En pacientes con axila clínica y ecográficamente negativa de inicio puede realizarse la BSGC tanto previo al tratamiento sistémico primario como posterior al mismo.

En pacientes con axila positiva al inicio y con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia, puede realizarse la BSGC después del tratamiento sistémico primario y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo (No obstante, series recientes aportan resultados controvertidos al respecto por la alta tasa de falsos negativos secundarios a la terapia sistémica primaria.

Linfadenectomía axilar

La linfadenectomía axilar es un procedimiento quirúrgico más agresivo, no exento de falsos negativos, existiendo dudas sobre el impacto del tratamiento axilar en la supervivencia. Así, las guías NCCN consideran que la cirugía axilar es una opción (por la ausencia de evidencia sobre el impacto clínico), mientras las guías SIGN la recomiendan.

Las indicaciones de linfadenectomía axilar (que debe incluir los niveles I y II, conteniendo un mínimo de 10 ganglios para ser considerada como adecuada):

- ✓ Axila con positividad histológica preoperatoria para malignidad.
- ✓ Imposibilidad de identificación del ganglio centinela.

Demostración histológica de metástasis en ganglio centinela. Podría evitarse la linfadenectomía axilar en caso de ganglio centinela negativo: los con baja carga tumoral (igual o inferior a 15.000 copias de mRNA-CK19 en OSNA) o perfil de bajo riesgo (definido en base a criterios clínicos, y factores predictivos y pronósticos con menos de dos ganglios centinelas afectados)⁴².

2.7.2. RADIOTERAPIA

El tratamiento con radioterapia adyuvante postquirúrgica en mama está recomendado actualmente como tratamiento complementario en la cirugía conservadora en todas las pacientes.

La radioterapia postquirúrgica deberá iniciarse en los seis meses posteriores al tratamiento quirúrgico cuando se indique quimioterapia adyuvante; y a partir de los quince días y antes de los dos meses después de la cirugía en los casos en que no esté indicada la quimioterapia^{7,32-36}.

Actualmente la mayor parte de las guías de práctica clínica recomiendan la radioterapia post-mastectomía en pacientes consideradas de “mal pronóstico”: 4 ó más ganglios axilares afectados, tumores T3/T4, localmente avanzados y / o con afectación de músculo pectoral, y en aquellos con márgenes de resección afectados e imposibilidad de ampliación.

No obstante, la tendencia es a indicar radioterapia en todas las pacientes con ganglios axilares afectados independientemente del tipo de cirugía mamaria^{7,32-36}.

Respecto a la irradiación axilar, las guías establecen la irradiación de fosa supraclavicular y ápex axilar en caso de afectación ganglionar (4 o más ganglios axilares) y la irradiación de axila completa en caso de vaciamiento axilar incompleto, cuando no se realiza linfadenectomía axilar y el ganglio centinela fuera positivo, y en los casos en los que queda enfermedad residual en axila.

En ninguna de las guías consultadas se considera la irradiación sistemática de la cadena mamaria interna^{7,32-36}.

2.7.3. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

1. Tratamiento hormonal.

Todos los pacientes con tumores receptores hormonales positivos deben recibir terapia hormonal salvo contraindicación a ésta. La terapia hormonal puede ser el único tratamiento sistémico o asociarse a quimioterapia^{7,32-36}.

Tamoxifeno durante cinco años es el tratamiento de elección en mujeres pre o perimenopáusicas (asociado o no a ablación ovárica con análogos de la LHRH, irradiación ovárica u ooforectomía) y en varones. En postmenopáusicas, el tratamiento de elección serán inhibidores de aromatasas (letrozole o anastrozole) durante 2-3 años y tamoxifeno hasta completar cinco años, inhibidores de aromatasas cinco años o tamoxifeno cinco años en caso de intolerancia o contraindicación a inhibidores de aromatasas.

2. Tratamiento quimioterápico^{7,32-36}. La quimioterapia adyuvante o neoadyuvante para el cáncer de mama:

- ✓ Regímenes con antraciclinas en ganglios negativos y perfiles de alto riesgo (triples negativos y Her2 positivos), en los casos con ganglios positivos asociadas o no a taxanos.
- ✓ Regímenes conteniendo taxanos en casos con ganglios positivos, controversia de su uso en los casos con ganglios negativos.

Actualmente existe controversia en el tratamiento sistémico de los pacientes con perfiles Luminales A, incluso en casos con ganglios positivos.

3. Tratamiento biológico

Tratamientos dirigidos a dianas moleculares, se considera indicado el tratamiento con Trastuzumab durante un año en todos los casos de tumores Her2 positivos mayores de un centímetro.

3. CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

3.1. GENERALIDADES.

El cáncer de mama más frecuente (en más del 90% de los casos) es el esporádico; únicamente el 5 al 10% de los cánceres de mama (y menos de un 15% de los de ovario) se encuentran ligados a una mutación en línea germinal, y son por tanto heredables. Sin embargo, esta proporción asciende a un 65% en las familias en las que se detectan más de cuatro casos de cánceres de mama y alrededor del 90% cuando se trata de más de dos casos de ovario/mama.¹ No en vano de todos los factores conocidos que implican un incremento en el riesgo de cáncer de mama, la historia familiar de la enfermedad es el que mayor impacto muestra⁴³.

Históricamente, la primera documentación formal respecto a la agregación familiar se publicó en 1866. En su “*Traite des Tumeurs*” el cirujano y antropólogo francés Paul Broca estudia cuatro generaciones de la familia de su mujer y documenta 10 casos de cáncer de mama en 24 mujeres. Concluye correctamente que la alta proporción de cánceres observada en esta familia en particular no es atribuible al azar y sugiere que en algunas familias la predisposición al cáncer puede ser hereditaria⁶.

Más de 110 años después, la primera descripción del cáncer de mama y ovario hereditario corresponde a Henry Lynch, que investiga en familias con dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama y otras localizaciones, fundamentalmente ovario. Empleando análisis de segregación se mapeó el primer gen de susceptibilidad al cáncer de mama: BRCA 1 en el cromosoma 17q21 por Mary-Claire King. El BRCA1 se clonó en 1994 y muy poco después se clonó el BRCA2⁶.

Actualmente se describen en la predisposición genética al cáncer tres clases de genes de predisposición al cáncer de mama, que se desarrollaran más adelante⁶:

- ✓ Genes de alta penetrancia: confieren un alto riesgo de desarrollo de cáncer. BRCA 1 y BRCA 2 son los de mayor incidencia y los más estudiados, pero existen otros de menor frecuencia poblacional (p53, PTEN, RAD51, etc.)
- ✓ Genes de penetrancia intermedia y baja penetrancia: Confieren riesgos variables de desarrollo de cáncer de mama, menores que los anteriores.

Hay que destacar que, si el diagnóstico de cáncer a un individuo genera en él mismo y en sus allegados, un cambio en la percepción de uno mismo y en la visión del entorno; el aspecto hereditario del cáncer familiar añade un impacto psicológico importante a este diagnóstico, añadiendo a las incertidumbres sobre el pronóstico y calidad de vida individual el riesgo familiar y las incertidumbres derivadas de éste y de la transmisión a la descendencia.

3.2. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA.

Con el término riesgo, se hace referencia a la probabilidad de padecer un determinado suceso, siempre referido a un determinado período de tiempo. En la literatura médica u epidemiológica se emplean diferentes términos y conceptos de riesgo:

- ✓ El riesgo medio poblacional o riesgo vitalicio es el riesgo acumulado de sufrir cáncer de mama a lo largo de toda la vida de la mujer y suele expresarse en porcentajes.
- ✓ El riesgo absoluto para un determinado período expresa la probabilidad de aparición de un cáncer en el período de tiempo que se estudie, dado que la probabilidad se modifica con la edad, suele presentarse de forma separada para los distintos grupos de edad.

- ✓ Otra forma habitual de presentación es el riesgo acumulado hasta una determinada edad, suele expresarse igual que el riesgo poblacional en porcentajes.

A pesar de que la etiología del cáncer de mama no está claramente definida, existen factores bien definidos que modifican el riesgo individual de desarrollo de un cáncer de mama. En el cáncer de mama esporádico la determinación de estos factores que inciden en el riesgo individual de cáncer son básicos para la adecuación del seguimiento de cada mujer.

En el caso del cáncer de mama familiar esta información clínica es fundamental, pues el riesgo hereditario se encuentra modulado (corregido o potenciado) por este riesgo individual; y, además, una adecuada evaluación del riesgo nos permitirá sospechar una agregación familiar susceptible de derivación a consejo genético^{7,44,45}.

Por lo tanto en cualquier caso, pero especialmente en pacientes con sospecha de cáncer de mama familiar, debe realizarse una adecuada evaluación de riesgo basada en una detallada historia clínica^{5,7}. Ésta deberá recoger:

1. Los datos demográficos: sexo, edad, etc.
2. Historia personal
 - 2.1. Alergias (prestando especial atención a las medicamentosas).
 - 2.2. Exposiciones ambientales y exposición a radiaciones ionizantes, especialmente en infancia.
 - 2.3. Hábitos tóxicos.
 - 2.4. Antecedentes ginecológicos. Especialmente detallados aquellos que modifican el riesgo de cáncer de mama:
 - 2.4.1. Edad de menarquía y menopausia.

2.4.2. Edad del primer parto

2.4.3. Número de gestaciones y partos

2.4.4. Si hubo lactancia natural y duración de la misma.

2.4.5. Aporte hormonal (especialmente estrógenos):

2.4.5.1. Anovulatorios y terapia hormonal sustitutiva (tipo y duración)

2.4.5.2. Tratamientos de fertilidad / reproducción asistida, etc.

3. Historia médica personal:

3.1. Antecedentes de patología oncológica, edad al diagnóstico y tratamiento recibido en su caso, haciendo especial hincapié en oncología pediátrica y tumores de mama / ovario.

3.2. Radioterapia torácica.

3.3. Historia de patología mamaria previa:

3.3.1. Lesiones previas en mama y estudio anatomopatológico de éstas. Se consideran lesiones premalignas o marcadores de riesgo: las neoplasias lobulillares, hiperplasia ductal atípica (HDA) y papilomatosis extensa, entre otras.

3.3.2. Cirugías previas de las mamas, con especial interés en aquellas que impliquen desplazamientos del complejo areola-pezones, amplias movilizaciones de tejido (mamoplastias de reducción), etc. Todo ello dirigido a la valoración de las técnicas de imagen y a la interferencia con futuras técnicas quirúrgicas que pudieran indicarse.

4. Historia familiar. Se debe realizar una historia detallada en ambas líneas materna y paterna (*pedigree*), recogiendo:

- 4.1. Familiares diagnosticados de cáncer de mama/ovario, próstata en varones y cualquier otro primario.
- 4.2. Grado de consanguinidad.
- 4.3. Edad al diagnóstico.
- 4.4. Fallecimiento si fue por causa de la neoplasia .

Tratar de establecer el riesgo individual de desarrollar un cáncer de mama es enormemente complicado. Existen modelos de predicción de riesgo que se encuentran orientados a la determinación del riesgo familiar que se desarrollarán más adelante^{4,46}.

Al realizar la determinación del riesgo se establecerá:

1. Riesgo de cáncer de mama esporádico:
 - 1.1. Alto. En el caso de pacientes con riesgo individual aumentado (moderado o alto riesgo), el riesgo de desarrollo de cáncer es superior a la población general, por lo que su seguimiento deberá individualizarse. En la actualidad existen protocolos de prevención específicos para individuos con riesgo moderado / alto de cáncer de mama en casi todas las guías de diagnóstico y tratamiento de cáncer^{7,32-36,47,48}.
 - 1.2. Moderado. Se tratarán a los efectos de seguimiento como los de riesgo alto.
 - 1.3. Bajo. Presentan un riesgo equiparable al de la población general, su identificación nos permite evitar exploraciones y pruebas complementarias innecesarias y disminuir la carga emocional y psicológica asociada a éstas. En los casos de bajo riesgo el seguimiento será el que se establezca para los screening poblacionales en su medio.

2. Riesgo de cáncer de mama familiar:

2.1. Bajo. En los individuos en los que se considere poco probable una agregación familiar el manejo clínico y seguimiento será el adecuado a su riesgo individual de cáncer de mama esporádico. En cualquier caso, debe reevaluarse el genograma en cada nueva consulta.

2.2. Alto. Los individuos en los que consideremos que hay una alta sospecha de agregación familiar deberán ser derivados a Consejo Genético (esta derivación no implica la realización del test, como veremos más adelante; y en cualquier caso se graduará el seguimiento y las actitudes preventivas en función, además, de su riesgo individual de cáncer de mama).

En la tabla 14, se resumen los principales factores de riesgo / protección para el cáncer de mama y los riesgos relativos asociados a cada uno de ellos.

	GRUPOS DE RIESGO		
	Bajo riesgo	Alto riesgo	Riesgo relativo
Factores de riesgo			
Mutaciones en los genes BRCA 1/2	No	Sí	3.0 a 7.0
Madre o hermana con cáncer de mama	No	Si	2.6
Edad	30-34 años	70-74 años	18.0
Edad de menarquía	>14 años	< 12 años	1.5
Edad del primer parto	< 20 años	> 30 años	1.9 a 3.5
Edad de menopausia	< 45 años	> 55 años	2.0
Uso de anticoncepción hormonal	Nunca	Sí (pasado o actual)	1.07 a 1.2
Terapia hormonal sustitutiva	No	Sí	1.2
Alcohol	No	2 a 5 bebidas diarias	1.4
Densidad en mamografía (expresado en porcentaje)	0	≥ 75	1.8-6.0
Patología previa benigna en mama	No	Sí	1.70 a 3.5
Hiperplasia atípica en biopsia mamaria previa	No	Sí	3.7
Factores de protección			
Lactancia natural	≥16 meses	0	0.73
Paridad	≥5 partos	0 partos	0.71
Actividad física	Sí	No	0.70
IMC premenopáusicas (kg/m ²)	< 22.9	> 30.7	0.63
Ooforectomía antes de los 35 años	Sí	No	0.3

Tabla 14. Factores de riesgo y protección en cáncer de mama. Adaptada de Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276⁴⁹ y uptodate⁴⁶

3.3.EVALUACIÓN DE RIESGO FAMILIAR Y SELECCIÓN DE PACIENTES PARA CONSEJO GENÉTICO.

A modo de introducción, recordar una vez más que el cáncer de mama más frecuente es el esporádico; estimándose que el 15-20 % de los casos de cáncer de mama corresponde a agregaciones familiares, y sólo el 5-10% del total son formas hereditarias (ligadas a mutaciones en línea familiar)⁴³.

Aún así, el síndrome de predisposición oncológica hereditaria más frecuente es el cáncer de mama / ovario familiar.

Para una adecuada valoración de la agregación familiar, lo fundamental (como ya se recogió en el apartado anterior) es realizar un adecuado árbol familiar. Fundamental que recoja un mínimo de tres generaciones, a ser posible con todos los individuos de cada una de ellas y las relaciones filiales (de consanguinidad) entre ellos. Deberán recogerse todos los diagnósticos de neoplasia, la edad a la que se diagnosticó y si provocó la muerte. En los casos de cáncer de mama, si es posible, las características anatomopatológicas de los tumores.

Debe prestarse especial atención en los árboles genealógicos con escasa representación femenina; pues pueden pasar desapercibidas agregaciones familiares por la baja representación femenina y la menor expresividad del riesgo genético en los portadores varones.

Además de esta valoración cualitativa del árbol familiar, para la estimación de riesgo individual de cáncer familiar se han desarrollado modelos y escalas cuantitativas: Modelo de Gail, BRCAT, BRCA PRO, BOADICEA, MYRIAD II, Manchester scoring system, Pennsylvania Univ. II, Tyrer-Cuzick (IBIS), De la Hoya y muchos otros⁴⁶.

La mayor parte de modelos evalúan de forma conjunta los riesgos individuales y los de carga genética, y actualmente la mayor parte tienden ya a la inclusión de factores anatomopatológicos de los tumores previos en la predicción de riesgo.

En base, bien a los modelos cuantitativos de estimación en riesgo, bien a criterios de agregación familiar; se seleccionarán los individuos candidatos a estudio familiar.

Según el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), para considerar que existe un alto riesgo de cáncer de mama / ovario hereditario y por tanto, debe producirse una derivación a estudio genético, deben cumplirse los siguientes criterios^{50,51}:

1. Individuo diagnosticado de cáncer de mama con uno o más de los siguientes criterios:
 - 1.1. Cáncer de mama con diagnóstico en paciente joven ó más de un primario mamario en el mismo individuo ó triple negativo (receptores de estrógenos, progesterona y HER2neu negativos).
 - 1.2. Cáncer de mama a cualquier edad y:
 - 1.2.1. Familiar cercano con cáncer de mama < 50 años.
 - 1.2.2. Familiar cercano con carcinoma epitelial de ovario a cualquier edad.
 - 1.2.3. Dos familiares cercanos con cáncer de mama y/o pancreático.
 - 1.2.4. Cáncer de mama en varón.
 - 1.2.5. Cáncer de mama en paciente con antecedentes personales de: cáncer de ovario, tiroides, endometrio, páncreas, sarcoma, cáncer gástrico difuso o cáncer adrenal.

2. Individuo sin cáncer de mama pero con antecedentes familiares de:
 - 2.1. Dos cánceres de mama primarios en el mismo familiar o en individuos diferentes de la misma rama familiar (paterna o materna).
 - 2.2. Pariente de 1º/2º grado con diagnóstico de cáncer de mama < 45 años.
 - 2.3. Uno o más cánceres de ovario en la misma rama familiar.
 - 2.4. Asociación de cáncer de mama con las neoplasias referidas antes.
 - 2.5. Cáncer de mama en un varón.
 - 2.6. Mutación genética conocida en la familia o pertenencia a poblaciones de alta prevalencia de cáncer hereditario (judíos ashkenazi).

A nivel nacional los criterios de derivación para consejo genético son variables en función de las diferentes guías de práctica clínica en Oncología (las conocidas como Oncoguías), pero en general todas incluyen como criterios de sospecha de cáncer hereditario³²⁻³⁶:

1. Cáncer de mama en varones (por su extrema rareza).
2. Cáncer de mama en menor de 30 años (algunas guías consideran que en menores de 40 años).
3. Cáncer de mama y ovario en una misma paciente.
4. Familias con dos casos de cáncer de mama en familiares de primer grado, al menos uno de ellos bilateral o en menor de 50 años.
5. Familias con dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer grado.
6. Cáncer de mama en menor de 50 años y cáncer de ovario en familiar de primer grado.

7. Tres o más casos de cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado.

En nuestro medio más próximo, la Comunidad Autónoma de Andalucía, con objeto de aunar criterios y reducir la variabilidad en la práctica clínica de los distintos profesionales en el ámbito del Sistema Sanitario Público de Andalucía, la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía promovió la gestión por procesos de las patologías que presentan una mayor prevalencia en la población. Estas pautas de actuación han sido publicadas bajo la denominación de Procesos Asistenciales Integrados⁷.

Dentro del Proceso Asistencia Integrado Cáncer de Mama, en su edición de 2011⁷, se establecen los criterios para derivar a un individuo a consejo genético:

1. Pacientes con agregación familiar y criterios de alto riesgo de cáncer de mama hereditario:
 - 1.1. Cuatro o más familiares con cáncer de mama/ovario (al menos uno de primer grado).
 - 1.2. Tres familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama/ovario.
 - 1.3. Dos casos entre familiares de primer o segundo grado que reúnan las siguientes características:
 - 1.3.1. Dos casos de cáncer de ovario.
 - 1.3.2. Un cáncer de mama y otro de ovario.
 - 1.3.3. Un cáncer de mama en varón y un cáncer de mama o de ovario.
 - 1.3.4. Dos casos de cáncer de mama diagnosticados con edad menor o igual a 50 años.
 - 1.3.5. Dos casos de cáncer de mama, al menos uno de ellos diagnosticado en una paciente menor de 50 años.

- 1.3.6. Un caso de cáncer de mama bilateral y otro cáncer de mama (uno menor de 50 años).
 - 1.4. Un caso de cáncer de mama diagnosticado antes de los 35 años.
 - 1.5. Un caso de cáncer de mama y ovario en una misma paciente.
 - 1.6. Un caso cáncer de mama bilateral antes de los 50 años.
2. Se consideran también individuos candidatos a estudio genético aquellos a los que en los análisis cuantitativos, la estimación de probabilidad según el modelo BRCAPRO de presentar una mutación BRCA 1/2 sea $> 10\%$ y/o más de un 20% de probabilidad “vital” de desarrollar un cáncer de mama.
 3. Un antecedente familiar de primer o segundo grado con mutación BRCA conocida, siempre que la mujer que consulte no se haya realizado nunca el test para detección de mutación BRCA.

Dentro del mismo proceso asistencial integrado, y además de los individuos que reúnan los criterios descritos para derivación a consejo genético, se considera que deben ser referidos a consultas de alto riesgo los individuos que:

1. Porten mutación conocida en el gen BRCA1 o BRCA2 clínicamente significativas.
2. Porten mutación en los genes BRCA 1 o 2 de relevancia clínica no conocida.
3. Personas con test BRCA negativo pero alto riesgo familiar por la agregación de casos (criterios cualitativos de alto riesgo pero con test BRCA negativo). Estos casos son referidos en la literatura como test BRCA de “resultado incierto” o “no informativo”.
4. Personas que reúnan criterios para realización de test genéticos pero decidan no realizarlo.

3.4. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

3.4.1. CONSEJO GENÉTICO EN ONCOLOGÍA.

La definición de Consejo Genético, tal como se recoge en la Ley de Investigación Biomédica de 2007⁵², es el procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y sus riesgos, y en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribado genéticos e incluso en ausencia de los mismos⁵².

En otros términos, podemos decir que es un complejo proceso de comunicación médico-paciente, no-directiva, con el que se ayuda a las personas a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética en la enfermedad, pudiendo implicar o no la realización de test de determinación genética así como el soporte clínico y de seguimiento posterior a éstas⁵³⁻⁵⁴.

El proceso de consejo genético en el ámbito de la Oncología pretende, en líneas generales aportar y hacer comprensible al individuo y sus familiares la información relativa a⁵³:

1. El cáncer y sus riesgos individual y familiar.
2. Los aspectos médicos relacionados con el manejo clínico del cáncer.
3. La posibilidad e implicaciones de la realización de estudios genéticos y su influencia en las actitudes, decisiones o manejo clínico en general.
4. Cualquier otra información relevante que permita la toma de decisiones informada acerca de los aspectos relativos a la prevención y tratamiento del cáncer y a la realización de determinaciones genéticas.

El consejo genético ha de ser no directivo, esto implica que toda la información debe ser suministrada de forma objetiva e imparcial sin incluir en modo alguno las preferencias o inclinaciones del profesional que informa. Además, la información debe ser adecuada a la capacidad de comprensión de cada individuo concreto⁵⁴⁻⁵⁷.

El objetivo final del Consejo Genético en Oncología es la prevención del cáncer, en el individuo que consulta y/o en sus familiares. Actualmente el consejo genético en la predisposición hereditaria el cáncer es una de las estrategias preventivas con mayor desarrollo en la Oncología⁵⁶.

Como ya hemos referido el objetivo principal del proceso es la prevención del cáncer cuando esto es posible (prevención primaria), o la limitación en la morbilidad y mortalidad asociadas al desarrollo del cáncer por la realización de un diagnóstico precoz derivado de la aplicación de estrategias de seguimiento adecuadas (prevención secundaria).

Actualmente, con la individualización de los tratamientos oncológicos, se encuentra en estudio la posibilidad de adecuar el tratamiento oncológico a las características biológicas y genéticas del tumor, por lo que es posible que en un plazo de tiempo breve pueda incluirse como objetivo la adecuación individual de las actitudes terapéuticas⁵⁵.

El proceso de consejo genético puede o no incluir la realización de un test genético, en función del riesgo de cáncer familiar que se estime para el individuo y de los deseos del mismo; y no termina con la realización de los test genéticos cuando proceda su realización. Incluye la comunicación de los resultados, la toma de decisiones en base a éstos, y debería incluir las medidas de seguimiento, tratamiento y soporte indicadas en cada caso.

La predisposición hereditaria al cáncer más frecuente se da en el cáncer de mama / ovario y en cáncer colorrectal.

En el caso que nos ocupa, el cáncer de mama familiar, el proceso de consejo genético pretende⁵⁸⁻⁶⁰:

- ✓ Obtener toda la información necesaria para realizar una estimación correcta del riesgo individual de cáncer de mama esporádico, y elaborar un árbol genealógico cuantitativo y cualitativo para la estimación de riesgo de cáncer de mama familiar.
- ✓ Identificar las preocupaciones, valores y necesidades de la persona y sus familiares que pueden ponerse en juego en el proceso de toma de decisiones o que pueden requerir de un soporte posterior.
- ✓ Evaluar la indicación de realización de un test genético para detección de mutaciones relacionadas con el cáncer de mama familiar (o, en su caso, de síndromes de predisposición oncológica más complejos que incluyen en su fenotipo un riesgo aumentado de cáncer de mama)
- ✓ Transmitir de forma comprensible a la persona y sus familiares la información médica relativa a su situación clínica. Deben comprender qué es el cáncer de mama hereditario, en qué consiste y cuál es su riesgo individual de desarrollo de cáncer de mama y que significa y cuál es su riesgo familiar
- ✓ Informar de los test genéticos, sus posibles resultados y el significado de éstos, así como las implicaciones clínicas y pronósticas de cada resultado.
- ✓ Informar específicamente en que forma el riesgo hereditario influye en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama a lo largo de la vida.
- ✓ Adecuar en lo posible el riesgo percibido de cáncer de mama en cada individuo a su estimación real de riesgo de cáncer de mama. Esta adecuación del riesgo estimado al percibido es básica para garantizar la adhesión a las medidas de prevención (cualesquiera que estas sean),

minimizar el impacto psicológico en los individuos de bajo riesgo y en los que tengan un test negativo.

- ✓ Informar de forma adecuada y suficiente de las medidas de prevención primaria y secundaria en cáncer de mama hereditario, así como del seguimiento y medidas en caso de decidir no realizar el test genético.
- ✓ Exponer todas las opciones clínicas disponibles en función de los resultados del test, así como de sus riesgos y beneficios.
- ✓ Ofrecer, en caso de test positivo, el consejo y test genéticos a familiares.
- ✓ Soporte necesario para el afrontamiento (psicológico, de atención médica, etc.) en base a las necesidades

El consejo genético es, por todo ello, un proceso de comunicación médica extremadamente complejo que requiere un equipo multidisciplinar de profesionales formados y entrenados tanto en habilidades de comunicación, como en los aspectos teóricos del cáncer hereditario⁵⁴. Este equipo multidisciplinar deberá aportar, además, el soporte clínico necesario para todas las medidas de prevención primaria y secundaria necesarias para los individuos en función de los resultados del test (o las medidas que se estimen oportunas en función del riesgo estimado en caso de que se decida no realizar el test)⁵³.

El consejero genético debe, en poco tiempo y en un ambiente extraño a la persona, obtener y proporcionar una gran cantidad de información clínica individual y familiar; así como ofrecer asesoramiento y soporte personalizados, realizar o no un test genético en función de la decisión final que tome cada individuo y promover la toma de decisiones en función de los riesgos de desarrollo de cáncer y de los valores, deseos e inquietudes de personales.

Destacar las implicaciones familiares del consejo genético que, de hecho, no puede entenderse de forma aislada en un individuo, sino que afecta a todos los

miembros de la familia e incluso a la futura descendencia; tratándose de un proceso eminentemente familiar.

Las implicaciones psicológicas del proceso de consejo genético deben ser contempladas en su magnitud pues, además de la carga psicológica y emocional del riesgo percibido de cáncer, se añade la dificultad de comprender y asumir una gran cantidad de información técnica compleja, la incertidumbre en un proceso probabilístico como el que nos ocupa, la necesidad de tomar decisiones basadas en todo lo anterior, las consecuencias derivadas de las opciones clínicas ofertadas, etc. El papel de los psico-oncólogos es vital a lo largo de todo el proceso, para garantizar el soporte a todos los individuos (incluidos familiares) durante el mismo⁶¹.

En España el consejo genético en Oncología ha venido realizándose desde hace más de diez años, y está regulado desde 2007 por leyes estatales y autonómicas^{52,57}. Sin embargo no ha sido hasta julio de 2013 cuando en el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se han acordado los criterios comunes para incluir los cribados de cáncer y el consejo genético en la cartera básica de servicios de la Sanidad Pública⁶².

Según consta en la página oficial del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad:

*“En el área de Genética, el Ministerio y los consejeros han acordado incorporar otra prestación de manera definitiva en la Cartera de Servicios: el consejo o asesoramiento genético. El objetivo es informar, a partir de estudios personalizados, a los pacientes que, por sus antecedentes familiares, estén predispuestos a padecer ciertas enfermedades. Para ello, la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias está diseñando un Mapa de Análisis genéticos, que determinará las líneas de actuación para incorporarlo a la Cartera de Servicios.”*⁶²

3.4.2. UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO.

Las Unidades de Consejo Genético en Cáncer Hereditario se crean para dar soporte al proceso de consejo genético en los casos de predisposición hereditaria al cáncer, sus funciones son⁵³:

- ✓ La evaluación del riesgo individual / familiar, aportando la información necesaria en cada miembro de la familia sobre su riesgo individual y las medidas de prevención disponibles, para promover la toma de decisiones durante el proceso de consejo genético y garantizar la adherencia a las recomendaciones de seguimiento.
- ✓ Información sobre las bases genéticas del síndrome de predisposición hereditaria al cáncer en cada caso en particular.
- ✓ Aportar información y consejo para el diagnóstico molecular y test genéticos cuando estén indicados, y para la interpretación de los resultados de éstos cuando se hayan realizado.
- ✓ Informar sobre las posibles estrategias de reducción de riesgos y diseñar la estrategia de reducción de riesgos (prevención primaria o secundaria) adecuada a cada caso particular con intención de reducir la incidencia o el impacto del cáncer en dimensión adecuada al riesgo individual.
- ✓ La coordinación del equipo de especialistas involucrados en la detección, en el seguimiento y en las estrategias de reducción de riesgos indicadas en cada individuo y cada miembro de la familia; incluido el apoyo psicosocial cuando éste sea necesario.

Dentro de las funciones de estas Unidades de Consejo Genético podemos incluir también tareas no puramente asistenciales^{53,63}:

- ✓ Archivo de la información clínica y genética según la normativa vigente.
- ✓ Promoción y participación en proyectos de investigación en cáncer hereditario.
- ✓ Formación continuada de profesionales sanitarios sobre el campo del Cáncer Hereditario.

Dadas las características peculiares del consejo genético en Oncología:

- ✓ La baja prevalencia de los casos hereditarios dentro de los procesos oncológicos⁵³.
- ✓ La eficiencia de las medidas de prevención primaria y secundaria de que disponemos en parte importante de ellos (especialmente en los casos de cáncer de mama y colorrectal hereditarios)⁵⁹.
- ✓ La juventud de los individuos, pues los pacientes con susceptibilidad genética al cáncer desarrollan éste a edades precoces, generalmente con una edad media muy por debajo de los casos de cáncer esporádico; y por ello son muchos los años de sobrevida que pueden ganarse con las estrategias de prevención^{53,59}.
- ✓ Las características peculiares inherentes a la transmisibilidad e inmutabilidad de la información genética⁶⁰.

El proceso de consejo genético en Oncología debe llevarse a cabo en estas Unidades específicas, constituidas por profesionales sanitarios especializados en el manejo del cáncer hereditario⁶³.

En la figura 4 se recoge un ejemplo de proceso genético y sus flujos de derivación a la Unidad de Consejo Genético.

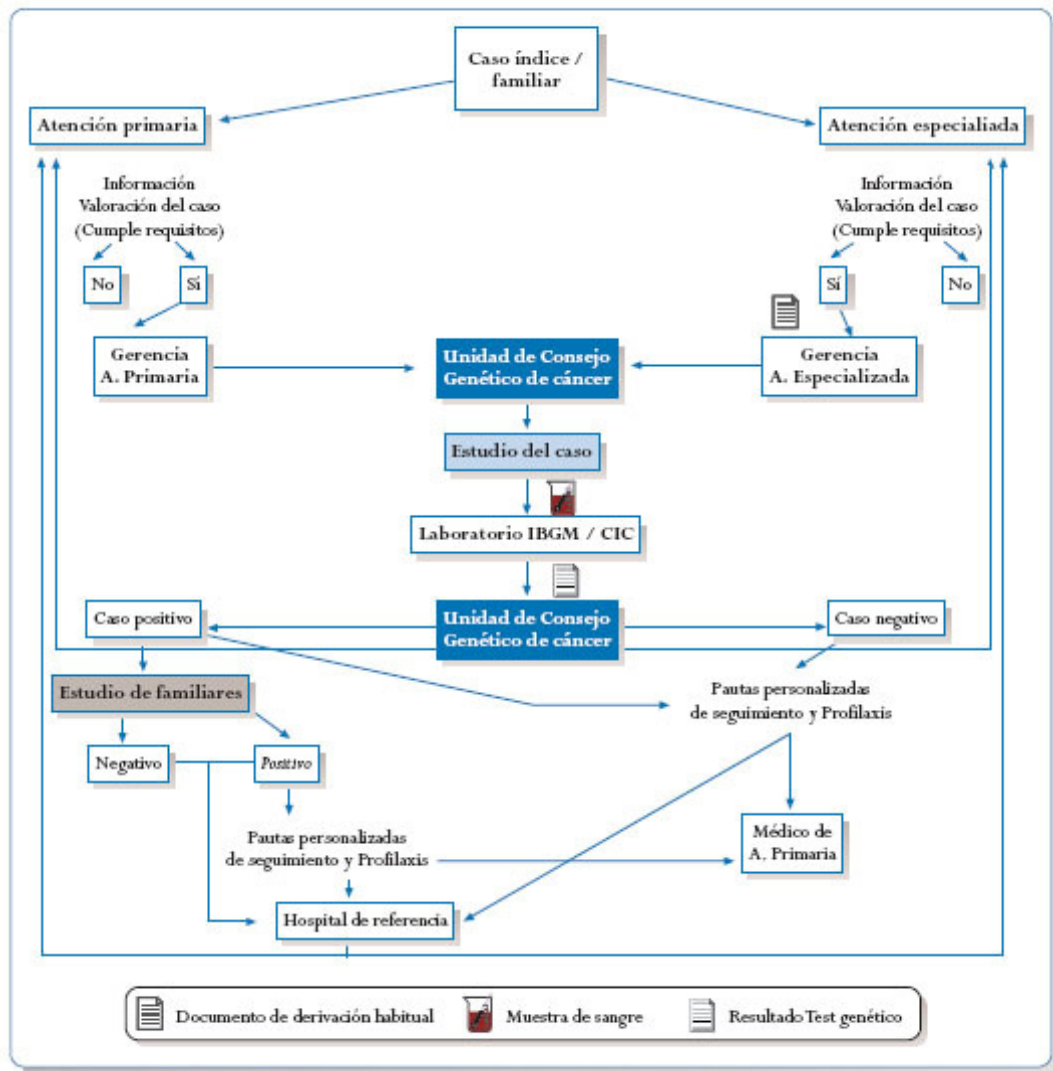


Figura 4. Flujo de pacientes a Unidad de Consejo Genético. Obtenido en: Consejo Genético, Guía para prevenir el Cáncer. Fundación para la investigación del cáncer, Salamanca 2009. M-53893-2009⁵⁵

Todos los profesionales sanitarios implicados en el consejo genético, así como en las estrategias de seguimiento o de reducción de riesgos deben estar formados en el manejo del cáncer familiar, y coordinados desde la Unidad⁶³. En nuestro medio existen programas de formación específicos, entre ellos los cursos específicos de Cáncer Hereditario impartidos desde la Sociedad Española de Oncología Médica (en adelante SEOM)⁵³

Dado que la prevalencia del cáncer hereditario en la población general es baja, los casos de cáncer hereditarios son infrecuentes y la complejidad del manejo clínico del proceso de consejo genético; estas Unidades de Consejo Genético en Cáncer Familiar tienden a ubicarse en centros hospitalarios de segundo-tercer nivel, actuando como Unidades de Referencia a las que son derivados los pacientes susceptibles de presentar un cáncer familiar desde Atención Primaria o desde los centros hospitalarios de los que son referencia⁶³.

En nuestro país existen Unidades de Consejo Genético en Oncología en prácticamente todas las comunidades autónomas, dependientes de la Sanidad Pública y la mayor parte de ellas incluidas en los Servicios de Oncología Médica. Pero su estructura, organización y protocolos son variables y heterogéneos⁶³.

En la página oficial de la SEOM (<http://www.seom.org/infopublico/info-tipos-cancer/consejo-genetico/unidades-consejo>)⁶⁴ se ofrece un listado de las Unidades de Consejo Genético en cada Comunidad Autónoma, junto a los datos de contacto y la información básica que se actualiza de forma periódica. Todos estos datos son aportados de forma voluntaria por las diferentes unidades a la SEOM⁵⁸.

En Andalucía, una de las primeras comunidades autónomas en regular los estudios genéticos⁶⁵ se desarrolló y publicó un Plan de Genética que proponía los plazos y estructuras organizativas para desarrollar las Unidades de Consejo Genético de forma progresiva durante el período de 2006-2010⁶⁶.

En éste, los programas de cáncer heredofamiliar se contemplaban como parte de la cartera de servicios del Sistema Sanitario Público dentro de tres centros de referencia regionales ubicados en centros con poblaciones de referencia por encima de 1-1.5 millones de habitantes⁶⁶.

3.5. TEST GENÉTICOS EN CÁNCER DE MAMA FAMILIAR.

El estudio o test genético consiste en la determinación mediante pruebas de laboratorio de la existencia o no de una mutación en alguno de los genes relacionados con el cáncer de mama familiar. Es, por tanto, completamente diferente del consejo genético que podrá incluir o no la realización de este test⁵⁶.

La realización del primer test genético en una familia con sospecha de cáncer de mama familiar es la más compleja, pues han de testarse todas las posibles mutaciones asociadas al cáncer de mama familiar; y debe realizarse además en un individuo cuidadosamente seleccionado, llamado probando. Este test inicial alcanza unos costes de entre 1.000-3.000 euros en función de los genes testados⁵⁹.

Los tests posteriores, en caso de un resultado positivo en el probando, se limitaran a detectar la mutación presente en la línea familiar en los diferentes individuos; es más sencilla y el coste se estima en menos de 300 euros⁵⁹.

El individuo en el que se realizará la determinación genética inicial, el probando, se selecciona dentro del árbol familiar identificando, de entre aquellos individuos a los que se haya diagnosticado ya un cáncer, aquel en el que es menos probable que el cáncer sea un caso esporádico; es decir, al que más probabilidades tenga de que el cáncer sea debido a una mutación genética⁵⁹.

En el caso del cáncer de mama familiar el probando serán preferentemente: varones con diagnóstico de cáncer de mama (la incidencia de cáncer de mama es enormemente baja en varones, y raramente desarrollaran cáncer esporádico por lo que serán el probando de elección en cualquier *pedigree*), pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario (especialmente en edades inferiores a 50 años) o pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en menores de 35 años (especial atención a casos bilaterales y triples negativos)⁶⁷.

Cuando se realizan test genéticos no todos los cambios de secuencia que es posible detectar son mutaciones con relevancia clínica; existen multitud de variaciones detectables en la secuencia del DNA, y en función de su relevancia clínica se establecen diferentes posibilidades^{6,59} (se incluye un esquema representativo de las variaciones en la secuencia identificada como Figura 5):

1. Polimorfismos genéticos. Las variaciones de secuencia que son detectables en más de un 1% de la población general. se consideran un polimorfismo genético⁶.
2. Variantes patogénicas. Se consideran variantes patogénicas a las variaciones de la secuencia que provocan un codón de terminación precoz (*stop*), variantes del tipo cambio de sentido (*missense*) o deleciones en pauta que alteran dominios funcionales o la estructura de proteínas⁶.
3. Variantes de significado desconocido. Son aquellas que se detectan en menos de un 1% de la población general, pero cuyo efecto a nivel proteico es desconocido (es decir, no se ha demostrado que produzcan ninguno de los efectos descritos en el punto anterior)⁶.

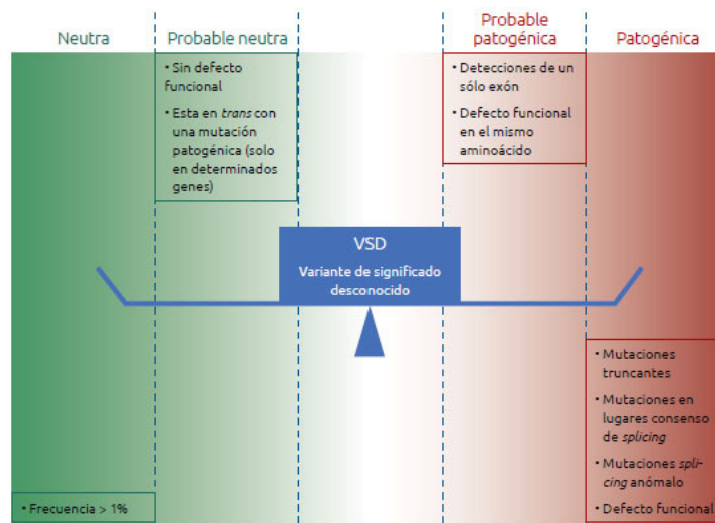


Figura 5. Variaciones de secuencia en función de su relevancia clínica. Reproducido a partir de imagen en: Brunet J, Lázaro C. Otros aspectos de la gestión oncológica. Gestión del cáncer hereditario y consejo genético. Máster en gestión de servicios oncológicos. Universidad de Alcalá 2012. ISBN: 978-84-15498-51-3⁵⁹

En el primer estudio en el probando (o caso índice familiar) en una sospecha de cáncer hereditario, el análisis de mutaciones incluye la identificación de todos los cambios de secuencia que existan en una muestra determinada. En este primer estudio realizado en los probandos de familias con sospecha de cáncer familiar, o *estudio completo*, los resultados de este test podrán ser⁴⁸:

1. Test positivo: Identificación de una mutación patogénica. Un test positivo en el probando implica un origen genético en el cáncer desarrollado.
2. Test no concluyente: Detección de una variante de significado desconocido en el probando.
3. Test indeterminado o no-informativo: No se han identificado variantes en la secuencia de los genes testados. No implica que no existan factores hereditarios, sólo que con el estado actual de la ciencia no es posible detectarlos.

En cuanto a los estudios en familiares, o *estudios predictivos*, se testará la mutación detectada en el probando y existen dos resultados posibles⁵⁹:

- ✓ Verdaderos positivos: Detección de la mutación familiar demostrada en el probando.
- ✓ Verdaderos negativos: No detección de la mutación familiar, implica no haber heredado la susceptibilidad genética, el riesgo del individuo será similar al de la población general (modulado por otros factores de riesgo individuales).

Por término general se testaran las mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, valorando la realización de estudios más completos (paneles multigenes) en aquellos casos en los que exista sospecha clínica, por ejemplo por una alta incidencia de cáncer (de cualquier estirpe) en el árbol familiar⁶.

Según los test genéticos actualmente disponibles en la práctica clínica para el cáncer de mama y ovario familiar, podrán realizarse:

1. Estudios dirigidos de mutación en los genes BRCA 1 y 2.
2. Paneles multigenes (no disponibles de forma generalizada, sino en los centros con mayores posibilidades y en laboratorios privados).
 - 2.1. Panel 1: BRCA 1, BRCA2, CDH 1, PTEN, TP53 y STK11.
 - 2.2. Panel 2: ATM, BARD1, BRCA 1, BRCA 2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MUTYH, NBN, NIF1, PALB2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53.

Dentro de estos paneles multigenes, el conflicto aparece en la interpretación clínica, pues existen cientos de variantes, muchas de ellas de relevancia clínica no conocida y con interrelaciones entre ellas por lo que toda la información generada en los estudios masivos ha de ser interpretada. Más del 50% de los

casos de cáncer de mama familiar podrían responder efectivamente a un modelo poligénico⁶⁸.

3.5.1. MUTACIONES DETECTABLES EN CÁNCER DE MAMA CON AGREGACIÓN FAMILIAR.

3.5.1.1. GENERALIDADES:

En la actualidad se conocen pocos genes relacionados con el cáncer de mama hereditario. Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 se asocian a aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de mama hereditarios; pero los casos de agregación familiar intensa en los que no pueden demostrarse mutaciones en BRCA 1 y 2 podrían deberse, quizá, a genes de alta penetrancia aún no identificados (el denominado como BRCA X o BRCA 3); o, como se piensa en la actualidad, a la interacción entre múltiples genes de baja penetrancia que actúan de forma conjunta y modulada por factores ambientales y reproductivos^{68,69}.

La asociación entre cáncer de mama y mutación en el gen ATM es conocida, y en base a la estimación de heterocigosis en población general se podría asociarse a aproximadamente un 5% de los casos de cáncer de mama⁴⁸.

Se conoce también una asociación clara entre la mutación 1100delC del gen CHEK2 y una susceptibilidad al cáncer de mama con baja penetrancia. Otros genes que pueden contribuir, aunque escasamente, a los casos de cáncer de mama hereditarios son las mutaciones en TP53, PTEN, LKB1-STK11⁶

Se han descrito también mutaciones en genes que actúan como moduladores de riesgo interaccionando con los anteriores, como sucede con RAD51 que incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer en portadoras de mutación en BRCA⁷⁰.

3.5.1.2. MUTACIONES EN BRCA 1 Y 2

Los BRCA son genes conocidos desde 1989 y clonados a partir de 1994. Las proteínas codificadas por los genes BRCA 1 y 2 son proteínas que actúan en las vías de reparación del ADN y cuya su inactivación origina inestabilidad genética, lo que indirectamente provoca la aparición del tumor por acumulación de mutaciones en otros genes reguladores directos del ciclo celular⁶. Debido a sus funciones de mantenimiento de la integridad del genoma, BRCA1 y BRCA2 se consideran genes supresores de tumores⁵⁹.

Existen miles de mutaciones conocidas en los genes BRCA 1 y 2, si bien la relevancia clínica de la mayor parte de ellas es aún desconocida. La herencia de las mutaciones en los genes BRCA sigue un patrón mendeliano, es autosómica dominante transmitiéndose a la descendencia con una probabilidad de un 50% en cada concepción, y pudiendo transmitirse por línea materna o paterna⁶.

Se conocen más de mil mutaciones distintas de los genes, distribuidas a lo largo de toda la secuencia del ADN⁴⁸. Se ha estimado que la fracción de pacientes con cáncer de mama causada por mutaciones en BRCA1 y BRCA2 es de 1-2% para cada gen y que las frecuencias poblacionales totales de los alelos mutados en poblaciones anglosajonas son 0,05-0,26%, para BRCA1, y 0,08-0,34%, para BRCA2⁷¹.

La única manifestación fenotípica de la mutación es el cáncer; y la penetrancia (porcentaje de individuos portadores que expresan la enfermedad) es alta pero incompleta⁷¹. Junto con la mutación no se hereda la enfermedad, sino la susceptibilidad a padecerla, pues la penetrancia en las mutaciones de los genes BRCA se sitúa entre el 80-90%^{44,48,68}.

Los riesgos de cáncer de mama y ovario asociados a las mutaciones se obtienen de estudios prospectivos y retrospectivos de prevalencia / incidencia de cáncer

de mama en cohortes de familias con mutación conocida, y probablemente se encuentren sobreestimados⁷²⁻⁷⁴.

Existen variaciones en la incidencia de cáncer en portadores de mutación en las cohortes estudiadas en los diferentes períodos temporales y entre familiares portadores de la misma mutación en los genes BRCA que sugieren que sobre riesgo hereditario influyen factores ambientales⁷¹ (factores reproductivos, de estilo de vida, etc.)

Así, en las mujeres portadoras de mutación BRCA la gestación no parece tener un efecto protector tan marcado como en población general, lo que ha llevado a resultados divergentes en diferentes estudios. Las pacientes portadoras de mutación BRCA2 sufren un aumento de riesgo después del embarazo, especialmente crítico durante los dos años siguientes al parto^{75,76}. Los abortos, sean espontáneos o inducidos no interfieren en el riesgo de cáncer de mama ni en la población general ni en las portadoras de mutación BRCA⁷⁶.

La lactancia natural, sin embargo si parece mantener su efecto protector frente al cáncer de mama en portadoras de mutaciones deletéreas en BRCA⁷⁶.

Se desconoce el valor exacto de otros factores, por ejemplo el uso de los modernos anticonceptivos orales parece tener un efecto protector frente a cáncer de ovario en portadoras de mutación en BRCA; sin embargo su uso mantenido 4-5 años parece incrementar el riesgo de cáncer de mama⁷¹.

En algunos estudios se sugiere que los tratamientos sistémicos para el cáncer de mama (incluido el tamoxifeno) podrían afectar significativamente a ese incremento del riesgo de cáncer de ovario en portadores de mutación BRCA⁷⁴.

Las mutaciones en los genes BRCA en línea germinal presentan diferentes incidencias de cáncer de mama y ovario en función de si el gen mutado es BRCA 1 ó 2⁷⁷ (gráfica de riesgo acumulado en Figura 6).

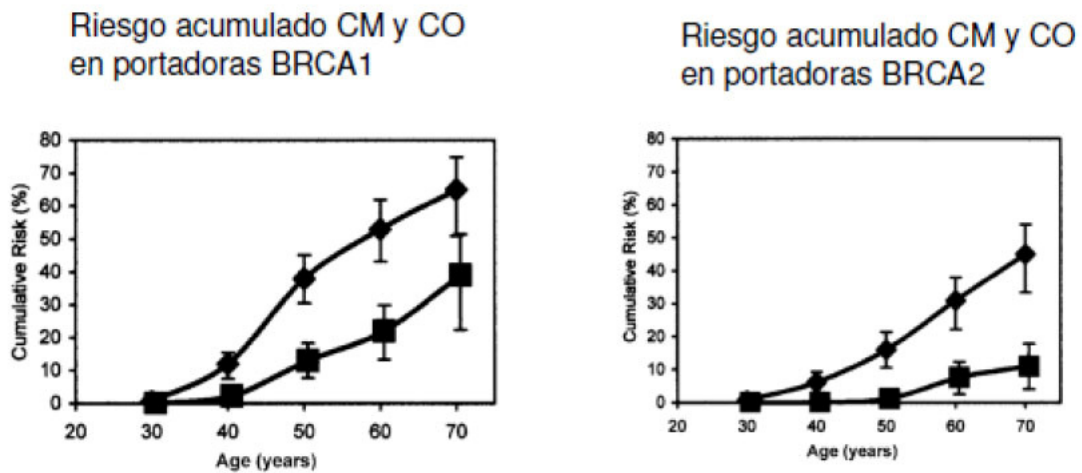


Figura 6. Riesgo acumulado a 70 años de cáncer de mama y ovario en función del tipo de mutación. Obtenido en: Antoniou A. *Am J Hum Genet* 2003⁶⁹.

Existen, además de un diferente riesgo de desarrollo de cáncer, otras diferencias en las características y expresión fenotípica de las mutaciones en los genes BRCA:

1. BRCA 1(17q21)

Se conocen más de 800 mutaciones de este gen⁴⁸ (muchas de ellas son realmente variaciones de significado clínico desconocido de las que no podemos establecer actualmente la relevancia clínica).

✓ Mutaciones BRCA 1 en nuestro medio⁷⁸.

Las mutaciones más comunes en BRCA1 en población española son: 187_188delAG (más conocida como 185delAG) en el exón 2, 243delA en el exón 3, la sustitución 330A>G en el exón 5 (causante de un *splicing* anormal, con la pérdida de 22 pb en el RNA y la aparición prematura de un codón de terminación) y 589delCT en el exón 8. En el exón 18 se han detectado con frecuencia alteraciones: 5236G>C, 5236G>A, 5242C>A y 5242G>A (causantes de cambios de aminoácidos en la proteína, en algunos casos asociados a pérdida de actividad funcional), 5197_5199del3 y IVS18+5G>A (ambas causantes de la

pérdida en el RNA de las bases correspondientes al exón 18). El exón 19 presenta alteraciones de splicing (IVS18-1G>C, IVS18-1G>A) u otras. Cabe destacar que los portadores de 185delAG comparten un mismo haplotipo, presente en etnia judía, y los portadores de 330A>G son de procedencia gallega, con un haplotipo común.

✓ **Correlación genotipo-fenotipo BRCA 1**

Supone un riesgo acumulado de cáncer de mama en menores de 70 años del 60% (IC 95%: 44-75%) y un riesgo de cáncer de ovario del 59% (IC 95%: 43-76%). El riesgo de cáncer de mama en varones portadores es de 1.2% a 70 años⁷⁶.

El riesgo de desarrollo de cáncer de mama contralateral es conocido, pero la incidencia del mismo es variable en las diferentes series. En las más recientes se estima que el riesgo de cáncer contralateral se encuentra en torno al 83% (IC 95%: 69-94%)⁷⁶; en series anteriores^{74,77} el riesgo de desarrollo de cáncer de mama contralateral es menor, estimado en el 12-33% a cinco años, con riesgo acumulado a los 70 años del 60%. En cualquier caso la incidencia se incrementa de forma radical cuando el cáncer de mama se diagnostica en menores de 40 años.

Existe una diferencia sustancial en la incidencia de cáncer de mama entre las portadoras de mutación en BRCA1 y las que portan mutación en BRCA2, siendo mucho mayor en portadoras BRCA1⁶⁹. Esta diferencia en la incidencia es más marcada en edades más jóvenes (por debajo de los 50 años) ya que la incidencia de cáncer de mama en portadoras BRCA1 se incrementa en torno a un 3-4% anual entre los 40 y 49 años, cosa que no sucede en portadoras BRCA2 (se puede apreciar de forma más gráfica en la figura 5)

El cáncer de mama asociado a la mutación en BRCA1, especialmente en edades por debajo de 50 años, se caracteriza por la alta frecuencia de diagnóstico de subtipos histológicos más agresivos, que en otras circunstancias son poco

frecuentes, como los triples negativos (que se superpone en gran medida con los subtipos basales determinados por el perfil génico del tumor)^{67,71}. A la inversa, si testamos mutaciones en BRCA en pacientes menores de 45 años con tumores triples negativos (que suponen menos de un 15% de los cánceres de mama) se objetiva en torno a un 10% de mutaciones en los genes BRCA incluso en ausencia de antecedentes familiares⁶⁷ (la frecuencia de mutación en pacientes con cáncer de mama se encuentra en torno al 1-2%).

El riesgo de cáncer de ovario asociado a BRCA1 es muy bajo antes de los 40 años, y aumenta paulatinamente después un 1-2% cada año. El riesgo de presentar un cáncer de ovario a los 10 años del diagnóstico de cáncer de mama en las mutaciones del BRCA 1 se encuentra en torno a un 12.7 %^{71,78}.

Se asocia en diferentes estudios con riesgo de desarrollo de tumores malignos en otras localizaciones además de mama y ovario, describiéndose un incremento de riesgo de carcinoma en trompas de Falopio con un riesgo relativo de 120 frente a población general, un riesgo relativo de cáncer de próstata en varones de 1.8, riesgo de carcinoma peritoneal primario, con un riesgo acumulado tras 20 años de una salpingooforectomía bilateral profiláctica de 3.9-4.3%⁷¹.

Existe también un incremento de riesgo no cuantificado en el desarrollo de cáncer cervical y endometrial en mujeres, y de cáncer de páncreas en ambos sexos antes de los 65 años⁷¹.

BRCA 2(13q12)

Se conocen alrededor de 100 mutaciones de este gen⁴⁸, y como en el anterior la repercusión clínica de muchas de ellas no es conocida.

✓ Mutaciones BRCA 2 en nuestro medio⁷⁸.

En el gen BRCA2 la mutación más frecuente es 3036_3039del4, situada en el exón 11. Aparecen repetidamente 6503delTT y 6857_6858delAA (ésta última en familias de origen catalán, con un haplotipo común). La segunda mutación más recurrente es 9254_9258del5, en el exón 23. Las familias estudiadas comparten un mismo haplotipo y suelen proceder del área mediterránea (Cataluña-Levante). Otros fragmentos del gen con mayor frecuencia de mutaciones son del exón 10 (1538_1541del4 y 1825delA), el exón 18 (diversas mutaciones) y el exón 25 (9538delAA u otras).

✓ Correlación genotipo-fenotipo BRCA 2

Supone un riesgo acumulado de cáncer de mama en menores de 70 años del 55% (IC 95%: 41-70%) y de cáncer de ovario del 16.5% (IC 95%: 7.5-34%)⁷⁶. El riesgo acumulado a 70 años de cáncer de mama en el varón es del 6-8%⁷¹ (mucho mayor que en BCRA1).

De forma similar a los riesgos asociados a BRCA1, en portadoras de mutación en BRCA2 existe un alto riesgo de cáncer de mama contralateral en mujeres ya diagnosticadas de cáncer, este incremento es especialmente alto cuando el cáncer de mama es diagnosticado antes de los 40 años⁷⁰. Una vez más, los riesgos estimados son variables en los diferentes estudios. En series recientes se estima el riesgo de cáncer de mama contralateral en el 62% (IC 95%: 44-80%)⁷⁶, mientras las series publicadas en fechas anteriores lo situaban en torno al 50%^{74,77} con valores muy aproximados a los presentados para BRCA1.

El cáncer de mama en portadores de mutaciones deletéreas en BRCA 2 sigue un patrón de incidencia similar al de la población general, aunque unas 10 veces más alto; incrementándose hasta los 50 años para hacerlo después más lentamente. Generalmente son tumores similares a los esporádicos con expresión de receptores hormonales^{67,71}.

El riesgo de cáncer de ovario en asociado a mutación en BRCA2 es muy bajo hasta los 50 años de edad, incrementándose de forma aguda a partir de esa edad. En los 10 años siguientes al diagnóstico de cáncer de mama se estima un riesgo de cáncer de ovario asociado a mutaciones en BRCA 2 del 6.8%^{71,77}

Existe también un incremento de riesgo de desarrollo de tumores malignos primarios en otras localizaciones: el riesgo relativo de cáncer de próstata en varones se encuentra entre 5-7, suele tratarse además de una neoplasia de inicio más precoz, de mayor grado y con mayor agresividad y menor supervivencia que en portadores de mutación en BRCA1 y no portadores. El riesgo relativo de cáncer de páncreas en varones y mujeres portadores de mutación en BRCA2 es de 3.5 (en familias con tres o más casos de cáncer de páncreas se detecta mutación en BRCA2 en un 17% de los casos). Las portadoras de mutación BRCA2 presentan también un riesgo relativo de melanoma de piel y coroides de 2.6⁷¹.

El riesgo de carcinoma en trompas de Falopio y primario peritoneal está muy por debajo del riesgo asociado a BRCA1, y existe también un incremento de riesgo no cuantificado de tumores malignos primarios en vesícula y vías biliares, estómago y endometrio⁷¹.

3.5.1.3. MUTACIONES RELACIONADAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO NO BRCA.

Los principales genes relacionados con el cáncer de mama hereditario son BRCA 1 y 2; se han descrito más recientemente mutaciones en genes relacionados con el cáncer de mama y ovario familiar que se encuentran en estudio actualmente: RAD51Cy D, RAD 50 y otros tienen sin duda un papel fundamental en las agregaciones familiares en las que no detectamos mutaciones en BRCA, y parecen modular el impacto de otros factores de riesgo genéticos y ambientales; pero su verdadero papel se encuentra aún en estudio⁷⁹.

Se conocen también mutaciones en otros genes (de menor frecuencia que los ya mencionados BRCA) relacionados con la predisposición hereditaria a cáncer de mama en los que los tumores malignos mamarios forman parte de síndromes de susceptibilidad oncológica más complejos. En cualquier caso se trata de genes de muy baja frecuencia en la población general⁶.

La presencia de tumores malignos diferentes en el mismo individuo, una alta agregación de múltiples procesos oncológicos en la misma línea familiar o la coexistencia de malformaciones, debe hacernos sospechar que nos encontramos ante síndromes de predisposición oncológica⁶ en los que el cáncer de mama es uno más de los componentes.

Podemos clasificar estos otros genes relacionados con el cáncer de mama familiar en función del riesgo asociado de desarrollo de cáncer en⁴⁸:

1. Genes de alta penetrancia (alto riesgo de desarrollo de neoplasias)

- 1.1. Síndrome de Li-Fraumeni, mutaciones en p53 (gen TP53, 17p13.1).

Identificadas por vez primera en 1969, las mutaciones en línea germinal en p53 suponen un aumento importante del riesgo de desarrollo de tumores en múltiples localizaciones, incluyendo: mama, sarcomas de partes blandas y osteosarcomas, tumores cerebrales, leucemia, carcinomas suprarrenales, pulmón, ovario, tracto gastrointestinal, melanoma y linfomas⁶.

Se estima (en base a estudios de prevalencia en cohortes de familias afectas) un riesgo de cáncer a lo largo de la vida del 73% en varones y de prácticamente el 100% en mujeres. El riesgo incrementado en mujeres responde principalmente al desarrollo precoz de tumores de mama y ovario⁷².

El cáncer de mama asociado a mutaciones en p53 aparece característicamente en mujeres muy jóvenes, incluso entre los 10 y los 20 años, mucho antes que en las portadoras de mutación en BRCA. Es característica también la bilateralidad, que

aparece en hasta un 20% de los casos y que en hasta el 11% de las portadoras aparecen tumores en otras localizaciones además de mama^{6,72}.

La irradiación mamaria en portadoras está fuertemente asociada a la aparición de tumores secundarios por lo que en el contexto de portadoras de síndrome de Li-Fraumeni debe ser tenido en cuenta a la hora de considerar la cirugía conservadora en los tumores malignos mamarios⁷².

La prevalencia de mutaciones en p53 en pacientes diagnosticadas de tumores mamarios es baja, menos del 1% en menores de 40 años y en torno al 4% en menores de 30 años^{6,72}. Por su baja prevalencia y la ausencia de screening y/o medidas de prevención para muchas de las neoplasias para las que confiere susceptibilidad sólo debe testarse en familias con muy alta sospecha, previa información adecuada y en casos de BRCA negativo⁵⁹.

1.2. Síndrome de Cowden, mutaciones en PTEN (gen localizado en 10q23)

Es una rara enfermedad autosómica dominante en la que aparece predisposición al desarrollo de tumores benignos y malignos, está causado por mutaciones en línea germinal en PTEN (MMAC/TEP1) y actualmente se incluye dentro de los síndromes de hamartomas asociados a PTEN⁴⁸.

El síndrome de Cowden confiere susceptibilidad al desarrollo de adenomas y carcinomas foliculares de tiroides, pólipos y adenocarcinomas de tracto gastrointestinal, quistes y carcinomas de ovario. Asocia también lesiones mucocutáneas muy características (triquilemomas, verrugas, queratosis palmoplantar y en zonas acras, y papilomas orales), son lesiones patognomónicas y aparecen en el 90% de los pacientes⁶.

Las mujeres portadoras de mutaciones en PTEN desarrollan mastopatía fibroquística y entre el 20-50% desarrollarán cáncer de mama, generalmente entre los 36 y 46 años de edad. Se han descrito también casos de cáncer de mama en varones asociados a este síndrome, si bien no se ha aclarado la

prevalencia de cáncer de mama en varones asociada a la mutación^{6,48}. No se ha descrito incremento de riesgo de cáncer de mama asociado a mutaciones en PTEN fuera del síndrome de Cowden⁶.

1.3. Síndrome de Peutz-Jeghers, mutaciones en el gen STK11/LKB1 (localizado en 19q13.3)

El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos en intestino delgado, máculas pigmentadas en mucosa bucal, labios y dedos de manos y pies. Se asocia a mutaciones en STK11/LKB1 en el 50-80% de los casos, como esta mutación no se identifica en todos los pacientes se ha postulado una segunda mutación localizada en 19q13.4⁶.

Se asocia a un incremento de riesgo de hamartomas y adenocarcinomas en cualquier localización, especialmente gastrointestinal y ginecológica.

La prevalencia de cáncer de mama en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers no está adecuadamente establecida; los diferentes estudios en familias afectan estiman un riesgo entre 15 y 20 veces el riesgo esperado por edad, si bien existen estudios dispares^{6,48}.

Las mutaciones en STK11/LKB1 no parecen tener un papel importante en el cáncer de mama esporádico.

1.4. Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario, mutaciones en el gen CDH1 (localizado en 16p22.1)

El cáncer gástrico hereditario es un síndrome raro, autosómico dominante, provocado por mutaciones en línea germinal en el gen de la E-cadherina. Confiere un riesgo enormemente aumentado de cáncer gástrico difuso, riesgo estimado a 80 años en varones del 67% (IC 95%: 39-99%) y en mujeres del 83% (IC 95%: 58-99%)⁶.

Se asocia además a un incremento de riesgo de un subtipo específico de cáncer de mama: cáncer lobulillar infiltrante. Se ha estimado una penetrancia a los 80 años del 39% (IC 95%: 12-84%)⁶ en ausencia de mortalidad por otras causas (estimación realizada en mujeres diagnosticadas de cáncer gástrico, pues por lo general las mujeres desarrollan antes el cáncer de estómago).

Cuando se combinan ambos los estudios sugieren un riesgo acumulado de cáncer de mama del 52% (IC 95%: 29-94%)⁶.

2. Genes de baja penetrancia:

Por sí mismos suponen un incremento modesto del riesgo de cáncer de mama. Actualmente se considera que su principal papel se encuentra en las interacciones con otros genes de predisposición de riesgo, como moduladores de éstos; o bien por generar una predisposición específica que incrementa el riesgo frente a factores de exposición ambientales u otros factores de incremento de riesgo⁴⁸. Entre otros destacan:

2.1. Síndrome de Ataxia - Telangiectasia, mutaciones en ATM

Los portadores de dos mutaciones (homocigotos o heterocigotos compuestos) en *ATM* presentan ataxia-telangiectasia, un infrecuente síndrome recesivo con: degeneración neuronal progresiva, déficit inmunológico, radiosensibilidad y aumento del riesgo de cáncer, especialmente de tipo linfóide (la prevalencia de linfomas en estos casos alcanza el 100%) aunque también en otras localizaciones⁴⁸.

El riesgo asociado a mutaciones en heterocigosis de *ATM* según los estudios realizados en familias con expresión de la enfermedad (ataxia-telangiectasia) y probandos con cáncer de mama se estima en 2-3 veces población general. El riesgo de cáncer de mama atribuible en población general a mutaciones en el gen *ATM* es de 0.86% (IC 95%: 0.32-1.72%)⁶.

Sin embargo el papel de las mutaciones en ATM respecto a la sensibilidad a otros factores de incremento de riesgo no está adecuadamente estudiado. No se recomienda actualmente testar mutaciones en ATM en la sospecha de cáncer de mama hereditario⁴⁸.

2.2. CHEK2

Mutaciones en CHEK 2 se describieron inicialmente como una variante en el síndrome de Li-Fraumeni; actualmente ya no se encuentra en estudio asociado a este síndrome, y sin embargo dos de sus variantes: 1100delC y I157T han demostrado en múltiples estudios que incrementan el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en torno a dos veces el riesgo de la población general⁶.

Se trata de mutaciones muy infrecuentes y de baja penetrancia, por lo que es difícil extrapolar los datos conocidos a la práctica clínica. Se desconoce el efecto de mutaciones de CHEK2 en portadoras de mutaciones en BRCA por su extrema rareza, pero es de destacar que ambos participan en la misma vía de señalización⁵¹.

Numerosos estudios asocian las mutaciones descritas en CHEK2 y el desarrollo de cáncer de mama bilateral y el diagnóstico en edades muy precoces. El grupo de estudio CHEK2 Consortium estima que el riesgo de cáncer de mama a los 70 años en portadoras de la mutación 1100delC es del 13.7%, comparado con el 6.1% de no portadoras^{6,48}.

4. ACTITUD CLÍNICA EN PORTADORES DE ALTO RIESGO FAMILIAR

4.1. ACTITUD CLÍNICA EN TEST NO POSITIVOS.

4.1.1. TEST VERDADEROS NEGATIVOS.

Sólo son posibles verdaderos negativos en los test predictivos realizados en individuos que pertenecen a líneas familiares con mutaciones deletéreas conocidas en los genes BRCA1/2 (o en otros genes de susceptibilidad genética al cáncer de mama, pero que no son objeto del presente estudio) ^{6,67,80}.

Un resultado verdadero negativo supone que el individuo al que se ha realizado el test no ha heredado la susceptibilidad genética familiar, por ello, su riesgo de desarrollar cáncer de mama será el mismo que la población general en su medio, modulado por los factores de riesgo individual. Además, estos individuos no transmitirán a su descendencia el riesgo genético familiar⁵⁹.

En los individuos con test verdaderos negativos deberán llevar un esquema de seguimiento adecuado a la estimación del riesgo individual de cáncer de mama esporádico. Esta estimación de riesgo individual se realiza en la fase pre-test del consejo genético^{59,7,32-36}.

En función de su riesgo el seguimiento podrá ser el mismo que el de la población general, pasando al *screening* poblacional según el protocolo establecido en su medio^{7,32-36}.

4.1.2. TEST NO CONCLUYENTES O NO INFORMATIVOS.

Los test no concluyentes (detección de variaciones de secuencia con relevancia clínica no conocida) o no informativos (no detección de variaciones de secuencia en los genes testados), son los resultados negativos en los test diagnósticos o estudios completos en la primera determinación en probandos⁵⁹.

Que sean resultados negativos no implican que no exista una predisposición hereditaria al cáncer, sino que en el momento actual no hay posibilidad de detectarla⁶.

La actitud en líneas familiares con test no concluyentes o no informativos es variable en función de las guías clínicas.

Se acepta por consenso que los individuos pertenecientes a estas líneas familiares deben ser seguidos en Unidades de Cáncer Hereditario en función de su riesgo familiar establecido en la fase pre-test del consejo⁵³.

Por consenso, las guías recogen que el seguimiento en familias de alto riesgo con test no positivos será el mismo que en portadoras conocidas de mutación deletérea en BRCA puesto que se trata de individuos con alto riesgo de cáncer de mama familiar⁴¹.

Existen amplias controversias en cuanto a la adopción de estrategias de prevención primaria, ya sea quimioprofilaxis o cirugía de reducción de riesgos.

4.2. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN PORTADORAS DE MUTACIÓN DELETÉREA EN GENES BRCA 1Y 2.

Desde comienzos del siglo XX se han desarrollado estrategias para la detección de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama y ovario, así como estrategias de prevención para reducir la incidencia de cáncer y la morbi-mortalidad asociada al diagnóstico⁸¹.

4.2.1. PREVENCIÓN SECUNDARIA: SEGUIMIENTO.

El seguimiento estrecho es una estrategia de prevención que abarca el conjunto de medidas destinadas a la detección precoz del cáncer de mama y ovario.

1. Seguimiento en mama

En general, se considera diagnóstico precoz en el cáncer de mama en portadoras de mutación en BRCA 1 y 2 el diagnóstico de tumores T1 con axila negativa. En portadoras de mutación la axila positiva supone un incremento significativo del riesgo de muerte a 10 años (HR 3.50, 2.87 a 4.26)⁸²⁻⁸⁵.

Se han publicado múltiples estudios sobre las estrategias de seguimiento mamarias en portadoras de mutación en BRCA. Hasta el momento las guías de manejo de pacientes han establecido por consenso las estrategias de seguimiento, aunque siguen existiendo controversias en cuanto a las técnicas de imagen y su periodicidad^{41,61,86,87}.

- ✓ Autoexploración mamaria mensual comenzando a los 18-20 años
- ✓ Exploración mamaria clínica semestral por un médico experto comenzando a los 25-30 años.
- ✓ Mamografía alterando con RMN anualmente, comenzando a los 25-30 años (técnica de imagen semestral)

Las técnicas de imagen deberían iniciarse a los 25-30 años o entre 5-10 años antes de la edad del paciente más joven con diagnóstico de cáncer en la línea familiar^{35,41,61}.

No está bien establecido el papel de la mamografía en mujeres portadoras de mutación en BRCA. La densidad del tejido mamario y las características de los cánceres asociados a mutación disminuyen la rentabilidad de la mamografía como técnica de cribado⁸⁵. Se desconoce, además, el efecto acumulativo que la radiación desde el inicio del seguimiento puede tener en el parénquima, más vulnerable, de las mujeres portadoras.

El papel de la resonancia en el cribado de portadoras es hoy fundamental, aunque aún están por definir la magnitud del impacto en el seguimiento y la periodicidad óptima para garantizar su eficiencia^{84,85}.

2. Seguimiento en ovario

Aunque existe evidencia de que el cribado puede detectar en algunos casos el cáncer de ovario en estadios precoces, actualmente ninguna técnica de cribado ginecológica ha mostrado ningún impacto en la reducción de mortalidad por cáncer de ovario^{35,41,61}.

Las guías recomiendan valoración ginecológica semestral con ecografía endovaginal^{35,41,61} y determinación sérica de CA 125^{35,41,61}. Estas recomendaciones se basan en recomendaciones de expertos y se desconoce su impacto en portadoras de mutación en BRCA.

4.2.2. PREVENCIÓN PRIMARIA.

4.2.2.1. QUIMIOPROFILAXIS

Se basa en la prevención de la carcinogénesis mediante el empleo de fármacos, evitando el desarrollo del cáncer⁸⁸. En la quimioprevención en mama se han ensayado diferentes fármacos:

1. Tamoxifeno

Es un fármaco modulador selectivo de los receptores de estrógenos, teniendo efectos estrogénicos y antiestrogénicos simultáneos en función del tejido diana. Se emplea como terapia en el cáncer de mama por su efecto antiestrogénico en parénquima mamario⁸⁹.

Su uso como quimioprevención en mama se debe a los resultados del ensayo clínico NSABP-1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) en el que el tamoxifeno se mostraba como el fármaco más eficaz en la reducción de incidencia de cáncer invasivo de mama⁸⁹.

Estudios a largo plazo sobre el papel del tamoxifeno en la quimioprevención de un segundo cáncer en portadoras de mutación con diagnóstico previo de neoplasia maligna de mama sitúan el RR asociado a tamoxifeno en 0.38 (95% CI, 0.27 - 0.55) para BRCA 1 y 0.33 (95% CI, 0.22 - 0.50) para BRCA 2, de forma independiente al estatus hormonal del primer cáncer diagnosticado⁹⁰.

La generalización en su consumo como agente preventivo está limitada por sus efectos secundarios: cáncer de endometrio invasivo (0,9 casos por 1.000 mujeres-año con placebo vs 2,3 con tamoxifeno) y los fenómenos tromboembólicos⁸⁸⁻⁹¹.

En portadoras asintomáticas de mutación en BRCA no está establecido el papel del tamoxifeno (ni el de ninguna otra terapia hormonal)⁹⁰. Por una parte por el

riesgo aumentado de cáncer papilar endometrial en portadoras, que hace que sea necesario un seguimiento ginecológico más estrecho o el planteamiento de ampliar la cirugía ginecológica en determinados grupos de riesgo especialmente aumentado, como judíos ashkenazi⁴⁰.

Por otra parte no está establecida la duración de la quimioprolifaxis ni el momento de inicio existiendo controversias sobre comenzar la prevención con terapia hormonal alrededor de los 40 o al inicio de la quinta década de la vida.

Además, el aumento de riesgo cardiovascular asociado al tratamiento en una edad en la que los eventos cardiovasculares son infrecuentes en mujeres plantea dudas respecto al riesgo / beneficio de la quimiopreención con tamoxifeno^{40,89}.

2. Raloxifeno

El raloxifeno es, como el anterior, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Produce en hueso y metabolismo lipídico efectos análogos a los estrógenos, pero actúa como antagonista estrogénico en parénquima glandular y endometrio.

En los estudios STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) y NSABP-1 el raloxifeno mostraba su efectividad en la reducción de incidencia de cáncer de mama con menor riesgo de efectos tromboembólicos y cataratas que el tamoxifeno. Sin embargo en el NSABP el tamoxifeno se mostró como el más eficaz. Se estima que el raloxifeno reduce el riesgo de cáncer invasivo de mama con RR 0.44 (IC 0.27-0.71)⁸⁹

Respecto a su aplicabilidad como prevención primaria en portadoras sanas plantea dudas similares al tamoxifeno. Actualmente no está aceptado por la FDA para este fin⁹¹.

3. Otras terapias farmacológicas.

Se encuentra en estudio el uso de inhibidores de aromatasa (letrozole y anastrozole) como prevención de segundo cáncer en pacientes con diagnóstico previo de cáncer de mama (estudios NSABP B35, IBIS-II DCIS y otros)

En su uso específico como quimioprevención en portadoras de riesgo genético se encuentra en desarrollo en Francia un estudio con Letrozole (NCT00673335) que muestra unas tasas de aceptación de la quimioprevención en torno al 8-15% en mujeres portadoras de mutación^{40,89}.

Respecto a luso de anticonceptivos orales en la prevención del cáncer ginecológico, existen estudios que muestran cierto efecto protector de los anticonceptivos hormonales frente al cáncer de ovario. Sin embargo muestran un cierto incremento del riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Se desconoce si este efecto es similar en portadoras de mutación en los genes BRCA, en el momento actual ni se recomienda ni se desaconseja su uso^{88,92,93}.

4.2.2.2. CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS

La cirugía de reducción de riesgos en portadoras de riesgo genético para cáncer de mama y ovario consiste en la extirpación del tejido ovárico y trompas, y del tejido mamario.

Ninguna de las dos cirugías hace desaparecer por completo el riesgo de desarrollo de cáncer⁹⁴. Tras la cirugía ginecológica persiste el riesgo de desarrollo de cáncer peritoneal primario o en tejido residual, en el caso de la cirugía mamaria existe un tejido residual no extirpable inherente a las características de la técnica quirúrgica.

En cualquier caso, las portadoras de mutación deletérea en los genes BRCA portan un riesgo aumentado de desarrollo de cáncer en otras localizaciones, además de mama y ovario⁷¹. Todos los portadores deben ser informados al

respecto para evitar la falsa seguridad de haber eliminado el riesgo de cáncer tras someterse a cirugía de reducción de riesgos^{35,41,61}.

1. Cirugía de reducción de riesgos ginecológica

La cirugía de reducción de riesgos ginecológica en portadoras de mutación ha de ser la salpingooforectomía bilateral. La ooforectomía sin exéresis tubárica no está indicada por el riesgo asociado a la mutación BRCA de desarrollar cáncer primario tubárico^{7,32-36,41,61}. Puede realizarse vía abierta o laparoscópica, siendo ésta última la de primera elección.

El beneficio esperado con la cirugía de reducción de riesgos ginecológica es doble: disminuir el riesgo de cáncer de ovario / trompas, y disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopaúsicas debido al cese del estímulo hormonal cíclico sobre la glándula mamaria^{95,96}.

Este beneficio en la reducción del riesgo de cáncer parece ser mayor para portadoras de mutación en BRCA 1 frente a BRCA 2 en las diferentes series publicadas^{97,98}. Los modelos matemáticos predicen una reducción de riesgos del 95-98% en el desarrollo de cáncer ovárico, y del 50% del desarrollo de cáncer de mama con la Salpingooforectomía bilateral realizada antes de los 45 años⁹⁴.

Estas técnicas no están exentas de morbilidad. Por una parte la derivada de la misma cirugía, y por otra la deprivación estrogénica prematura⁹⁹. La menopausia precoz implica un incremento del riesgo de osteoporosis, así otros síntomas que afectan a la sexualidad y a la calidad de vida.

El uso de terapia hormonal tras la cirugía de reducción de riesgos para mitigar los efectos adversos de la menopausia precoz es muy controvertido por su posible papel en el aumento de incidencia de cáncer de mama^{97,99}. De forma general se desaconseja, si bien existen estudios que muestran la seguridad de la terapia hormonal basada en estrógenos en cortos períodos en mujeres menores

de 50 años, con nula repercusión en la reducción de riesgo de cáncer de mama que implica la salpingooforectomía bilateral¹⁰⁰.

Tiene además un efecto radical en la vida de la mujer, con el cese de su capacidad reproductiva. Por ello, las guías recomiendan realizar la cirugía de reducción de riesgos ginecológica a partir de los 35-45 años una vez cumplidos los deseos reproductivos^{35,41,61}. Debido a la alta letalidad del cáncer de ovario, la ausencia de screening eficaz y la eficacia de la cirugía de reducción de riesgos, la Salpingooforectomía bilateral se recomienda en muchas de las guías de cáncer hereditario si bien existen controversias derivadas de la falta de evidencia en su efectividad⁹⁶.

La aceptabilidad de la cirugía de reducción de riesgos ginecológica se sitúa en la bibliografía alrededor del 64% en portadoras sanas y en torno al 49% en portadoras sintomáticas (con diagnóstico previo de cáncer)⁹⁹.

Otras técnicas como la histerectomía o la ligadura tubárica parecen tener efectos indirectos en la reducción de riesgo ginecológico, pero su relevancia clínica es mínima⁹⁷.

2. Cirugía de reducción de riesgos mamaria

En la cirugía radical (extirpación completa) de la mama en la actualidad podemos definir seis técnicas quirúrgicas: mastectomía radical, radical modificada, simple, subcutánea, ahorradora de piel y ahorradora de piel y pezón.

Las técnicas de mastectomía subcutánea, que dejaban colgajos cutáneos de grosor importante y por tanto con un tejido residual mayor del 15-20% actualmente se han abandonado¹⁰¹.

Como intervención de reducción de riesgos actualmente se considera de elección la mastectomía ahorradora de piel, existiendo controversia respecto a

la seguridad y eficacia de la mastectomía ahorradora de piel y pezón. En las series más recientes la tendencia es hacia la conservación del complejo areola pezón¹⁰²⁻¹⁰⁴.

La mastectomía simple se emplea sólo en los casos en los que la reconstrucción no esté indicada o la persona decida no realizarla (la práctica totalidad de las portadoras que se someten a cirugía de reducción de riesgos se reconstruyen, según se recoge en diferentes estudios sobre técnica en cirugía de reducción de riesgos mamaria^{101,105-108}.

Respecto a la valoración del estado axilar en la cirugía de reducción de riesgos, estudios recientes con valoración de la incidencia de cáncer infiltrante en las piezas de cirugía de reducción de riesgos (menor del 1.5%)¹⁰⁹ y de la morbilidad asociada al ganglio centinela, concluyen que es innecesaria su realización rutinaria^{110,111}.

Únicamente en casos de portadoras con cáncer de mama contralateral localmente avanzado se considera la valoración del estado axilar en la cirugía de reducción de riesgos mamaria¹¹¹.

La cirugía de reducción de riesgos mamaria es una de las medidas de prevención que más polémica genera hoy día¹⁰⁹. Su objetivo es eliminar el mayor volumen mamario posible, aunque técnicamente es imposible la extirpación glandular completa, considerándose que quedará un tejido glandular residual entre el 10-15%¹⁰⁸.

Los beneficios esperados con la cirugía de reducción de riesgos mamaria incluyen la reducción de la incidencia de cáncer y el beneficio psicológico por la tranquilidad que pueda generar ésta.

Sin embargo, es una técnica con morbilidad inmediata relevante y no está exenta de riesgos^{107,112}. Se trata, además de una técnica quirúrgica agresiva y

mutilante, hasta un 20% de las pacientes presenta repercusiones importantes en su imagen corporal y en la sexualidad¹¹³.

La cirugía de reducción de riesgos mamaria puede realizarse en portadoras asintomáticas o en portadoras con diagnóstico de cáncer de mama previo. La estimación de la reducción de riesgos es del 90% en los modelos matemáticos^{81,94}, y parece tener mayor relevancia, por el mayor número de años de sobrevida ganados, en portadoras asintomáticas¹¹². En portadoras con cáncer contralateral el pronóstico dependerá fundamentalmente del cáncer de mama ya diagnosticado.

Las tasas de aceptación de la cirugía de reducción de riesgos mamaria son muy variables (entre el 33-64%) en la bibliografía, con grandes diferencias internacionales. Globalmente, los estudios muestran una alta tasa de satisfacción postoperatoria⁸² a pesar de la morbilidad y riesgos asociados.

5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

5.1.GENERALIDADES

El médico en el ejercicio de su profesión está acostumbrado a enfrentarse a problemas, analizar datos y tomar decisiones y lo hace de forma metódica, es decir con método. Se trata del método clínico orientado a resolver problemas médicos que se va aprendiendo¹¹⁴.

De la misma manera los problemas éticos pueden enfrentarse de forma metódica. Las diferentes metodologías o procedimientos para tomar decisiones morales podrían clasificarse en dos grandes grupos: aquellas que desde la razón establecen “a priori” los principios éticos que deben respetarse (principialista o deontologistas) y otras que consideran que el juicio moral se debe establecer “a posteriori” una vez evaluadas las consecuencias que se pueden predecir como probables o seguras (consecuencialistas o teleologistas)¹¹⁵.

A lo largo de los últimos treinta años, diversos autores han desarrollado diferentes metodologías, algunas deontologistas y otras teleologistas para la toma de decisiones morales en la práctica sanitaria.

Beauchamp y Childress son dos grandes autores en Bioética reconocidos fundamentalmente por establecer los cuatro grandes principios, que a su juicio son asumibles por todos los seres racionales del mundo sanitario^{114,116}.

Los cuatro principios básicos expuestos por Beauchamp y Childress¹¹⁶, y actualmente aceptados en el discurso de la bioética quedan expresados de la siguiente manera:

- ✓ No Maleficencia, que obliga a no dañar a los demás (*primum non nocere*) y por lo tanto a realizar correctamente nuestro trabajo profesional.

- ✓ Justicia, que obliga a proporcionar a todos las mismas oportunidades en el orden de lo social; no discriminando, segregando o marginando.
- ✓ Autonomía, que exige reconocer que todas las personas, mientras no se demuestre lo contrario, son capaces de tomar decisiones y disponer de sí mismas libremente.
- ✓ Beneficencia, que exige hacer el bien, según los “criterios de bien” del posible beneficiado o paciente y a representarle cuando éste no pueda hacerlo por sí mismo.

Sin embargo su fundamentación filosófica de la ética es bien distinta. Para Beauchamp estos cuatro principios son moralmente exigibles porque sus consecuencias son buenas, mientras que para Childress estos principios son realmente objetivos y por tanto deben exigirse siempre independientemente de sus consecuencias¹¹⁵.

La experiencia de Beauchamp y Childress¹¹⁶ es un buen reflejo de lo que puede ocurrir en cualquier hospital de una ciudad occidental donde se respeta el derecho a la libertad de conciencia y el pluralismo moral como consecuencia del sistema democrático. Es en esa situación donde se hace necesario encontrar un procedimiento razonable y asumible por cualquiera.

Un tercer tipo de metodología para afrontar los problemas morales serían las basadas en las “éticas de la responsabilidad o mixtas” que son aquellas que partiendo de unos principios básicos tienen en cuenta además las consecuencias de las acciones morales que inspiran. Las consecuencias deben tener en cuenta los intereses de todas las partes implicadas. Hans Jonas va un paso más allá en la ética de la responsabilidad al incluir entre esos intereses los de las generaciones futuras. Y la forma de llegar a la “objetividad moral” es el diálogo, el intercambio de razones¹¹⁵.

Las éticas dialógicas o discursivas desarrolladas por Habermas y Apel y defendidas por Cortina, introducen una dimensión comunitaria al razonamiento moral, de forma que del monólogo se pasa al diálogo, del yo pienso al nosotros argumentamos, de la subjetividad del sujeto moral a la intersubjetividad de todos los afectados por la norma¹¹⁵. El imperativo categórico de Kant “obra según la máxima que pueda tornarse en ley universal” se reformula hasta tornar en “obra según la máxima que pueda ser sometida a la argumentación de todos los interesados y aceptadas por éstos en condiciones discursivas”.

5.2.ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DEL PROCESO DE CONSEJO GENÉTICO.

5.2.1. ASPECTOS ÉTICOS

Si bien la genética comenzó su desarrollo hace algo más de 20 años y experimentó un crecimiento exponencial desde el Proyecto Genoma Humano, lo cierto es que aún hoy día sigue presentando incertidumbres importantes⁶.

Se desconoce el alcance real de gran parte de los datos de disponibles en el campo de la genética. La complejidad de la expresión génica, la influencia de unos genes en otros, las regulación epigenética de la expresión de la información codificada en el DNA, junto a las modulaciones no genéticas de la expresión fenotípica y muchos otros factores, hacen que la interpretación clínica de los datos genéticos se encuentre rodeada de incertidumbres^{117,118}.

En el caso concreto del cáncer de mama hereditario, el que nos ocupa, aún no se ha determinado la relevancia clínica real de muchas de las mutaciones detectables en la clínica⁵⁹. Además existen muchas más agregaciones familiares que responden probablemente a factores genéticos que aún no se conocen¹¹⁸.

Esto hace que la rentabilidad de los test genéticos que se realizan sea limitada, y por tanto, que en muchas ocasiones los test genéticos realizados no resuelvan la incertidumbre de los individuos que se someten a éstos (son los resultados definidos en apartados anteriores como no informativos o no concluyentes)⁵⁹.

Si en medicina el clínico trabaja en el terreno probabilístico, en el campo de la genética esto no se modifica, pero se añade un margen de incertidumbre aún mayor⁴³. Además, aunque la información genética no sea modificable, si es modulable en su expresión por los factores ambientales hasta un punto que también es desconocido en la actualidad⁶.

Lo que algunos autores han denominado “medicina genética” es en realidad una novedad relativa en el ámbito de la medicina. Todo ello hace que la información asociada al código genético humano reciba un tratamiento especial que algunos autores denominan “excepcionalismo genético” y que, dadas sus particularidades, merece consideraciones éticas y legales específicas.

Características específicas de la información genética son:

1. Se trata de una información familiar, no es patrimonio exclusivo de la persona que se somete a una prueba genética⁶. El individuo puede ejercer su autonomía decidiendo o no realizarse el test genético, pero es una decisión que no sólo afecta a sí mismo, sino que implica a terceras personas pues es un resultado compartido con sus familiares en los que tiene un impacto indiscutible⁵⁶.

Al tener que realizar los test en individuos afectos de cáncer, antes que en los familiares sanos⁵⁹ (que pueden ser los que nos consultan para consejo genético), debido al hecho de dar a conocer los resultados del test al resto de la familia, etc., se generan alteraciones en las relaciones interpersonales y en la dinámica familiar que pueden afectar a la autonomía de los individuos en la toma de decisiones (generando coerciones por la afectación de terceros) y

a la privacidad de la información médica; todo ello añade una enorme complejidad al proceso⁶.

2. Es heredada y heredable: las mutaciones genéticas se heredan de los padres y se transmiten a la descendencia. Cabe destacar que este hecho genera sentimientos de culpa y responsabilidad hacia la descendencia que influirán indiscutiblemente en la vida reproductiva del individuo¹¹⁹.
3. Produce un sentimiento de predeterminación en cuanto no es modificable en ninguna circunstancia (inmutable)¹²⁰.
4. Presenta implicaciones importantes en la vida futura del individuo⁶ (derivados por ejemplo de la realización de test genéticos en individuos asintomáticos), así como una trascendencia más allá del ámbito sanitario en las esferas psicológica, social, ética y legal que va más allá de cualquier otra información médica.

Otro aspecto fundamental en la aproximación ética al proceso en sí de consejo genético, es uno de los aspectos fundamentales de éste, la necesaria no-directividad del proceso de consejo.

1. No- directividad, implicaciones éticas y legales.

En la actualidad el consejo genético es imperativamente no directivo^{57,121}; al individuo que solicita el consejo genético se le ha de ofertar toda la información disponible sobre el cáncer de mama familiar (epidemiología, diagnóstico, test genéticos disponibles, manejo clínico posterior, etc.) de una forma asequible a sus capacidades y lo más objetiva e imparcial posible¹²². Es decir, no debe existir ningún tipo de indicación que oriente la toma de decisiones posterior.

La finalidad principal de este consejo no- directivo es que el paciente tome una decisión autónoma (libre y voluntaria) sobre la realización o no de los test

genéticos; y si éstos se realizan, decida libremente y sin orientaciones externas sobre las opciones clínicas posteriores en función de los resultados del test⁵⁴.

Desde el punto de vista teórico y de respeto a la autonomía de la persona es un procedimiento impecable. Sin duda está influido fuertemente por la forma de trabajo de los genetistas¹²² (los primeros en comenzar el consejo genético, inicialmente en diagnóstico prenatal); sin embargo actualmente se trata de un acto clínico, llevado a cabo fundamentalmente por clínicos por lo que este proceso no-directivo presenta conflictos¹²³.

La tendencia general en la actualidad en Medicina se orienta hacia la toma de decisiones compartida. Es decir, se promueve en todo momento de la relación clínica el ejercicio de la autonomía del paciente¹²³, pero sin obligarle a actuar como sujeto activo del acto médico si prefiere no hacerlo.

Esta toma de decisiones compartida se basa en el hecho de que no todos los pacientes quieren tomar una parte activa en los actos médicos. Muchos pacientes no desean recibir la información sanitaria de forma completa, y aún siendo conscientes de que es necesaria para la toma de decisiones prefieren dejar este proceso en manos del profesional. Como es bien sabido, existe una obligación de informar en los profesionales sanitarios, pero no existe una obligación de saber por parte de los pacientes⁵⁴.

En el consejo genético es cierto que el individuo presumiblemente sí desea recibir toda la información posible, pues lo habitual es que sea el mismo el que solicite el consejo; pero también lo es que muchas veces busca una toma de decisiones conjunta, solicitando que el profesional exprese sus preferencias e inclinaciones antes de tomar la decisión final¹²⁴. Sin embargo, en el consejo genético debe evitarse esta toma compartida de decisiones, pues la no-directividad implica la no inclinación del consejero hacia ninguna de las opciones posibles¹²².

Por otro lado, siempre que se transmite una información, consciente o inconscientemente, se orientan los argumentos expuestos. Nuestro sistema de valores, los conocimientos previos y muchas otras circunstancias hacen que el proceso de información se oriente en un sentido u otro.

Aunque se transmita la información de forma completa y lo más objetiva posible, no será expuesta de la misma manera por un especialista en Oncología, que por un médico de Atención Primaria o por un cirujano de mama (incluso será diferente la información transmitida por un ginecólogo o por un cirujano general, siendo ambos cirujanos de mama). La experiencia de cada uno de ellos en su campo específico modificará la forma de exponer los mismos argumentos aunque sea de forma involuntaria e inconsciente^{54,123,125}.

Lo mismo sucede en la persona que recibe la información; quién, además, está muy influido por la información recibida previamente, que modificará la comprensión de los datos concretos que le sean suministrados por el profesional durante el consejo genético e influirá en las decisiones que tome a partir de la misma.

No se debe confundir la orientación subconsciente e involuntaria de los procesos de comunicación, un proceso sincero, honesto y casi inevitable; con la manipulación consciente y voluntaria, o la deformación de los datos para persuadir en una dirección concreta y obtener una decisión predeterminada. Este último caso no sólo es contrario a la ética, sino absolutamente ajena a un adecuado ejercicio profesional.

El concepto de consejo genético no-directivo puede hacerse compatible con un respeto exquisito a la autonomía de los pacientes, pero sin imponer la obligación de la toma de decisiones en ausencia absoluta de acompañamiento aun cuando el individuo nos lo requiera^{54,126}.

Es decir, en aquellos casos en los que el paciente solicita alguna indicación; ser capaces de llegar a una toma de decisiones compartida, desde el sistema de valores y creencias, y de las circunstancias de la persona de forma que sea capaz de forma libre de escoger la mejor opción disponible para sí mismo.

2. Implicaciones éticas no individuales externas a la relación-médico paciente.

Cuando se hace referencia a los estudios genéticos, en Oncología o en cualquier especialidad médica, se suele limitar a los aspectos éticos individuales implicados en la relación médico-paciente. Sin embargo existen implicaciones éticas más allá de las individuales que deben, al menos, ser mencionadas^{123,125,126}.

2.1. Implicaciones en los paradigmas de la Medicina.

Clásicamente en el campo de la Medicina han existido unos fines que se han mantenido muy estables a lo largo del tiempo, y que podríamos simplificar en: prevención, curación y paliación. Es decir, la Medicina a lo largo de su historia ha pretendido prevenir las enfermedades, curarlas cuando era posible y paliar (aliviar los síntomas) cuando no existía otra posibilidad⁶.

Los avances técnicos nos permiten ahora modificar estos fines. Hoy podemos, sin curar una enfermedad, limitar sus secuelas o cronificarla, prevenir la enfermedad variando la información genética, y muchos otros.

La evaluación de la carga genética tanto somática como en línea germinal es de uso habitual en la clínica. Las determinaciones de la dotación genética en línea germinal introducen nuevos elementos en el manejo clínico de, muchas veces, individuos sanos, que lleva a nuevos escenarios de relación clínica.

2.1.1. Conocimiento de la salud futura

Influye de forma clara en la relación del individuo con el médico. Atendemos a portadores sanos en base a una probabilidad futura de enfermedad, y esto

genera nuevos escenarios clínicos y de toma de decisiones¹²⁷. Como ya apuntamos en apartados anteriores, vivir con el conocimiento de la condición genética y de la probabilidad de salud / enfermedad futura es un acontecimiento reciente del que desconocemos las consecuencias, y que influye sin dudas en el modo de relacionarse con el profesional sanitario¹²⁸.

2.1.2. Conocimiento del estatus genético

Modifica radicalmente el concepto de medicina preventiva. Hasta el momento la prevención se basaba en el diseño de estrategias que evitaban el desarrollo o transmisión de una enfermedad. Desde ahora, la prevención en medicina incluye: la aplicación de tratamientos (con sus secuelas y efectos secundarios) en individuos sanos y la extirpación de tejidos sanos en individuos sanos en el caso de las cirugías profilácticas¹²⁹.

2.1.3. Implicaciones en los planteamientos reproductivos.

La transmisibilidad de la dotación genética genera escenarios clínicos basados exclusivamente en planteamientos reproductivos dirigidos a evitar que la predisposición genética a una probabilidad de enfermedad futura sea transmitida a la descendencia⁵⁴.

2.2. Implicaciones éticas y culturales

2.2.1. Expectativas en la población general:

En el momento actual existe una explosión publicitaria sin precedentes. En la “era de la comunicación” la población general tiene acceso a una ingente cantidad de información científico - tecnológica sin ningún tipo de filtro ni interpretación.

La genética no es una excepción, los avances en genética y genómica ampliamente publicitados han creado una falsa creencia popular en el “poder

terapéutico” de los estudios genéticos. Se han creado unas expectativas en los test genéticos que son desproporcionadas a las posibilidades reales de éstos.

Esta desproporción entre las expectativas sociales y la realidad científica supone que los consejeros genéticos tengan serias dificultades para obtener una decisión realmente autónoma y libre respecto a la realización de los test genéticos. Lo primero que tendrá que hacer el profesional será tratar de adecuar las expectativas del individuo a la situación real y objetiva para favorecer una decisión realmente libre, pero tratar de limitar la influencia sociocultural puede resultar realmente complicado¹²⁷.

2.2.2. Patente de los genes.

Las patentes son derechos de propiedad intelectual garantizados por los gobiernos que se otorgan a inventos o hallazgos durante un plazo de tiempo determinado (habitualmente alrededor de los 20 años) y remunerados con la finalidad de estimular y recompensar a los investigadores¹³⁰.

En principio la codificación genética se consideraba patentable, es decir, podían patentarse genes humanos en muchos países¹³¹. El titular de la patente podía o no desarrollar investigaciones científicas y aplicaciones sanitarias con los genes e, indudablemente, bloquear la investigación de otros sobre ellos¹³⁰.

Se ha discutido ampliamente sobre las patentes en genética, pues incrementan los costes de los estudios asociados a los mismos (entre ellos los test genéticos) y suponen una limitación a las nuevas investigaciones genéticas y a las aplicaciones terapéuticas de los conocimientos ya adquiridos.

Por poner algún ejemplo, en EEUU en 2006 cerca del 25% de los laboratorios abandonaron la realización de los test genéticos por las patentes¹³¹. En este país la patente sobre los genes BRCA 1 y 2 hizo que la realización del test estuviera restringida hasta 2013 a un único laboratorio.

Entre 2001 y 2002 un consorcio de investigadores de una docena de países europeos consiguió modificar las patentes existentes sobre los genes BRCA en Europa, y a lo largo de 2004 y 2005 se revocaron en Europa todas las patentes relativas a los genes BRCA 1 y 2¹³⁰.

En Junio de 2013 el Tribunal Supremo en EEUU revocó las patentes de Myriad Genetics®, la empresa que ostentaba la patente de los test genéticos en BRCA, basándose en la no patentabilidad de la información presente en la naturaleza¹³¹.

En la actualidad hay un debate abierto sobre las consideraciones sociales, éticas y legales de la patente de genes, junto con modificaciones legales. La regulación legal de las patentes en los genes humanos es variopinta y heterogénea en la geografía mundial.

2.2.3. Discriminación derivada de la información genética

Desde que hace más de 20 años se relacionó la primera enfermedad con un gen concreto y hasta la secuenciación del genoma humano en 2003, la genética ha experimentado un enorme desarrollo. Actualmente se conocen cientos de enfermedades asociadas a mutaciones de genes concretos detectables en la práctica clínica. Desde muy pronto se sintió la necesidad de regular este conocimiento para evitar la estigmatización de los individuos en base a la carga genética que portaban ^{132,133}.

Pero, ¿qué es la discriminación por la información genética?. Consiste en ofrecer un trato menos ventajoso o incluso desfavorable a individuos asintomáticos en base a su genotipo. En el caso del cáncer de mama hereditario consistiría en un trato injusto a los portadores de mutaciones genéticas en BRCA 1 y 2, clasificándoles como enfermos sólo por ser portadores de un aumento de riesgo.

Para mucha gente la discriminación derivada de la información genética es muy rara, si es que ocurre. Y sin embargo existen multitud de casos documentados

en EEUU, Reino Unido y Australia de discriminación a individuos asintomáticos en base a resultados de los test genéticos; engloban discriminación por compañías aseguradoras, por agencias de adopción, seguros sanitarios y empresas¹³¹ (conviene recordar que en EEUU los seguros médicos corren a cargo de los empleadores, por lo que éstos tienen acceso a información sanitaria que concierne a sus empleados).

En nuestro medio, por la existencia de un sistema sanitario público potente el riesgo de una discriminación en el acceso a la cobertura sanitaria es mínimo. Lo mismo sucede con respecto al acceso a puestos de trabajo; la información relativa a la carga genética en nuestro medio está especialmente protegida y limitada al ámbito exclusivamente sanitario, por lo que ningún empresario tiene derecho a acceder a ésta.

Diferente es el caso con respecto a seguros sanitarios o de vida pues, a pesar de la especial protección de los datos referentes al código genético (tanto la Ley de Protección de Datos estatal¹³⁴ como la Ley Autonómica 11/2007⁵² protegen expresamente los resultados de los test genéticos) que hace que las aseguradoras, por disposición legal, no puedan acceder a la información derivada de los mismos. Todos los cuestionarios previos de las compañías de seguros incluyen preguntas sobre preexistencias y riesgos familiares, por lo que es difícil descartar completamente el riesgo de discriminación en base a la carga genética¹³⁵.

Por último, destacar la posibilidad de discriminación social derivada de la situación de portador de taras hereditarias¹³⁶. Hoy por hoy, el consejo genético y la realización de test genéticos no tiene una incidencia alta, su novedad y la escasa información al respecto en la población general hace que su relevancia sea escasa. Sin embargo con la generalización de las técnicas y la mayor formación sanitaria de la población sí será fuente de conflictos.

Al igual que sucede con otras muchas situaciones (enfermedades crónicas incapacitantes, enfermedades genéticas como el Huntington, etc.) la condición de portador de un síndrome oncológico hereditario puede llegar a emplearse como elemento de juicio en la decisión de formar una pareja y / o a los planteamientos reproductivos dentro de ésta^{126,136}.

5.2.2. REGULACIÓN LEGAL

Desde el punto de vista legal el consejo genético está regulado desde dos leyes estatales. Por una parte, por la Ley de Protección de Datos¹³⁴ que contempla una protección especial de la información sanitaria, dentro de la cual se incluye la información relativa a la condición de portador de susceptibilidad genética.

Independiente de la Ley de Protección de Datos, existe una regulación estatal específica respecto a las determinaciones genéticas, es la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica⁵².

Como es de todos conocido, además de la regulación a nivel estatal, existe un desarrollo legal autonómico. En la Comunidad Autónoma de Andalucía la regulación del consejo genético está contemplada en la Ley 11/2007 de 26 de Noviembre⁵⁷.

En ésta se establece la norma para el desarrollo del consejo genético, de protección de los derechos de las personas que se sometan a análisis genéticos y de los bancos de ADN humano en Andalucía.

En la legislación actualmente vigente se recogen de forma específica las características del proceso de consentimiento informado para la pruebas genéticas, la garantía de confidencialidad en las mismas (remitiendo en cualquier caso a la Ley estatal de protección de datos¹³⁴), etc.

Cabe destacar que regula la obligación de realizar los test genéticos en el seno de un proceso de asesoramiento específico; tras un proceso de información

exhaustivo, con una información completa sobre el test y sus resultados, así como el necesario acompañamiento posterior a la realización de éste y la información de las opciones clínicas disponibles en función de los posibles resultados.

Hace además una referencia específica a la necesaria objetividad de todo el proceso de asesoramiento y al suministro de la información de forma completa y detallada a justada a la comprensión del individuo.

JUSTIFICACION

Aunque la mutación en los genes BRCA tiene muy baja prevalencia en la población general se estima que en Estados Unidos más de 300.000 personas son portadores de mutación en los genes BRCA 1 y 2; ésta, les confiere un riesgo muy superior a la población general de padecer cáncer de mama y ovario⁹⁴.

En estas pacientes portadoras de riesgo genético, la cirugía de reducción de riesgos es la única que ha demostrado una reducción de la incidencia de cáncer de mama en los estudios realizados hasta el momento^{82,94,137-140}. Esta disminución de incidencia se estima en modelos matemáticos⁹⁴ en torno a un 90%, y en estudios descriptivos previos se refiere entre el 90-95%^{109,137-141}.

En cuanto a los beneficios en supervivencia por cáncer de mama o en supervivencia global, no se han demostrado hasta el momento en la cirugía de reducción de riesgos mamaria. Esto se debe al impacto en supervivencia del screening en mama (que permite, al menos teóricamente, el diagnóstico en estadios precoces mejorando la eficacia de los tratamientos⁹⁴, a la ausencia de estudios experimentales y al limitado número de estudios que incluyan como *endpoint* la supervivencia global⁸².

La cirugía de reducción de riesgos en mama presenta, además, limitaciones técnicas por la imposibilidad de exéresis completa de la glándula; por lo que no puede eliminar completamente el riesgo de cáncer. Así, incluso aunque la cirugía demuestre su eficacia, lo será sólo para una reducción del riesgo individual⁸².

Además, se trata de una medida irreversible con una morbilidad elevada por el impacto psicológico, en la imagen corporal, en la vida sexual y en las potenciales complicaciones derivadas de la técnica, por lo que ha de ser considerada cuidadosamente⁹⁴.

Dadas las peculiaridades de la cirugía de reducción de riesgos en mama, no es factible la realización de estudios aleatorizados que aporten la evidencia necesaria para sustentar la prevención primaria quirúrgica en mama en portadoras de mutación en línea germinal. Por ello, la evidencia científica que sustente la realización de ésta debe obtenerse a partir del análisis del conjunto de los estudios observacionales realizados⁸².

Se han publicado dos revisiones sistemáticas sobre las estrategias de prevención en portadoras de riesgo genético de cáncer de mama. La revisión realizada por Lostumbo⁸² en 2010 para la Cochrane Collaboration se centra en la cirugía de reducción de riesgos mamaria en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama familiar y esporádico, revisando la bibliografía entre 1966 y Junio de 2006; no se realizó estudio cuantitativo. La segunda, publicada por Bermejo¹⁴² en 2007, abarca todas las estrategias de prevención en portadoras de mutación en los genes BRCA 1 y 2, con un período temporal similar: 1966 y 2006. Tampoco en ésta se realizó análisis cuantitativo.

La práctica clínica en la prevención primaria en portadoras se realiza dentro de márgenes de incertidumbre mayores de lo habitual debido a varios factores, entre ellos a la limitación en la evidencia, la morbilidad que implica y los factores socioculturales asociados a la mastectomía.

Supone un cambio de paradigma en la cirugía, que realiza la exéresis de un órgano sano en base a la probabilidad de desarrollo de una patología. Genera una paradoja respecto al tratamiento quirúrgico actual en la patología maligna de la mama, dada la tendencia a la cirugía conservadora de mama, incluso en pacientes con tumores avanzados mediante la administración de tratamientos neoadyuvantes.

Es cierto que la ética no va a dar soluciones a problemas clínicos. Pero en este escenario clínico en el que se carece de evidencia científica concluyente y no se trata con pacientes, sino con portadores de un riesgo de desarrollo de la

enfermedad, la detección de los aspectos éticos reconocibles a lo largo del proceso y su puesta en valor en la toma de decisiones, implica un mejor manejo del proceso de consejo genético en general y de la adopción de medidas preventivas, especialmente en cuanto a cirugía de reducción de riesgos en mama, en particular^{143,144}.

Debido a las peculiaridades de la cirugía de reducción de riesgos, su morbilidad y potenciales complicaciones, así como las incertidumbres que subyacen a todo el proceso, para un adecuado manejo clínico y ético durante el procedimiento de consejo genético y especialmente para la valoración de las opciones preventivas, es fundamental establecer cuál debe ser la participación del cirujano en este procedimiento¹⁴⁵, en base a la evidencia científica disponible en los aspectos clínicos y en función de los aspectos éticos fundamentales.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La cirugía de reducción de riesgos mamaria tiene un impacto positivo en el pronóstico de las mujeres portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2 en línea germinal.

Desde el punto de vista ético pueden detectarse puntos críticos en el proceso de toma de decisiones en la cirugía de reducción de riesgos mamaria; la consideración de los mismos y la implicación precoz y continuada del cirujano de mama en el proceso de consejo genético puede mejorar la práctica clínica en la asistencia a las mujeres portadoras de riesgo genético.

OBJETIVOS:

Objetivo principal

Establecer el impacto de la cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras de mutación BRCA en línea germinal en la incidencia de cáncer de mama y en la supervivencia atribuible a cáncer de mama y supervivencia global.

Objetivos secundarios

Identificar los aspectos éticos implicados en el proceso de consejo genético, especialmente aquellos relacionados con prevención primaria en mama.

Precisar el papel del cirujano en el proceso de consejo genético y en la información a las pacientes sobre la cirugía de reducción de riesgos.

MATERIAL Y MÉTODO

1.- Tipo de estudio

Para determinar la evidencia disponible en la cirugía de reducción de riesgos mamaria se ha diseñado una estrategia de revisión sistemática de la bibliografía con análisis cualitativo y cuantitativo de los resultados de la misma (meta-análisis).

Para determinar los puntos críticos del proceso de Consejo Genético y el papel del Cirujano en éste, y junto a los resultados del meta-análisis, se ha diseñado una estrategia de revisión bibliográfica con análisis mediante método cualitativo centrado en los aspectos éticos de la cirugía de reducción de riesgos en portadores de mutación BRCA en línea germinal.

2.- Diseño del estudio

El estudio se desarrolla en dos fases diferenciadas

Fase I: Revisión sistemática de la bibliografía relativa a resultados de la Cirugía de Reducción de Riesgos Mamaria

Fase II: Revisión sistemática de la bibliografía relativa a aspectos éticos del Consejo Genético en la Cirugía de Reducción de Riesgos mamaria

3.- Revisión sistemática de la bibliografía relativa a resultados de la Cirugía de Reducción de Riesgos

El objeto de la revisión es el de establecer el impacto en supervivencia y en la reducción de incidencia de cáncer de mama de la cirugía de reducción de riesgos mamaria en pacientes portadoras de mutación BRCA en línea germinal.

Al mismo tiempo se han recogido los datos relativos a la morbilidad de los procedimientos y costes, que son necesarios para dar respuesta a los objetivos secundarios de este trabajo.

3.1.- Búsqueda bibliográfica

3.1.1.- Fuentes

La búsqueda bibliográfica se realiza por dos revisores independientes en la bases de datos y metabuscadors:

Clinical Evidence

Cochrane Library

Database of Abstracts of Reviews of Effects. (DARE)

EMBASE

PubMed

Trip Database

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (DUETs)

Para limitar el sesgo de publicación se incluyen estudios no publicados *abstract* de comunicaciones a congresos internacionales indexados en las bases de datos y se realiza la búsqueda de literatura gris en las bases de datos:

TESEO

Theses & Dissertations Catalog

Se estableció también una búsqueda de referencias cruzadas entre los artículos seleccionados a fin de evitar la pérdida de estudios relevantes no indexados en base a las *key-words* establecidas para las búsquedas bibliográficas.

3.1.2.- Límites

Los límites comunes establecidos para la búsqueda en todas las fuentes fueron:

1. Límite temporal, período: 01/01/2005-15/04/2014.
2. Estudios en humanos.
3. Idiomas: Inglés, francés, castellano e italiano.

3.1.3.- Términos de búsqueda

Los términos de la búsqueda en las diferentes fuentes se han obtenido en base a las *key-words* de los estudios contemplados en el proyecto y adaptados a las peculiaridades de los buscadores de las diferentes bases de datos / metabuscadore.

Las *key-words* seleccionadas:

BRCA, breast cancer, surgery, mastectomy, risk-reducing surgery/mastectomy, preventive/prophylactic surgery, skin-sparing mastectomy, prophylactic mastectomy.

Se han incluido variaciones en los términos de búsqueda en base a las características de los buscadores en cada una de las fuentes consultadas.

3.2- Selección de referencias bibliográficas

3.2.1.- Valoración inicial

En las búsquedas en todas las fuentes se ha realizado una primera selección de los artículos en función de su pertinencia, es decir, se han seleccionado aquellos artículos en los que figura específicamente en el título y/o *abstract*:

1. La inclusión en el estudio de pacientes con alto riesgo de cáncer hereditario-familiar y/o portadoras de mutación en línea germinal. (BRCA)
2. Intervención quirúrgica: cirugía de reducción de riesgos mamaria.

3.2.2.- Criterios de inclusión

Tras una valoración inicial de los artículos pertinentes a la búsqueda, y para seleccionar los estudios susceptibles de análisis se establecen los siguientes criterios:

1. Estudios prospectivos/retrospectivos en pacientes.
2. Estudios con pacientes portadoras de mutación BRCA: Se aceptan tanto estudios realizados exclusivamente con portadoras como aquellos realizados en pacientes con riesgo incrementado de cáncer en los que se haya incluido el subgrupo de pacientes portadores de BRCA con datos diferenciables para las variables principales de nuestro protocolo de recogida de datos.
3. No se establecen límites en el diseño de los trabajos incluidos, se aceptan: Ensayos clínicos, series de casos, cohortes, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
4. Intervención quirúrgica: Cirugía de reducción de riesgos mamaria en cualquiera de sus variantes técnicas.

5. Estudios en portadoras sanas y/o en portadoras con diagnóstico de cáncer de mama y cirugía de reducción de riesgos contralateral.

3.2.3.- Criterios de exclusión:

1. Estudios sobre modelos de predicción, encuestas de satisfacción o de intención de tratamiento que no incluyan los datos clínicos.
2. Estudios que no incluyan el impacto clínico de la intervención, como son los centrados en factores predictivos de elección y/o limitados a calidad de vida/secuelas o costes.
3. Estudios centrados en tendencias o variaciones técnicas.
4. Estudios que no incluyan seguimiento clínico.
5. Estudios en pacientes con riesgo familiar sin definición concreta de condición de portador de mutación o con datos no individualizables para portadoras de mutación en las variables principales del protocolo de búsqueda de nuestro estudio.

3.2.4.- Análisis de calidad

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos seleccionados se ha realizado por dos revisores independientes, inicialmente en base a las recomendaciones de la Critical Appraisal Skills Programme (CASP) para estudios de casos-controles¹⁴⁶, cohortes¹⁴⁷ y revisiones sistemáticas¹⁴⁸. Esta primera valoración se emplea como filtro inicial, desechando continuar el análisis de aquellos trabajos que no se consideren metodológicamente aceptables.

Se emplea para la valoración de la calidad de los artículos seleccionados en el proceso anterior, los *check-list* de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹⁴⁹ para estudios de casos y controles, cohortes y revisiones sistemáticas.

Dada la naturaleza de los trabajos incluidos en el estudio, se emplea además el *check-list* propuesto por Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)¹⁵⁰, que permite la evaluación de calidad de los estudios observacionales no comparativos como los estudios de series de casos.

En todos los casos se realiza un análisis por dos revisores, resolviendo las discrepancias con la consulta a un tercer revisor.

Se recogen los artículos posibles y descartados en cada fase del estudio en un diagrama de flujo para su adecuada exposición,

Determinación del nivel de significación aplicable a cada uno de los artículos seleccionados en base a la escala del SIGN¹⁵¹ (establecimiento del nivel de evidencia de cada uno de los artículos seleccionados).

3.3.- Metaanálisis cuantitativo

3.3.1.- Grupos de pacientes

El análisis de datos contempla dos grupos de pacientes:

1. Portadoras de mutación sanas (sin diagnóstico preoperatorio de cáncer de mama)
2. Portadoras de mutación con diagnóstico previo de cáncer de mama.

Se han incluido tanto portadoras sanas de mutación, como portadoras que han desarrollado cáncer para eliminar sesgos de selección.

Sin embargo se ha establecido un protocolo de recogida diferenciado en base al diferente pronóstico y supervivencia determinado por el cáncer de mama ya diagnosticado; y por tanto no aplicable exclusivamente a las intervenciones de reducción de riesgos realizadas o no, lo que podría introducir sesgos al valorar el impacto en supervivencia de las intervenciones de reducción de riesgos.

Además las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (portadoras no sanas) han recibido en algunos casos tratamientos sistémicos y locales que condicionan un perfil de complicaciones y evolución clínica que hace que ambos grupos no sean comparables.

3.3.2.- Variables

3.3.2.1.- Variables principales

1. Cirugía de reducción de riesgos mamaria.
2. Incidencia de nuevos casos de cáncer de mama: casos diagnosticados de cáncer de mama tras la realización de la cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras intervenidas, o detectados durante el seguimiento en las portadoras no intervenidas.
3. Mortalidad atribuible a cáncer de mama (mortalidad específica por cáncer de mama).
4. Mortalidad global (incluyendo mortalidad específica por cáncer de mama, por cáncer en cualquier localización o por cualquier otra causa).

3.3.2.2.- Variables secundarias

1. Morbilidad
2. Hallazgos anatomopatológicos en piezas de cirugía de reducción de riesgos mamaria: hallazgos de lesiones malignas infiltrantes o *in situ* en el estudio histopatológico de las piezas de cirugía.
3. Costes

3.3.2.3.- Protocolo de recogida de datos

1. Las cuatro variables principales se han desglosado y categorizado para su análisis en función de:

1.1. El principal factor de confusión descrito en la bibliografía en cuanto a la mortalidad, con influencia conocida en la incidencia de cáncer de mama, que es la realización o no de cirugías de reducción de riesgos ginecológica.

1.2. Los diferentes riesgos que confiere cada una de las mutaciones para el desarrollo de cáncer: BRCA 1 y 2.

El tipo de intervención quirúrgica, que puede actuar como factor modificador a la exposición (cirugía de reducción de riesgos) se recoge en las variables operativas.

2. De las tres variables secundarias la morbilidad se ha valorado exclusivamente en su vertiente objetivable, cuantificable y medible (no se incluyen los aspectos psicológicos por la dificultad en su valoración objetiva y la imposibilidad de homogeneizar los criterios de medida). Para facilitar su análisis en relación a los objetivos secundarios del estudio se ha desglosado en:

2.1. Complicaciones inmediatas de la cirugía (en los 30 primeros días)

2.2. Complicaciones tardías (a partir de los 30 días de la intervención).

2.3. Complicaciones tardías específicas en relación con la reconstrucción mamaria.

2.4. Número de intervenciones no programadas.

El protocolo de recogida de datos de cada estudio incluido para el análisis cuantitativo en cada uno de los subgrupos se detalla a continuación.

1. PORTADORAS SANAS:

1.1.Variable principal:

1.1.1. Cirugía de reducción de riesgos:

1.1.1.1. Número total de pacientes con cirugía de reducción de riesgos mamaria (CRRM).

1.1.1.2. Número total de pacientes con cirugía de reducción de riesgos ginecológica (CRRG).

1.1.1.3. Número de pacientes con CRRM sin cirugía de reducción de riesgos ginecológica (CRRG).

1.1.1.4. Número de pacientes con CRRM y CRRG (antes, en el mismo momento o posterior).

1.1.1.5. Número total de pacientes sin CRRM.

1.1.1.6. Número de pacientes sin CRRM con CRRG.

1.1.1.7. Número de pacientes sin intervenciones quirúrgicas preventivas.

1.1.2. Incidencia de cáncer de mama: número de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tras la cirugía de reducción de riesgos mamaria en el grupo de pacientes intervenidas, o durante el seguimiento en pacientes no intervenidas.

1.1.2.1. Número de casos de cáncer de mama en pacientes con CRRM (total)

1.1.2.2. Número de casos de cáncer de mama en pacientes con CRRG (total).

1.1.2.3. Número de casos de cáncer de mama en pacientes con CRRM sin CRRG.

1.1.2.4. Número de casos de cáncer de mama en pacientes con CRRM con CRRG

1.1.2.5. Número de casos de cáncer de mama en pacientes sin CRRM (total)

1.1.2.6. Número de casos de cáncer de mama en pacientes sin CRRM con CRRG.

1.1.2.7. Número de casos de cáncer de mama en pacientes no intervenidas.

1.1.2.8. Estudios de casos y controles o de cohortes:

1.1.2.8.1. Odds ratio

1.1.2.8.2. Intervalo de confianza 95%

1.1.2.8.3. Hazard ratio

1.1.2.8.4. Intervalo de confianza 95%

1.1.3. Mortalidad por cáncer de mama: Expresado en número de fallecimientos atribuibles a cáncer de mama durante el seguimiento clínico.

1.1.3.1. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes con CRRM (total)

1.1.3.2. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes con CRRG (total)

1.1.3.3. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes con CRRM sin CRRG.

1.1.3.4. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes con CRRM con CRRG

1.1.3.5. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes sin CRRM (total)

1.1.3.6. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes sin CRRM con CRRG.

1.1.3.7. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes no intervenidas.

1.1.3.8. Estudios de casos y controles o de cohortes:

1.1.3.8.1. Odds ratio

1.1.3.8.2. Intervalo de confianza 95%

1.1.3.8.3. Hazard ratio

1.1.3.8.4. Intervalo de confianza 95%

1.1.4. Mortalidad total: Expresado en número de fallecimientos por cualquier causa durante el seguimiento clínico.

1.1.4.1. Número de fallecimientos en pacientes con CRRM (total)

1.1.4.2. Número de fallecimientos en pacientes con CRRG (total)

1.1.4.3. Número de fallecimientos en pacientes con CRRM sin CRRG.

1.1.4.4. Número de fallecimientos en pacientes con CRRM con CRRG

1.1.4.5. Número de fallecimientos en pacientes sin CRRM (total)

1.1.4.6. Número de fallecimientos en pacientes sin CRRM con CRRG.

1.1.4.7. Número de fallecimientos en pacientes no intervenidas.

1.1.4.8. Estudios de casos y controles o de cohortes:

1.1.4.8.1. Odds ratio

1.1.4.8.2. Intervalo de confianza 95%

1.1.4.8.3. Hazard ratio

1.1.4.8.4. Intervalo de confianza 95%

1.2. Variables secundarias:

1.2.1. Morbilidad:

1.2.1.1. Número total de cirugías de reducción de riesgos mamaria:

1.2.1.2. Complicaciones precoces (en los primeros 30-45 días)

1.2.1.2.1. Sangrado / hematoma

1.2.1.2.2. Infección

1.2.1.2.3. Necrosis

1.2.1.2.4. Otras

1.2.1.3. Complicaciones tardías (después de los primeros 30-45 días):

1.2.1.3.1. Infección

1.2.1.3.2. Necrosis

1.2.1.3.3. Complicaciones con la reconstrucción

1.2.1.3.4. Otras

1.2.1.4. Necesidad de cirugías no esperadas: expresado en número de intervenciones no previstas inicialmente, y contemplando que es posible más de una cirugía por paciente.

1.2.2. Hallazgos anatomopatológicos relevantes en piezas de cirugía de reducción de riesgos mamaria (lesiones malignas: CDI, CDIS, CLI, CLIS)

1.2.2.1. BRCA1

1.2.2.2. BRCA2

1.2.2.3. Total

1.2.3. Costes: Expresados en euros del proceso quirúrgico completo (mastectomía bilateral profiláctica, incluyendo todos los ítems de equipo, personal, etc.)

1.3. Variables operativas:

1.3.1. Número total de pacientes del estudio

1.3.2. Número total de portadoras de mutación BRCA en línea germinal:

1.3.2.1. Total

1.3.2.2. BRCA1

1.3.2.3. BRCA2

1.3.2.4. BRCA 1 y 2

1.3.3. Edad en años de la cirugía de reducción de riesgos mamaria:

1.3.3.1. BRCA1:

1.3.3.1.1. Media

1.3.3.1.2. Mediana

1.3.3.1.3. Rango

1.3.3.2. BRCA2:

1.3.3.2.1. Media

1.3.3.2.2. Mediana

1.3.3.2.3. Rango

1.3.3.3. Total de pacientes portadoras:

1.3.3.3.1. Media

1.3.3.3.2. Mediana

1.3.3.3.3. Rango

1.3.4. *Edad en años de la cirugía de reducción de riesgos ginecológica:*

1.3.4.1. BRCA1:

1.3.4.1.1. Media

1.3.4.1.2. Mediana

1.3.4.1.3. Rango

1.3.4.2. BRCA2:

1.3.4.2.1. Media

1.3.4.2.2. Mediana

1.3.4.2.3. Rango

1.3.4.3. Total de pacientes portadoras:

1.3.4.3.1. Media

1.3.4.3.2. Mediana

1.3.4.3.3. Rango

1.3.5. Seguimiento expresado en meses

1.3.6. Seguimiento expresado en PYO (personas por año de seguimiento).

1.3.7. Pérdidas durante el seguimiento: expresado en número de pacientes.

1.3.8. Técnica quirúrgica:

1.3.8.1. Mastectomía simple.

1.3.8.2. Mastectomía ahorradora de piel.

1.3.8.3. Mastectomía ahorradora de piel y pezón.

1.3.8.4. Otras.

1.3.9. Reconstrucción mamaria:

1.3.9.1. Número de pacientes reconstruidas.

1.3.9.2. Técnica de reconstrucción:

1.3.9.2.1. Prótesis.

1.3.9.2.2. Autóloga

1.3.9.2.3. No definida

1.3.10. Número de pacientes sin reconstrucción.

2. PORTADORAS CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE CÁNCER DE MAMA:

2.1.Variable principal:

2.1.1. Cirugía de reducción de riesgos.

2.1.1.1. Número total de pacientes con CRRM.

2.1.1.2. Número total de pacientes con CRRG.

2.1.1.3. Número de pacientes con CRRM sin cirugía de reducción de riesgos ginecológica (CRRG).

2.1.1.4. Número de pacientes con CRRM y CRRG (antes, en el mismo momento o posterior).

2.1.1.5. Número total de pacientes sin CRRM.

2.1.1.6. Número de pacientes sin CRRM con CRRG.

2.1.1.7. Número de pacientes sin intervenciones quirúrgicas preventivas.

2.1.2. Incidencia de cáncer de mama: número de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tras la cirugía de reducción de riesgos mamaria en el grupo de pacientes intervenidas, o durante el seguimiento en pacientes no intervenidas.

2.1.2.1. Número de casos de cáncer de mama en pacientes con CRRM (total)

2.1.2.1.1. Número de casos de cáncer de mama en mama contralateral en pacientes con CRRM.

- 2.1.2.1.2. Número de casos de cáncer de mama en mama ipsilateral en pacientes con CRRM.
- 2.1.2.2. Número de casos de cáncer de mama en pacientes con CRRG (total)
- 2.1.2.3. Número de casos de cáncer de mama en pacientes con CRRM sin CRRG.
- 2.1.2.4. Número de casos de cáncer de mama en pacientes con CRRM con CRRG
- 2.1.2.5. Número de casos de cáncer de mama en pacientes sin CRRM (total)
 - 2.1.2.5.1. Número de casos de cáncer de mama en mama contralateral en pacientes sin CRRM.
 - 2.1.2.5.2. Número de casos de cáncer de mama en mama ipsilateral en pacientes sin CRRM.
- 2.1.2.6. Número de casos de cáncer de mama en pacientes sin CRRM con CRRG.
- 2.1.2.7. Número de casos de cáncer de mama en pacientes no intervenidas.
- 2.1.2.8. Estudios de casos y controles o de cohortes:
 - 2.1.2.8.1. Odds ratio
 - 2.1.2.8.2. Intervalo de confianza 95%
 - 2.1.2.8.3. Hazard ratio
 - 2.1.2.8.4. Intervalo de confianza 95%

2.1.3. Meses transcurridos al diagnóstico del nuevo cáncer de mama
(tras la cirugía en pacientes intervenidas)

2.1.4. Meses transcurridos al diagnóstico del nuevo cáncer de mama
durante el seguimiento en pacientes no intervenidas.

2.1.5. Mortalidad por cáncer de mama: Expresado en número de fallecimientos atribuibles a cáncer de mama durante el seguimiento clínico.

2.1.5.1. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes con CRRM (total)

2.1.5.2. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes con CRRG (total)

2.1.5.3. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes con CRRM sin CRRG.

2.1.5.4. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes con CRRM con CRRG

2.1.5.5. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes sin CRRM (total)

2.1.5.6. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes sin CRRM con CRRG.

2.1.5.7. Número de fallecimientos por cáncer de mama en pacientes no intervenidas.

2.1.5.8. Estudios de casos y controles o de cohortes:

2.1.5.8.1. Odds ratio

2.1.5.8.2. Intervalo de confianza 95%

2.1.5.8.3. Hazard ratio

2.1.5.8.4. Intervalo de confianza 95%

2.1.6. Mortalidad total: Expresado en número de fallecimientos por cualquier causa durante el seguimiento clínico.

2.1.6.1. Número de fallecimientos en pacientes con CRRM (total)

2.1.6.2. Número de fallecimientos en pacientes con CRRG (total)

2.1.6.3. Número de fallecimientos en pacientes con CRRM sin CRRG.

2.1.6.4. Número de fallecimientos en pacientes con CRRM con CRRG

2.1.6.5. Número de fallecimientos en pacientes sin CRRM (total)

2.1.6.6. Número de fallecimientos en pacientes sin CRRM con CRRG.

2.1.6.7. Número de fallecimientos en pacientes no intervenidas.

2.1.6.8. Estudios de casos y controles o de cohortes:

2.1.6.8.1. Odds ratio

2.1.6.8.2. Intervalo de confianza 95%

2.1.6.8.3. Hazard ratio

2.1.6.8.4. Intervalo de confianza 95%

2.2. Variables secundarias:

2.2.1. Morbilidad:

2.2.1.1. Número total de cirugías de reducción de riesgos mamaria:

2.2.1.2. Complicaciones precoces (en los primeros 30-45 días)

2.2.1.2.1. Sangrado / hematoma

2.2.1.2.2. Infección

2.2.1.2.3. Necrosis

2.2.1.2.4. Otras

2.2.1.3. Complicaciones tardías (después de los primeros 30-45 días):

2.2.1.3.1. Infección

2.2.1.3.2. Necrosis

2.2.1.3.3. Complicaciones con la reconstrucción

2.2.1.3.4. Otras

2.2.1.4. Necesidad de cirugías no esperadas: expresado en número de intervenciones no previstas inicialmente, y contemplando que es posible más de una cirugía por paciente.

2.2.2. Hallazgos anatomopatológicos relevantes en piezas de cirugía de reducción de riesgos mamaria (lesiones malignas: CDI, CDIS, CLI, CLIS)

2.2.2.1. BRCA1

2.2.2.2. BRCA2

2.2.2.3. No definida mutación

2.2.3. Costes: Expresados en euros del proceso quirúrgico completo (mastectomía bilateral profiláctica, incluyendo todos los ítems de equipo, personal, etc.)

2.3. Variables operativas:

2.3.1. *Número total de pacientes del estudio*

2.3.2. *Número total de portadoras de mutación BRCA en línea germinal:*

2.3.2.1. Total

2.3.2.2. BRCA1

2.3.2.3. BRCA2

2.3.2.4. BRCA 1 y 2

2.3.3. *Estadio del cáncer de mama previo:*

2.3.3.1. Estadio 0 (Tis)

2.3.3.2. Estadio I

2.3.3.3. Estadio IIa

2.3.3.4. Estadio IIb

2.3.3.5. Estadio III

2.3.3.6. Estadio IV

2.3.4. *Tratamiento previo para el cáncer de mama:*

2.3.4.1. Cirugía:

2.3.4.1.1. Cirugía conservadora de mama (tumorectomías, tumorectomías ampliadas, cuadrantectomías, etc.)

2.3.4.1.2. Cirugía radical de mama (mastectomía simple, mastectomía ahorradora de piel, mastectomía radical modificada, etc.)

2.3.4.2. Radioterapia: expresado en número de pacientes con radioterapia adyuvante.

2.3.4.3. Quimioterapia: expresado en número de pacientes con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

2.3.4.4. Hormonoterapia.

2.3.5. *Edad en años de la cirugía de reducción de riesgos mamaria:*

2.3.5.1. BRCA1:

2.3.5.1.1. Media

2.3.5.1.2. Mediana

2.3.5.1.3. Rango

2.3.5.2. BRCA2:

2.3.5.2.1. Media

2.3.5.2.2. Mediana

2.3.5.2.3. Rango

2.3.5.3. Total de pacientes portadoras:

2.3.5.3.1. Media

2.3.5.3.2. Mediana

2.3.5.3.3. Rango

2.3.6. *Edad en años de la cirugía de reducción de riesgos ginecológica:*

2.3.6.1. BRCA1:

2.3.6.1.1. Media

2.3.6.1.2. Mediana

2.3.6.1.3. Rango

2.3.6.2. BRCA2:

2.3.6.2.1. Media

2.3.6.2.2. Mediana

2.3.6.2.3. Rango

2.3.6.3. Total de pacientes portadoras:

2.3.6.3.1. Media

2.3.6.3.2. Mediana

2.3.6.3.3. Rango

2.3.7. *Tiempo de seguimiento expresado en meses*

2.3.8. *Seguimiento expresado en PYO (personas por año de seguimiento).*

2.3.9. *Pérdidas durante el seguimiento*

2.3.10. *Técnica quirúrgica:*

2.3.10.1. Mastectomía simple.

2.3.10.2. Mastectomía ahorradora de piel.

2.3.10.3. Mastectomía ahorradora de piel y pezón.

2.3.10.4. Otras.

2.3.11. Reconstrucción mamaria:

2.3.11.1. Número de pacientes reconstruidas.

2.3.11.2. Técnica de reconstrucción:

2.3.11.2.1. Prótesis.

2.3.11.2.2. Autóloga

2.3.11.2.3. No definida

2.3.12. Número de pacientes sin reconstrucción.

3.3.3.- Método estadístico

En el análisis estadístico de los datos se emplea para la valoración de la heterogeneidad la prueba Q de Dersimonian y Laird's y estadísticos de heterogeneidad, complementada con la representación en el gráfico de Galbraith.

En la combinación de resultados se emplea el modelo de efectos fijos y aleatorios en todos los casos, complementando el análisis con la representación gráfica de meta-análisis y meta-análisis acumulado en los casos en que procede su realización.

Para evaluar el posible sesgo de publicación se emplea la Prueba de Begg complementada con su representación gráfica *funnel plot* (gráfico en embudo) y la Prueba de Egger con su gráfico correspondiente.

Se realiza un análisis de sensibilidad y su representación gráfica (gráfico de influencias)

Para el análisis estadístico se emplea el software específico para análisis epidemiológico de datos tabulados Epidat 3.1

4.- Revisión sistemática de la bibliografía relativa a aspectos éticos del Consejo Genético en la Cirugía de Reducción de Riesgos mamaria

Se ha diseñado un método cualitativo centrado en los aspectos éticos de la cirugía de reducción de riesgos en portadores de mutación BRCA en línea germinal.

4.1.- Búsqueda bibliográfica

4.1.1.- Fuentes

Cochrane Library

EMBASE

Google scholar

PubMed / Medline

4.1.2.- Límites

Los límites comunes establecidos para la búsqueda en todas las fuentes fueron:

1. Estudios en humanos.
2. Idiomas: Inglés, francés, castellano e italiano.
3. Límites temporales: no se establecieron *a priori* límites temporales por la limitación en la bibliografía disponible. En las búsquedas en que fueron aplicados se estableció el límite en: publicación en los últimos 10 años.

4.1.3.- Términos de búsqueda

Los términos de la búsqueda en las diferentes fuentes se han obtenido en base a las *key-words* de los estudios contemplados en el proyecto y adaptados a las peculiaridades de los buscadores de las diferentes bases de datos / metabuscadores.

Las *key-words* seleccionadas fueron:

Ethical, ethic, ethics, ethical issues, breast surgery, surgery, risk-reducing, preventive mastectomy, prophylactic mastectomy, prophylactic surgery, mastectomy.

4.1.4.- Selección de referencias

La selección de las referencias se ha realizado por su pertinencia mediante la lectura de título y *abstract*.

Dada la limitación de la bibliografía disponible se han seleccionado para su análisis crítico todos los trabajos cuyo objeto fuera el análisis ético de las medidas de prevención primaria (cirugía de reducción de riesgos) en portadoras de mutación en los genes BRCA.

4.2.- Metodología de análisis

En base a la revisión bibliográfica realizada y con el empleo de metodología cualitativa deliberativa no experimental; se realiza un análisis del proceso de consejo genético desde el punto de vista ético, centrada en los aspectos relacionados con la prevención primaria: cirugía de reducción de riesgos mamaria y ginecológica.

Se realiza un análisis deductivo de los aspectos éticos relacionados con la información durante el proceso de consejo genético y un análisis deductivo de

los puntos críticos de las estrategias de prevención en portadoras de mutación deletérea en los genes BRCA 1 y 2.

Por último se hace un análisis principialista respecto a la cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras, y un análisis deductivo y deliberativo del proceso de información y toma de decisiones en la prevención primaria del cáncer de mama.

Exposición de los aspectos éticos destacables y de las evidencias disponibles en las diferentes fases del mismo, identificación y análisis de los puntos críticos y elementos que deben ponerse en consideración para el proceso de toma de decisiones con la identificación de las consecuencias derivadas de los diferentes cursos de acción posibles.

En base a los resultados cuantitativos y a los puntos críticos identificados en el proceso de toma de decisiones en las medidas de prevención primaria y secundaria, señalar el papel del especialista quirúrgico a lo largo del proceso.

RESULTADOS

1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

1.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA

La búsqueda se ha realizado por dos revisores independientes empleando la misma estrategia de búsqueda descrita en la Metodología.

Los límites comunes establecidos para la búsqueda en todas las bases de datos:

- ✓ Período: 01/01/2005-15/04/2014.
- ✓ Estudios en humanos.
- ✓ Idiomas: Inglés, francés, castellano e italiano.

1. Búsqueda en bases de datos de literatura gris:

1.1. TESEO

1.1.1. Términos de búsqueda: BRCA AND RISK-REDUCING SURGERY OR MASTECTOMY OR PREVENTIVE SURGERY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 44 / Elegibles: 0 (Ningún trabajo respecto a cirugía de reducción de riesgos).

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 44 / Elegibles: 0 (Ningún trabajo respecto a cirugía de reducción de riesgos).

1.2. Theses & Dissertation Catalog

1.2.1. Términos de búsqueda en los campos Title/Abstract: BRCA AND MASTECTOMY OR RISK REDUCING SURGERY OR PROPHYLACTIC SURGERY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 2 / Elegibles: 0 (Ningún trabajo respecto a cirugía de reducción de riesgos)

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 2 / Elegibles: 0 (Ningún trabajo respecto a cirugía de reducción de riesgos).

2. Bases de datos:

2.1. Clinical Evidence

2.1.1. Término de búsqueda: PROPHYLACTIC MASTECTOMY

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 1 / Elegibles: 0 (Estudio de tratamiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadios precoces).

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 1 / Elegibles: 0 (Estudio de tratamiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadios precoces)

2.1.2. Término de búsqueda: SKIN SPARING MASTECTOMY

Resultados de la búsqueda: 0.

2.1.3. Término de búsqueda: BRCA.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 3 / Elegibles: 0 (Estudios de incidencia y frecuencia de mutación)

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 3 / Elegibles: 0 (Estudios de incidencia y frecuencia de mutación)

2.1.4. Término de búsqueda: BREAST CANCER AND PREVENTIVE SURGERY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 6 / Elegibles: 0 (Ninguno de cirugía de reducción de riesgos en portadoras).

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 6 / Elegibles: 0 (Solo 3 referidos a mama y no cumplen criterios)

2.2. Cochrane Library:

2.2.1. Términos de búsqueda: PROPHYLACTIC / PROFILAXIS / PREVENTIVE, SURGERY / SURGERIES / MASTECTOMY / MASTECTOMIES AND BREAST CANCER OR BRCA.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 12 / Elegibles: 0

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 12 / Elegibles: 0

2.3. Database of Abstracts of Reviews of Effects. (DARE): no aplica los límites generales pues el tipo de buscador no lo permite. Los límites aplicados se detallan en cada apartado.

2.3.1. BRCA and surgery, limitado a título:

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 1 / Elegibles: 1.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 1 / Elegibles: 1.

2.3.2. Risk reducing and BRCA, limitado a título: 0

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 0 / Elegibles: 0.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 0 / Elegibles 0.

2.3.3. Mastectomy and BRCA, limitado a título:

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 1 / Elegibles: 1.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 1 / Elegibles: 1.

2.3.4. Prophylactic and BRCA, limitado a título:

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 2 / Elegibles: 1.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 2 / Elegibles: 1.

2.4. EMBASE:

2.4.1. Términos de búsqueda: PROPHYLACTIC SURGERY AND BRCA.

Resultados de la búsqueda: 361.

2.4.1.1. Aplicando límites: Disease “familial cancer”;

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 24 / Elegibles: 4.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 24 / Elegibles: 3

2.4.1.2. Aplicando límites: Disease “breast cancer”, “breast carcinoma”, “carcinoma”, Subheading “surgery”, “prevention”;

Revisor X: Resultados de la búsqueda 125 / Elegibles 27.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda 125 / Elegibles 25.

2.4.2. Términos de búsqueda: BILATERAL MASTECTOMY AND BRCA. Resultados de la búsqueda: 198.

2.4.2.1. Aplicando límites: Subheading “surgery”, “prevention”;

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 71 / Elegibles: 11.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 71 / Elegibles: 12.

2.5. PubMed / MEDLINE:

2.5.1. Términos de búsqueda: BRCA AND MASTECTOMY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 108 / Elegibles: 10

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 108 / Elegibles: 10.

2.5.2. Términos de búsqueda: BRCA AND PREVENTIVE SURGERY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 6 / Elegibles: 2

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 6 / Elegibles: 2

2.5.3. Términos de búsqueda: BRCA AND PROPHYLACTIC SURGERY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 78 / Elegibles: 12.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 78 / Elegibles: 13.

2.5.4. Términos de búsqueda: BRCA AND SURGERY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 148 / Elegibles: 35.

Resultados de la búsqueda: 148 / Elegibles: 35

2.5.5. Términos de búsqueda: PROPHYLACTIC BILATERAL MASTECTOMY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 130 / Elegibles: 16.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 130/ Elegibles: 14.

2.5.6. Términos de búsqueda: BILATERAL RISK REDUCING MASTECTOMY.

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 48 / Elegibles: 7.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 48 / Elegibles: 8.

2.6. UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (DUETs):

2.6.1. Términos de búsqueda: Breast cancer (sin límites):

Revisor X: Resultados de la búsqueda: 38 / Elegibles: 0.

Revisor Y: Resultados de la búsqueda: 38 / Elegibles: 0.

2.7. Trip Database:

Advanced Search, límites 2005-2014.

2.7.1. Términos de búsqueda: BRCA AND MASTECTOMY.

Resultados de la búsqueda: 23 / Elegibles: 13. (Cinco estudios de intención o modelos de predicción)

Resultados de la búsqueda: 23 / Elegibles: 13.

2.7.2. Términos de búsqueda: BRCA AND PROPHYLACTIC SURGERY.

Resultados de la búsqueda: 7 / Elegibles: 3. (Un estudio de cirugía profiláctica exclusivamente ginecológica).

Resultados de la búsqueda: 7 / Elegibles: 3.

Tras la realización de las dos búsquedas independientes se combinaron todos los resultados de ambos revisores, los resultados se resumen en la tabla 15.

BASES DE DATOS		Artículos seleccionados respecto al total		Combinación y solución de duplicidades	TOTAL			
		Revisor X	Revisor Y					
LITERATURA	TESEO	0/44	84/878	36				
		0/44						
GRIS	Theses & Dissertation	0/2						
	Catalog	0/2						
Clinical Evidence		0/10						
		0/10						
Cochrane Library		0/12						
		0/12						
DARE		3/4				83/878	35	37
		3/4						
EMBASE		42/220						
		40/220						
PubMed		92/518						
		92/518						
Trip database		16/30						
		16/30						
DUETs		0/38						
		0/38						

Tabla 15. Resumen estrategia de búsqueda y combinación de los resultados

Los 37 estudios se obtuvieron a texto completo para su valoración. Los artículos fueron obtenidos a través de los fondos de la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía y por gentileza de los Laboratorios GSK.

Tras esta valoración de los estudios y en base a los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el diseño de la búsqueda se eliminaron 24 artículos. Quedan finalmente para su análisis cualitativo 13 trabajos.

El proceso de selección se recoge de forma gráfica en el diagrama de flujo identificado como figura 7.

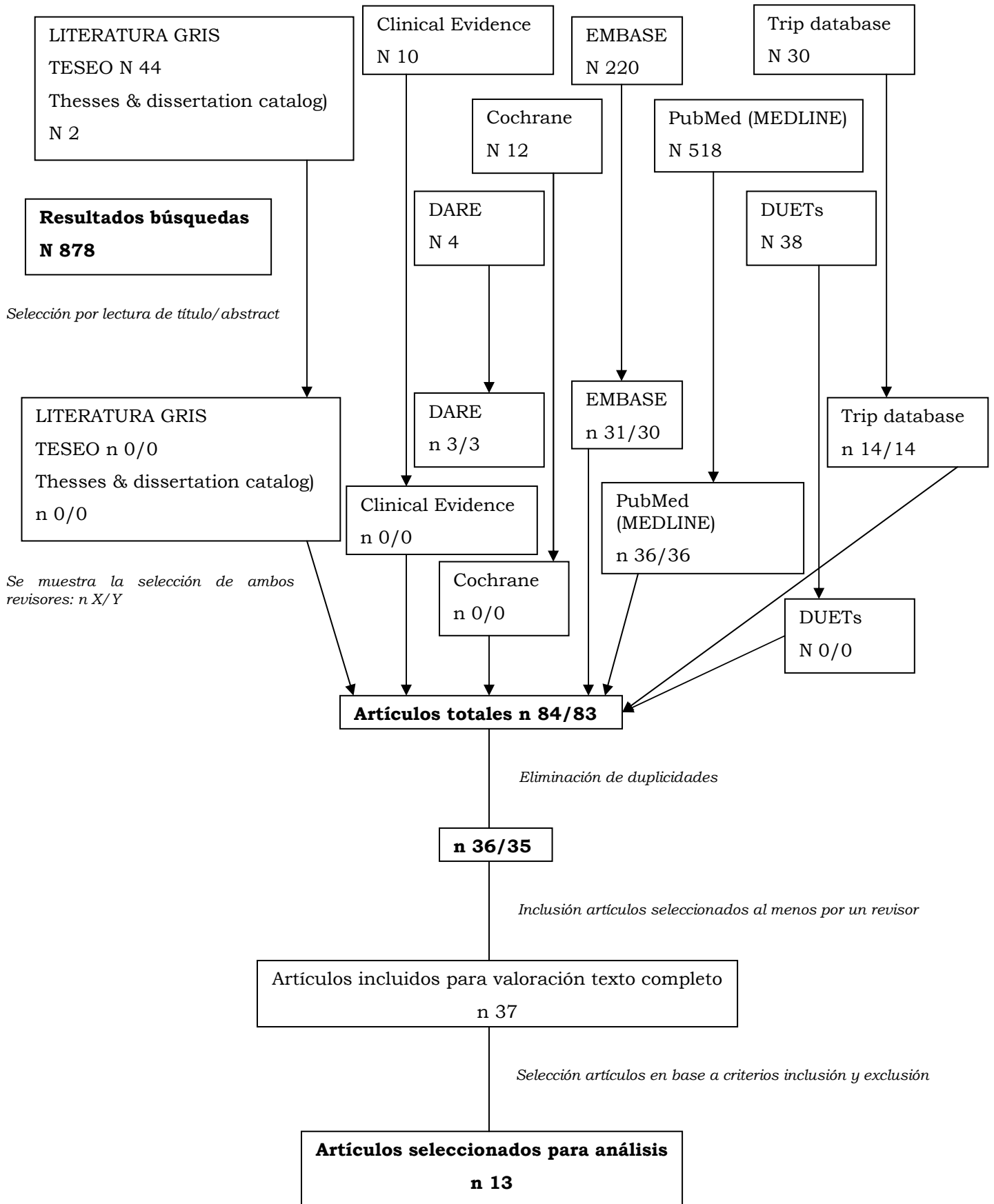


Figura 7. Diagrama de flujo revisión bibliográfica

1.2 ARTÍCULOS EXCLUIDOS

Los 24 artículos excluidos de su análisis y los motivos de la exclusión se detallan a continuación.

1. Antill Y, 2006¹⁵². Estudio en pacientes con riesgo familiar, no incluido porque los datos de las pacientes portadoras de mutación en línea germinal no pueden identificarse individualmente. Estudio de intención de cirugía.
2. Bermejo-Pérez 2007¹⁴². Revisión sistemática de la bibliografía sobre efectividad de las medidas de prevención en portadoras BRCA. Se excluye porque los estudios incluidos en la revisión sistemática no cumplen los criterios de inclusión de nuestro estudio y por imposibilidad de obtener los datos independientes de cada uno de los estudios.
3. Carroll PA, 2011¹⁵³. Estudio de casos-controles comparando características de cáncer de mama en pacientes BRCA positivas respecto a cáncer esporádico y manejo quirúrgico en portadoras.
4. Friebel TM 2007¹⁵⁴. Estudio de motivos de elección de estrategia preventiva en portadoras, estudio de intención de elección o no de intervención que carece de datos clínicos de seguimiento.
5. Heemskerk-Gerritsen 2010¹⁵⁵. Se trata de una carta al director, no es un estudio realizado en pacientes ni aporta datos clínicos.
6. Holman 2012¹⁰¹. Comunicación a congreso y posterior publicación de los resultados, estudio de cohortes prospectivo sobre factores que influyen en la elección de cirugía de reducción de riesgos. Carece de seguimiento clínico.
7. Lei L, 2013¹⁰⁴. Estudio de técnica quirúrgica (seguridad de mastectomía ahorradora de piel y pezón), sólo incluye un seguimiento a 11 meses sin presentar los datos de forma individualizada y sin posibilidad de individualizarlos.

8. Morcel K, 2008¹⁵⁶. Estudio bibliográfico de quimioprevención y cirugía de reducción de riesgos, no presenta los datos de forma independiente y susceptible de análisis.
9. Narod SA, 2011¹⁵⁷. Estudio de tendencias y estimación de riesgos, no es un estudio realizado en pacientes sino en modelos matemáticos.
10. Norum J, 2008¹⁵⁸. Estudio exclusivamente de costes evaluado en base a estimaciones de riesgo, no en pacientes.
11. Phillips 2006¹⁵⁹. Estudio de aceptación de medidas de prevención primaria-secundaria basado en cuestionarios (no datos clínicos) y sin datos independientes para riesgo familiar y portadoras de mutación.
12. Pierce 2006³⁹. Estudio retrospectivo de casos-controles de cirugía conservadora de mama en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama portadoras de mutación en línea germinal de BRCA. No permite la extracción de datos para las variables principales objeto de nuestro estudio.
13. Reynolds C, 2011¹⁰². Estudio de seguridad de técnica quirúrgica, revisión de estudios anatomopatológicos en cohorte de pacientes intervenidas de cirugía de reducción de riesgos portadoras de mutación BRCA. No seguimiento clínico.
14. Sacchini V, 2006¹⁰³. Estudio de técnica quirúrgica en el que no es posible obtener los datos diferenciados de portadoras de mutación en línea germinal.
15. Salhab M, 2010¹⁰⁸. Estudio de revisión bibliográfica de todas las estrategias de prevención (primaria y secundaria) en portadoras de mutación BRCA en línea germinal, no se detallan los datos correspondientes a las variables a estudio.

16. Salhab M, 2006¹⁰⁵. Estudio retrospectivo de satisfacción en una serie de pacientes intervenidas de cirugía reducción de riesgos, un único caso de cirugía de reducción de riesgos en BRCA.
17. Schwartz MD, 2012¹⁶⁰. Estudio de factores de percepción de riesgo y predicción de actitud tras realización de test genético.
18. Semple J, 2013¹⁶¹. Estudio de técnica quirúrgica y valoración de reconstrucción en pacientes con cirugía de reducción de riesgos mamaria, no recogen seguimiento clínico.
19. Skytte AB, 2010¹⁶². Estudio poblacional retrospectivo de prevalencia de cirugía de reducción de riesgos en pacientes portadoras de mutación BRCA en línea germinal y causas de elección de ésta. No incluye datos de seguimiento clínico.
20. Spear SL, 2008¹⁶³. Estudio retrospectivo observacional centrado en técnica quirúrgica y satisfacción de pacientes con la reconstrucción mamaria sin datos diferenciados en pacientes portadoras de mutación.
21. Unukovych D, 2012¹⁶⁴. Estudio prospectivo de satisfacción y evolución clínica en pacientes de alto riesgo sin segregación de datos de pacientes portadoras de mutación en BRCA en línea germinal.
22. Warren PA, 2012¹⁰⁶. Abstract de comunicación a congreso, el trabajo original se publicó en 2014 y es uno de los estudios seleccionado para su análisis.
23. Zakaria S, 2007¹⁰⁷. Revisión no sistemática de la bibliografía, presenta resultados globales con segregación sólo parcial de los datos de algunos de los estudios. Ante el riesgo de incluir sólo parcialmente los datos de parte de los estudios recogidos en una revisión no sistemática y los sesgos que supondría se ha decidido no incluirlo en el análisis.

24. Zendejas B, 2011¹⁶⁵. Estudio exclusivamente de costes basado en modelos de predicción matemáticos, no en pacientes.

1.3 ESTUDIOS SELECCIONADOS.

Los estudios seleccionados para hacer el análisis cualitativo.

1. Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, Brandberg Y, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. *Ann Surg* 2011;253:1147-54. ¹⁶⁶
2. Collins IM, Milne RL, Weideman PC, McLachlan SA, Friedlander ML, Cuningham K, et al. Preventing breast and ovarian cancers in high-risk BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *MJA* 2013;199:680-3. ¹⁶⁷
3. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75. ¹⁶⁸
4. Evans DG, Ingham SL, Baidam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I, Howell A. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(1):135-42. doi: 10.1007/s10549-013-2583-1. ¹⁴⁰
5. Hagen AI, Maehle L, Veda N, Vetti HH, Stormorken A, Ludvigsen T, et al. Risk reducing mastectomy, breast reconstruction and patient satisfaction in Norwegian BRCA 1/2 mutation carriers. *Breast* 2014;23:38-43. ¹⁶⁹
6. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CTM, Menke-Pluymers MBE, van Geel AN, Tilanus-Linhorst MMA, Bartels CCM, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA 1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3335-44. ¹⁷⁰
7. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluymers MBE, Jager A, Tilanus-Linhorst MMA, Koppert LB, Obdeijn IMA, et al. Substantial breast cancer risk

- reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol* 2013;24:2029-35. ¹⁷¹
8. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HAS, Vrancken Peeters MJ, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Surg* 2010;251:488-92. ¹⁷²
 9. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014;348:g226. ¹⁷³
 10. Pérez Segura P, Jiménez P, Olivera H, Andrés Conejero R, Caldés T, de la Hoya M, Román JM, Moreno A, Puente J, Díaz-Rubio E. Risk-reduction surgery in BRCA mutation carriers in a Spanish population: adherence and results. *Clin Transl Oncol*. 2008 Oct;10(10):660-4. ¹⁷⁴
 11. Skytte AB, Crüger D, Gersyer M, Laekholm AV, Lang C, Brondum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet* 2011;79:431-7. ¹⁷⁵
 12. Warren Peled A, Irwin C.S, Hwang E.S, Ewing C.A, Alvarado M, Esserman L. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):37-41. ¹⁷⁶
 13. Van Strudel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJTh, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *BJC* 2005;93:287-92. ¹⁷⁷

1.4. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

1.4.1. Artículos rechazados tras valoración.

- ✓ Pérez Segura, 2008¹⁷⁴. Es un estudio retrospectivo, observacional descriptivo. Recoge una serie de casos retrospectiva de una única institución. Se ha excluido por:

Incluye casos de pacientes intervenidas por cáncer previo (incluido cáncer bilateral) y portadoras sanas sin diferenciación de datos. Se incluyen cinco casos en los que la cirugía fue terapéutica y no preventiva, por diagnóstico de cáncer durante el estudio preoperatorio.

No se aporta información sobre el estadio tumoral, ni sobre tratamiento previo en las pacientes con antecedentes de cáncer de mama.

El seguimiento medio varía de 36 meses en el apartado de resultados, con rango de un mes a 106 a los seis años referidos en la discusión, en ningún caso se especifica cuando comienza el seguimiento: en el momento del contacto, del test o de la cirugía.

Limitaciones en el diseño del estudio: descriptivo, retrospectivo, basado en recogida de datos de historiales clínicos, sin aportar pérdidas en el seguimiento.

- ✓ Warren Peled, 2014¹⁷⁶. Es un estudio de casos-controles prospectivo. Se ha excluido del meta-análisis por:

Incluye portadoras sanas y portadoras con diagnóstico de cáncer de mama, en éstas últimas la cirugía no es profiláctica si no terapéutica.

Los controles seleccionados son pacientes no portadoras de mutación. No se recogen datos sobre la cirugía de reducción de riesgos ginecológica. Faltan datos relevantes a las variables principales del estudio.

1.4.2. Descripción de los estudios seleccionados.

1. Estudios observacionales descriptivos, series de casos (n=5)

Todos los estudios incluyen portadoras de mutación en BRCA con cirugía de reducción de riesgos mamaria y todos incluyen portadoras sanas, tres de ellos incluyen además portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

Sólo en uno de los estudios se incluyen además de portadoras con cirugía de reducción de riesgos mamaria, portadoras no intervenidas, tanto con quimioprofilaxis con seguimiento.

1.1. Estudios retrospectivos (n=3)

1.1.1. Arver 2011¹⁶⁶. Estudio de cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras sanas.

1.1.2. Hagen 2013¹⁶⁹. Estudio de cirugía de reducción de riesgos mamaria que incluye portadoras sanas y portadoras con cáncer de mama previo.

1.1.3. Heemskerk 2007¹⁷⁰. Estudio de cirugía de reducción de riesgos mamaria que incluye portadoras sanas y portadoras con cáncer de mama previo.

1.2. Estudios prospectivos (n=2)

1.2.1. Collins 2013¹⁶⁷. El estudio incluye portadoras sanas con cirugía de reducción de riesgos, seguimiento y quimioprofilaxis.

1.2.2. Kaas 2010¹⁷². Estudio de cirugía de reducción de riesgos mamaria que incluye portadoras sanas y portadoras con cáncer de mama previo.

2. Estudios de cohortes (n=6)

Todos los estudios incluyen portadoras de mutación en BRCA con cirugía de reducción de riesgos mamaria frente a seguimiento.

Tres estudios incluyen a portadoras sanas y otros tres a portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama. En uno de éstos últimos se han incluido sólo aquellas pacientes sometidas a mastectomía como tratamiento para el cáncer de mama previo.

2.1. Estudios retrospectivos (n=2)

2.1.1. Metcalfe 2014¹⁷³. Estudio de cirugía de reducción de riesgos vs seguimiento en portadoras con cáncer de mama previo. Sólo incluye pacientes tratadas con mastectomía.

2.1.2. Van Sprundel 2005. Estudio de cirugía de reducción de riesgos vs seguimiento en portadoras con cáncer de mama previo.

2.2. Estudios prospectivos (n=4)

2.2.1. Domchek 2010¹⁶⁸. Estudio realizado en Portadoras sanas, cirugía de reducción de riesgos vs seguimiento.

2.2.2. Evans 2013¹⁴⁰. Estudio en portadoras con cáncer de mama previo, cirugía de reducción de riesgos vs seguimiento. Incluye un estudio de casos-contróles anidado, éste realiza una comparación entre pacientes con diagnóstico de cáncer de mama previo con intervención de cirugía de reducción de riesgos y controles pareados seleccionados en la cohorte de pacientes no intervenidas.

2.2.3. Heemskerk 2013¹⁷¹. Estudio en portadoras sanas, cirugía de reducción de riesgos vs seguimiento.

2.2.4. Skytte 2011¹⁷⁵. Estudio en portadoras sanas, cirugía de reducción de riesgos *vs* seguimiento.

1.4.3. Calidad metodológica y nivel de evidencia.

1.4.3.1. Niveles de evidencia

El nivel de evidencia, basado en la escala de SIGN¹⁵¹ para intervenciones y riesgos, de los artículos seleccionados se resume en la tabla 16.

Artículos	Nivel Evidencia	Diseño del estudio
<i>Arver 2011</i> ¹⁶⁶	IV	Series de casos, retrospectivo
<i>Collins 2013</i> ¹⁶⁷	IV	Series de casos, prospectivo
<i>Domchek 2010</i> ¹⁶⁸	III -2	Estudio de cohortes, prospectivo
<i>Evans 2013</i> ¹⁴⁰	III -2	Estudio de cohortes, prospectivo Incluye un estudio de casos-contrroles anidado
<i>Hagen 2013</i> ¹⁶⁹	IV	Series de casos, retrospectivo
<i>Heemserk 2007</i> ¹⁷⁰	IV	Series de casos, retrospectivo
<i>Heemserk 2013</i> ¹⁷¹	III -2	Estudio de cohortes, prospectivo
<i>Kaas 2010</i> ¹⁷²	IV	Series de casos, retrospectivo
<i>Metcalfe 2014</i> ¹⁷³	III -2	Estudio de cohortes, retrospectivo
<i>Skytte 2011</i> ¹⁷⁵	III -2	Estudio de cohortes, prospectivo
<i>Van Sprundel 2005</i> ¹⁷⁷	III -2	Estudio de cohortes, retrospectivo

Tabla 16. Nivel de evidencia respecto a intervenciones y riesgos

1.4.3.2. Calidad metodológica

1.4.3.2.1 Estudios observacionales descriptivos, series de casos

Se incluyen artículos retrospectivos y sólo un estudio prospectivo, que incluye además portadoras no intervenidas en seguimiento y con quimioprofilaxis (Collins¹⁶⁷).

Los estudios de Arver¹⁶⁶ y Kaas¹⁷² establecen una comparación con el número de casos de cáncer de mama esperados en base a modelos matemáticos, el estudio de Arver¹⁶⁶ emplea la escala BOADICEA, una de las escalas empleadas en la estimación del riesgo en el consejo genético en cáncer de mama y ovario. Kaas¹⁷² emplea una escala basada en la edad, cohorte y mutación genética específica descrita por Antoniou *et al*⁶⁹.

Dos de los cinco estudios, Arver¹⁶⁶ y Heemskerk¹⁷⁰, incluyen además de pacientes portadoras de mutación en BRCA, pacientes con alto riesgo familiar con datos segregados.

Dos de los estudios, Kaas¹⁷² y Hagen¹⁶⁹, incluyen tanto portadoras sanas como portadoras con antecedentes de cáncer de mama, en el estudio de Hagen¹⁶⁹ los datos referentes a incidencia de cáncer de mama tras la cirugía de reducción de riesgos y mortalidad no son segregables.

Existen defectos metodológicos comunes a todos ellos:

- ✓ Sesgos de selección derivados de la aportación voluntaria de casos, de la inclusión de datos autorreferidos y del carácter retrospectivo de los estudios.
- ✓ Sesgos de supervivencia al no incluir en los estudios pacientes fallecidas.

Entre otros posibles problemas metodológicos destacan:

- ✓ Se incluyen pacientes en las que se realiza el test de determinación genética en diferentes momentos, se incluyen portadoras sin referir el momento de

realización del test, testadas para mutación tras el diagnóstico de cáncer, portadoras intervenidas antes del resultado del test, etc.

- ✓ Sólo en uno de los estudios se refiere el número de individuos perdidos durante el seguimiento, sin identificar las causas. La mayoría de estudios no define claramente el número de individuos elegibles, y cuando lo hace no aclara los motivos por los que no se incluyeron en el estudio.
- ✓ En muchos estudios faltan datos referentes a variables que modifican la incidencia de cáncer de mama como la cirugía de reducción de riesgos ovárica o los tratamientos hormonales

1.4.3.2.2 Estudios observacionales comparativos, estudios de cohortes y un estudio casos-contróles anidado.

Se incluyen estudios prospectivos y retrospectivos. Excepto en los estudios de Heemserk 2013¹⁷¹ y Skytte 2011¹⁷⁵, tras la valoración de los trabajos existen dudas sobre el carácter prospectivo de los estudios.

Los estudios de Domchek¹⁶⁸, Heemserk 2013¹⁷¹ y Skytte¹⁷⁵, son estudios de cirugía de reducción de riesgos en portadoras sanas. Los de Evans¹⁴⁰, Metcalfe¹⁷³ y van Sprundel¹⁷⁷ son estudios realizados en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

Todos ellos son estudios comparativos entre la cirugía de reducción de riesgos mamaria y seguimiento con un seguimiento mínimo de tres años.

El *end point* en los estudios realizados con portadoras con diagnóstico previo es la reducción de incidencia de nuevos casos de cáncer de mama con la cirugía de reducción de riesgos, la reducción de mortalidad atribuible al cáncer de mama y la reducción de mortalidad global (excepto en Metcalfe¹⁷³).

En los estudios realizados en portadoras sanas, el *end point* de los estudios es la incidencia de cáncer de mama tras la cirugía y la reducción de mortalidad atribuible a cáncer de mama. El único estudio que incluye como *end point* la supervivencia global es el de Heemskerk 2013¹⁷¹.

En todos los estudios se han podido valorar las características sociodemográficas, excepto en Domchek¹⁶⁸ y Heemskerk 2013¹⁷¹, ambos refieren que no existen diferencias entre los dos brazos del estudio respecto a estos datos.

En todos los estudios se detallan los datos referentes a los factores con mayor influencia en la variación de riesgo en portadoras de mutación: el gen mutado (BRCA 1 y 2) y la cirugía de reducción de riesgos ginecológica. Destacar una tendencia común en todos los estudios a una mayor intensidad en la realización de la cirugía de reducción de riesgos ginecológica en los últimos años.

Otro factor a tener en consideración dentro del grupo de seguimiento y que se explicita en la mayoría de los estudios, es la modificación de los protocolos de *screening* en portadoras de mutación con la inclusión de la RMN mamaria en torno al año 2.000.

Hay que destacar dentro del grupo de estudios realizados en portadoras sintomáticas (con diagnóstico de cáncer) el estudio de Metcalfe¹⁷³, que sólo incluye pacientes sometidas a mastectomía en la primera intervención con intención de eliminar el sesgo que podría derivarse de la recidiva en la cirugía conservadora (según se refiere en el mismo estudio).

En los estudios que incluyen portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama (Evans¹⁴⁰, Metcalfe¹⁷³ y van Sprundel¹⁷⁷) se ha valorado el estadiaje y status de receptores hormonales en los grupos de cirugía de reducción de riesgos y seguimiento, sin encontrar diferencias entre ambos que pudieran incidir en el análisis.

Sólo en el estudio de Metcalfe¹⁷³ se refiere el tratamiento sistémico recibido por las pacientes incluidas en el estudio, no se hace referencia a éste ni a su distribución en los grupos de intervención y seguimiento en los trabajos de Evans¹⁴⁰ o van Sprundel¹⁷⁷.

Como principales problemas metodológicos hay que señalar:

- ✓ Posibilidad de sesgo de inclusión dado el carácter voluntario de la intervención.
- ✓ Sesgo de supervivencia, por exclusión de las pacientes fallecidas en los estudios.
- ✓ En los estudios con portadoras sintomáticas el posible sesgo de selección al no incluir ningún caso con estadio IV y el limitado número de estadios III.
- ✓ Los estudios de Skytte¹⁷⁵, Metcalfe¹⁷³ y van Sprundel¹⁷⁷ refieren las pérdidas durante el seguimiento, en el resto de estudios no hay información respecto al número de individuos perdidos.
- ✓ Un posible sesgo en los estudios es la adjudicación de los cánceres de mama detectados en las piezas quirúrgicas al grupo de seguimiento o su exclusión del análisis. Esto puede marcar una tendencia a sobreestimar el efecto beneficioso del grupo de cirugía de reducción de riesgos (características detalladas en tabla 17, variable secundarias).
- ✓ No en todos los estudios se refiere el momento en el que se realiza la determinación genética. Los estudios de Domchek¹⁶⁸ y Evans¹⁴⁰ incluyen portadoras en las que se realiza el test posteriormente al diagnóstico de cáncer de mama. El estudio de Metcalfe¹⁷³ incluye un 13% de pacientes en las que no se ha testado la mutación, refiere la realización de un análisis específico al respecto sin modificación de las conclusiones.

- ✓ Los criterios para determinar el inicio del período de seguimiento son otro punto de variabilidad. Se resumen los datos en la tabla 18.

Artículo	Inicio en vigilancia	Inicio en cirugía	Total vigilancia	Total cirugía	Total
Domchek 2010 ¹⁶⁸	Entrada estudio	Intervención	36		
Heemserk 2013 ¹⁷¹	Realización test	Intervención (el previo atribuido seguimiento)	2037 PYO	1379 PYO	75.6 meses
Evans 2013 ¹⁴⁰	Diagnóstico cáncer	Diagnóstico cáncer	105.5 meses	87.6 meses	
Metcalfe 2014 ¹⁷³	Intervención cáncer previo	Intervención cáncer previo			156 meses
Skytte 2011 ¹⁷⁵	Entrada estudio	Intervención (el previo atribuido seguimiento)	934.6 PYO	378.7 PYO	
Van Sprundel 2005 ¹⁷⁷	Test	Test/intervención (lo primero)	126 meses	88.8 meses	

Tabla 17. Período de seguimiento, inicio en grupo vigilancia / cirugía, total.

- ✓ Los factores de confusión reconocidos en la incidencia de cáncer de mama en portadoras de mutación son: tipo de mutación y cirugía de reducción de riesgos ginecológica. Destacar que todos los estudios que recogieron la realización o no de cirugía de reducción de riesgos ginecológica (CRRG) refieren la tendencia a realizar esta intervención en períodos más recientes del estudio.

Artículos	CRRG	BRCA 1	BRCA 2	BRCA 1 y 2
Domchek 2010 ¹⁶⁸	959	1032	587	
Evans 2013 ¹⁴⁰	182			
Heemserk 2013 ¹⁷¹	151	405	165	
Metcalfe 2014 ¹⁷³	227	226	158	6
Skytte 2011 ¹⁷⁵	155	201	106	
Van Sprundel 2005 ¹⁷⁷	109	115	33	

Tabla 18. Resumen factores de confusión: mutación y CRRG.

1.5. ANÁLISIS CUANTITATIVO. META-ANÁLISIS

1.5.1 PORTADORAS SANAS.

Se ha realizado el análisis cuantitativo sólo de los estudios de cohortes, por la baja calidad metodológica de los estudios descriptivos y porque los estudios comparativos son los únicos en los que realmente puede estimarse el efecto de la cirugía de reducción de riesgos mamaria.

Se incluyen en cada caso el número de estudios (N) en los que se pudieron extraer los datos correspondientes a cada una de las variables principales. No ha podido realizarse el análisis correspondiente a la mortalidad global pues éste dato sólo constaba en uno de los estudios seleccionados (Heemskerk-Gerritsen).

En el subgrupo de las portadoras sanas (portadoras de mutación deletérea en BRCA que no han desarrollado cáncer de mama), no ha podido realizarse análisis de riesgo relativo. En los estudios seleccionados, salvo en un caso, no ha habido incidencia de cáncer de mama ni mortalidad debida al cáncer de mama tras la realización de cirugía de reducción de riesgos mamaria, por lo que éste análisis no era posible.

Por ello en este subgrupo se ha realizado una combinación de los resultados de los estudios en base a la diferencia de riesgos, análisis que sí es posible realizar en ausencia de casos en el grupo de intervención.

1.5.1.1 INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA

Meta-análisis de diferencia de riesgos, incidencia de cáncer de mama en portadoras sanas con cirugía de reducción de riesgos frente a seguimiento.

N: 3, nivel de confianza: 95%.

Análisis de heterogeneidad.

Los datos referentes al análisis de heterogeneidad se resumen en la tabla 19.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird´s		
Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
15,5252	2	0,0004
Estadísticos de heterogeneidad		Estimador
Varianza entre estudios	0,0016	
Varianza intra-estudios	0,0001	
Coeficiente RI	0,9323 (Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)	
Coef. variación entre estudios	0,5094	

Tabla 19. Análisis de heterogeneidad, meta-análisis diferencia de riesgos en incidencia de cáncer de mama en portadoras sanas

El análisis muestra heterogeneidad entre los estudios incluidos para el análisis con nivel de significación estadístico ($p < 0.005$).

La representación gráfica del análisis de heterogeneidad (gráfico de Galbraith) se muestra a continuación (Figura 8)

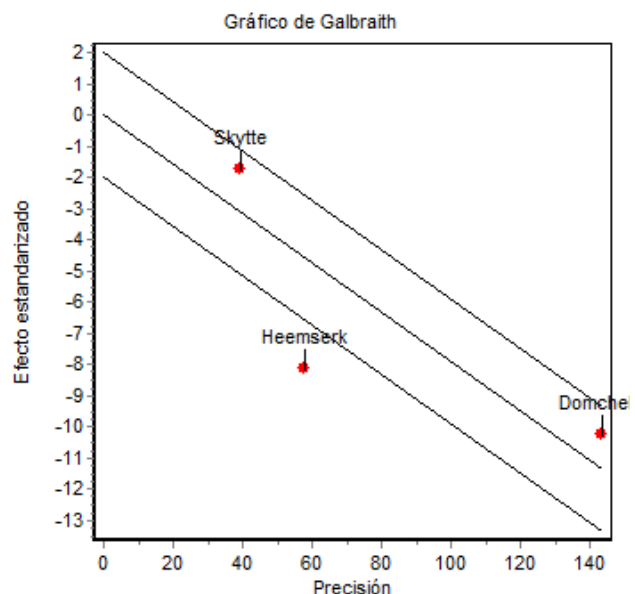


Figura 8. Gráfico de Galbraith

Combinación de resultados

Los datos de los resultados individuales y combinados de los estudios incluidos en el análisis de incidencia de cáncer de mama en portadoras sanas se resumen en la tabla 20.

Estudio	Año	n	d	IC 95%		Pesos (%)	
						E. fijos	E. aleat
Domchek	2010	1619	-0,0714	-0,0851	-0,0578	80,7251	38,3740
Skytte	2011	307	-0,0446	-0,0945	0,0053	6,0272	28,2045
Heemserk	2013	620	-0,1397	-0,1733	-0,1061	13,2477	33,4214
Efectos fijos		2546	-0,0789	-0,0911	-0,0666		
Efectos aleatorios		2546	-0,0867	-0,1986	-0,0372		

Tabla 20. Resultados individuales y combinados diferencia de riesgos cáncer de mama en portadoras sanas

Dados los resultados del análisis de heterogeneidad, para la combinación de los estudios se ha empleado un análisis de efectos aleatorios que tiene en cuenta esta heterogeneidad de los estudios incluidos.

Los resultados del análisis de efectos aleatorios se representan en el gráfico forest-plot (Figura 9) y el gráfico de meta-análisis acumulado de efectos aleatorios (Figura 10).

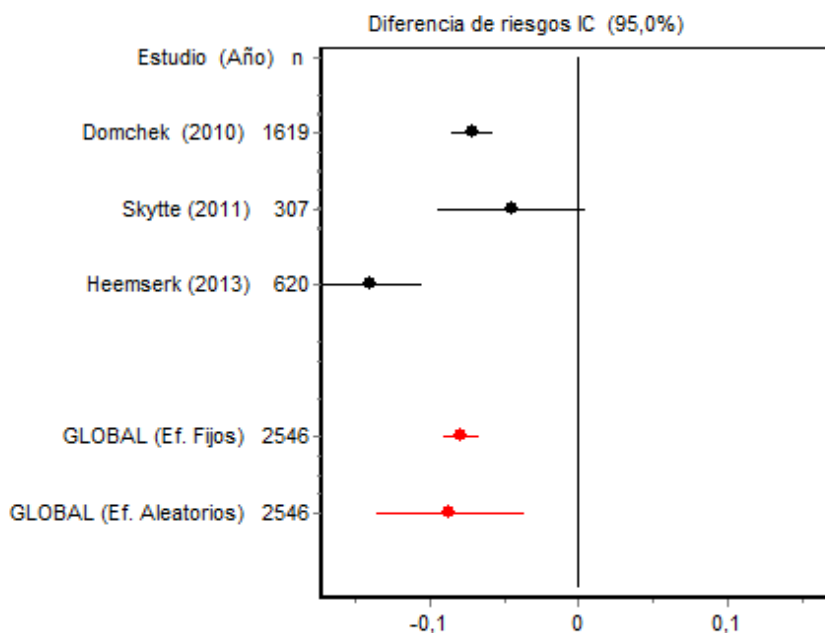


Figura 9. Gráfico forest-plot

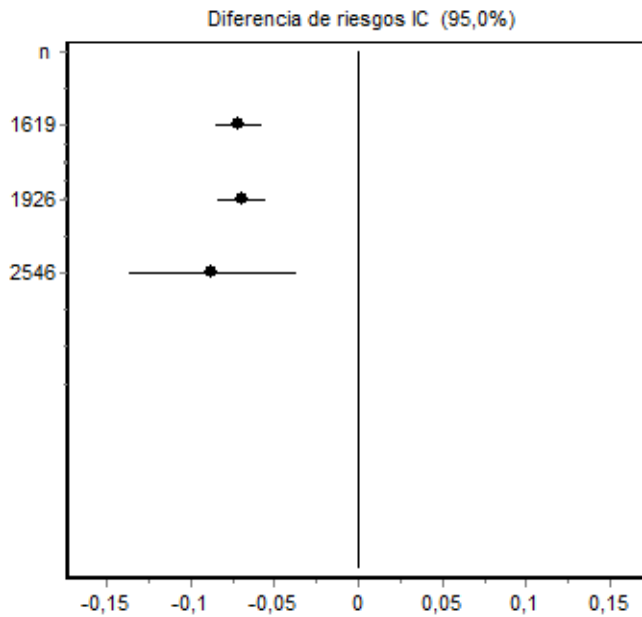


Figura 10. Meta-análisis acumulado

El resultado del análisis combinado de diferencia de riesgos en la incidencia de cáncer de mama en portadoras sanas muestra que existe una diferencia de riesgo, con un menor riesgo de desarrollo de cáncer de mama en el grupo de portadoras sanas sometidas a cirugía de reducción de riesgos mamaria.

Análisis de sensibilidad.

Se emplea el modelo de efectos aleatorios, recogido en la tabla 21.

Estudio omitido	Año	n	d	IC (95%)		Cambio relativo %
				L. Inferior	L. Superior	
Domchek	2010	927	-0,0940	-0,1871	-0,0008	8,45
Skytte	2011	2239	-0,1038	-0,1706	-0,0369	19,72
Heemskerk	2013	1926	-0,0692	-0,0838	-0,0545	-20,21
GLOBAL		2546	-0,0867	-0,1362	-0,0372	

Tabla 21. Análisis de sensibilidad, modelo de efectos aleatorios

El análisis de sensibilidad realizado evidencia la robustez del resultado del análisis. Se representa en el gráfico de influencia referenciado como Figura 11.

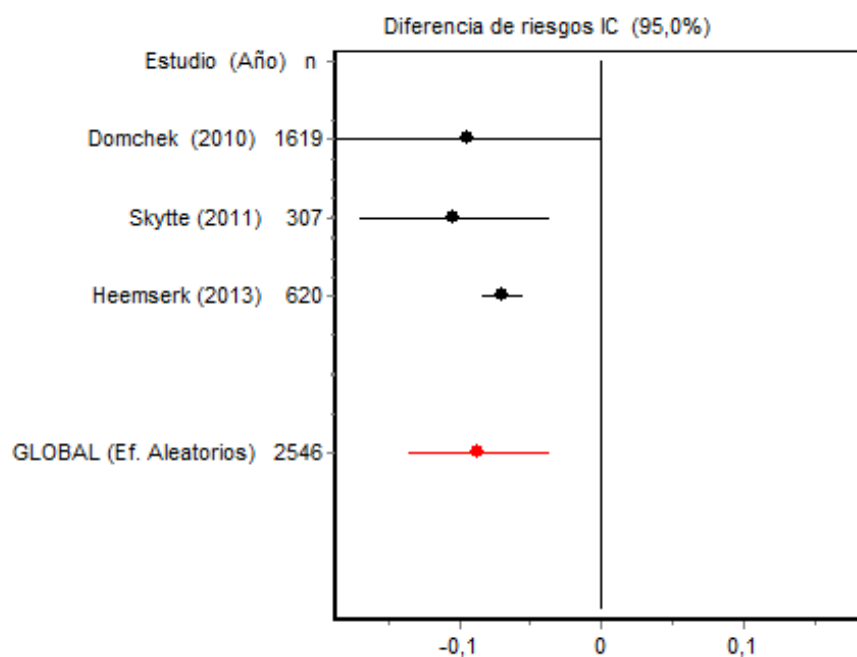


Figura 11. Gráfico de influencia.

Análisis del sesgo de publicación.

Los datos del análisis se resumen en la tabla 22

Prueba de Begg		
Estadístico Z	Valor p	
0,0000	1,0000	
Prueba de Egger		
Estadístico t	gl	Valor p
-0,3575	1	0,7814

Tabla 22, análisis del sesgo de publicación

El análisis realizado con la prueba de Begg muestra que no existe sesgo de publicación, dado el número limitado de estudios incluidos se realiza la prueba de Egger (más específica) que confirma la hipótesis de ausencia de sesgo.

Los resultados se representan de forma gráfica en las Figuras 12 y 13.

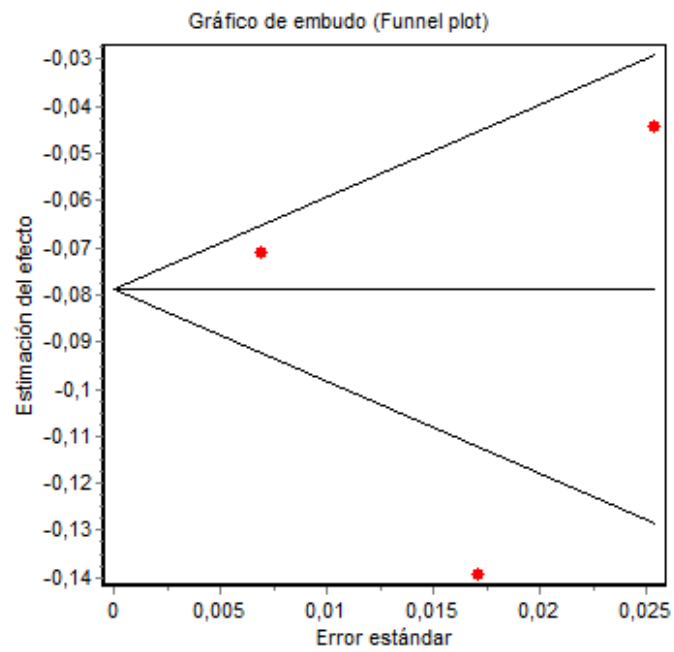


Figura 12. Gráfico funner plot (embudo)

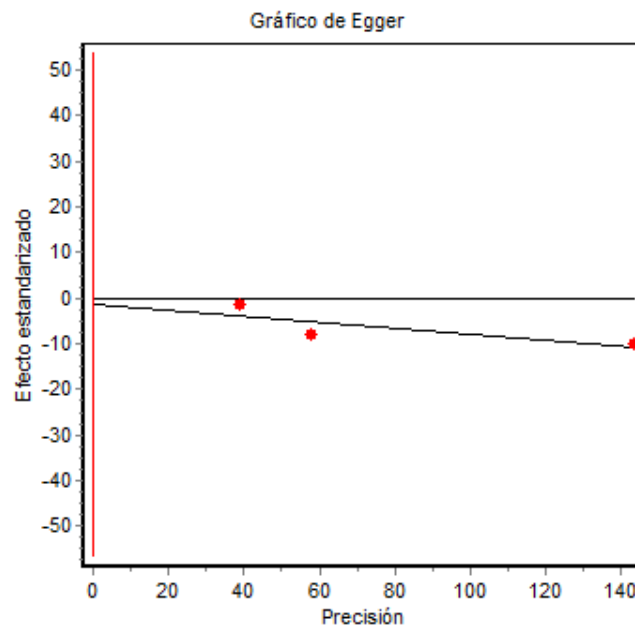


Figura 13. Gráfico de Egger

1.5.1.2. MORTALIDAD ATRIBUIBLE A CÁNCER DE MAMA

Meta-análisis de diferencia de riesgos, mortalidad por cáncer de mama en portadoras sanas con cirugía de reducción de riesgos frente a seguimiento.

N: 2, nivel de confianza: 95%.

Análisis de heterogeneidad.

Los datos referentes al análisis de heterogeneidad se resumen en la tabla 23.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's		
Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
0,4621	1	0,4966
Estadísticos de heterogeneidad		Estimador
Varianza entre estudios	0,0000	
Varianza intra-estudios	0,0000	
Coficiente RI	0,0000 (Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)	
Coef. variación entre estudios	0,0000	

Tabla 23. Análisis de heterogeneidad, meta-análisis diferencia de riesgos en mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras sanas

El análisis muestra que no existe heterogeneidad entre los estudios incluidos en el análisis.

La representación gráfica del análisis de heterogeneidad (gráfico de Galbraith) se muestra a continuación (Figura 14)

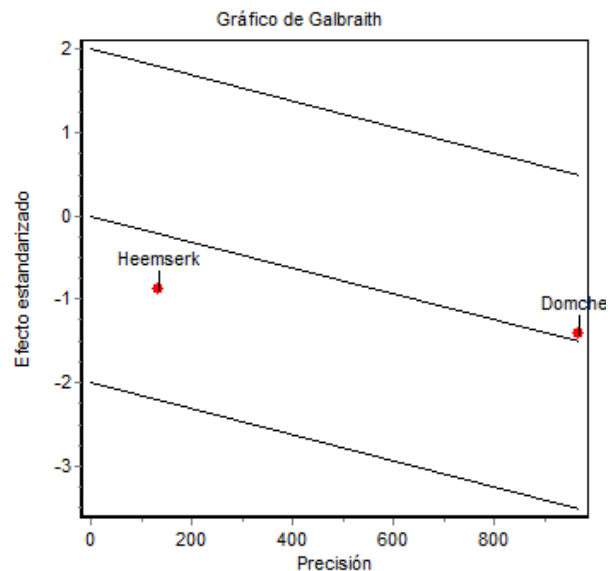


Figura 14. Gráfico de Galbraith

Combinación de resultados

Los datos de los resultados individuales y combinados de los estudios incluidos en el análisis de mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras sanas se resumen en la tabla 24.

Estudio	Año	n	d	IC 95%		Pesos (%)	
						E. fijos	E. aleat
Domchek	2010	1619	-0,0015	-0,0035	-0,0006	98,0377	98,0377
Heemskerk	2013	570	-0,0065	-0,0207	0,0078	1,9623	1,9623
Efectos fijos		2189	-0,0016	-0,0036	0,0004		
Efectos aleatorios		2189	-0,0016	-0,0036	0,0004		

Tabla 24. Resultados individuales y combinados diferencia de riesgos mortalidad por cáncer de mama en portadoras sanas

Dados los resultados del análisis de heterogeneidad, para la combinación de los estudios se ha empleado un análisis de efectos fijos.

Los resultados del análisis de efectos aleatorios se representan en el gráfico forest-plot (Figura 15) y el gráfico de meta-análisis acumulado de diferencia de riesgos (Figura 16).

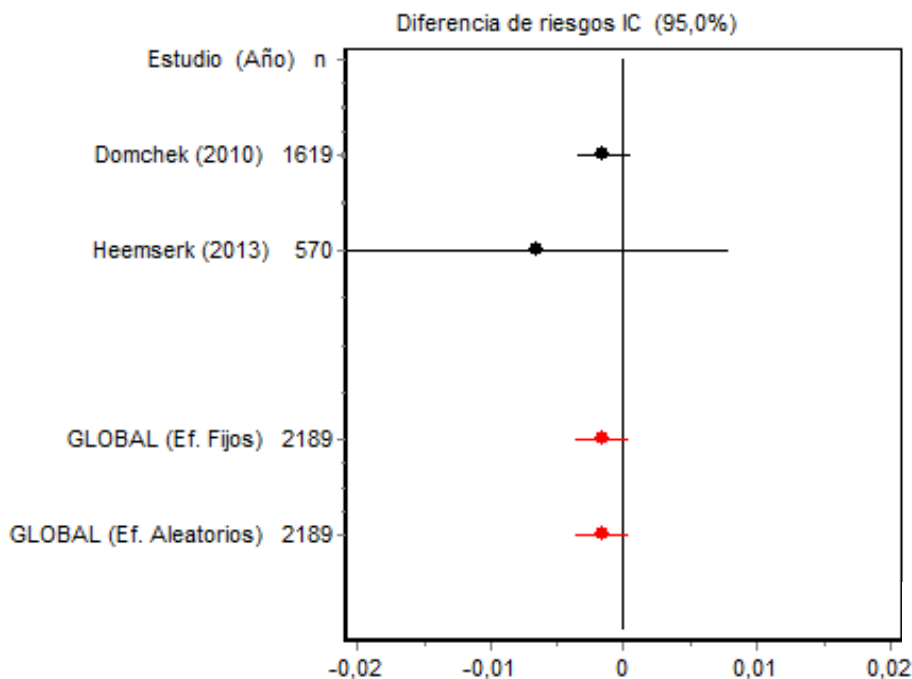


Figura 15. Gráfico forest-plot

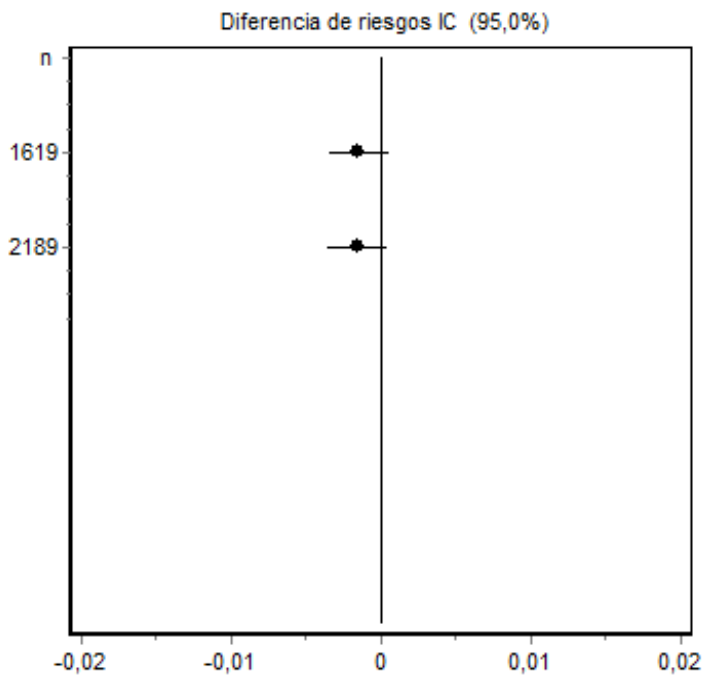


Figura 16. Meta-análisis acumulado

El resultado del análisis combinado de diferencia de riesgos en la mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras sanas muestra que existe una diferencia de riesgo, con un menor riesgo de mortalidad por cáncer de mama en el grupo de portadoras sanas sometidas a cirugía de reducción de riesgos mamaria. La diferencia de riesgos es de -0,0016 IC 95% (-0,0036, 0,0004), careciendo de significación estadística puesto que el intervalo de confianza incluye el valor 0.

Análisis del sesgo de publicación.

Sesgo de publicación. Datos resumidos en la tabla 25.

Tabla 25. Sesgo de publicación

Prueba de Begg	
Estadístico Z	Valor p
0,0000	1,0000

Del análisis realizado con la prueba de Begg se deduce que no existe sesgo de publicación.

1.5.2. PORTADORAS CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE CÁNCER DE MAMA.

Igual que en el subgrupo anterior, se ha realizado el análisis cuantitativo sólo de los estudios de cohortes, por la baja calidad metodológica de los estudios descriptivos y porque los estudios comparativos son los únicos en los que realmente puede estimarse el efecto de la cirugía de reducción de riesgos mamaria.

Se incluyen en cada caso el número de estudios (N) en los que se incluían los datos correspondientes a cada una de las variables principales.

En este subgrupo de las portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama se ha realizado un meta-análisis de riesgos relativos por considerarlo más adecuado al efecto que se desea valorar y ser posible por las características de los datos obtenidos en los estudios.

En las portadoras con diagnóstico previo ha podido realizarse el análisis correspondiente a las tres variables principales definidas para este estudio.

1.5.2.1. INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA

Meta-análisis de riesgos relativos, incidencia de cáncer de mama en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

N: 3, nivel de confianza: 95%.

Análisis de heterogeneidad.

Los datos referentes al análisis de heterogeneidad se resumen en la tabla 26.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's		
Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
8,5210	2	0,0141
Estadísticos de heterogeneidad		Estimador
Varianza entre estudios	2,0761	
Varianza intra-estudios	0,4249	
Coeficiente RI	0,8301 (Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)	
Coef. variación entre estudios	0,6817	

Tabla 26. Análisis de heterogeneidad, meta-análisis riesgo relativo de cáncer de mama en portadoras sintomáticas

El análisis muestra heterogeneidad entre los estudios incluidos para el análisis con nivel de significación estadístico ($p < 0.05$).

La representación gráfica del análisis de heterogeneidad (gráfico de Galbraith) se muestra a continuación (Figura 17)

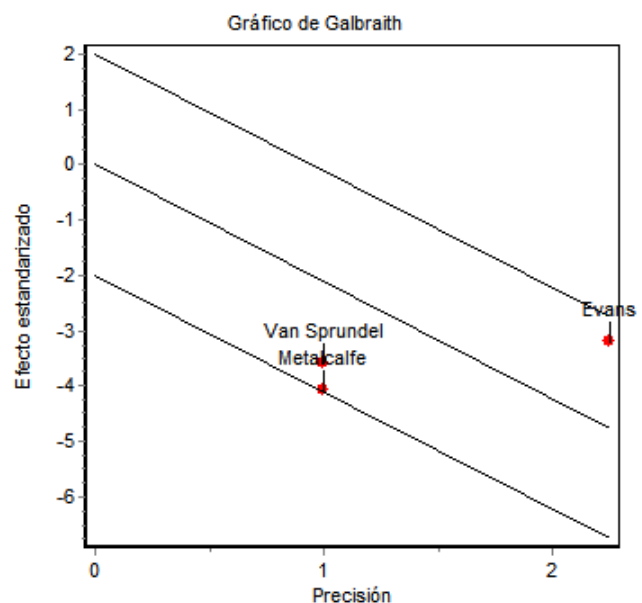


Figura 17. Gráfico de Galbraith

Combinación de resultados

Los datos de los resultados individuales y combinados de los estudios incluidos en el análisis de incidencia de cáncer de mama en portadoras sintomáticas (diagnóstico previo de cáncer) se resumen en la tabla 27.

Estudio	Año	N	RR	IC 95%		Pesos (%)	
						E. fijos	E. aleat
Van Sprundel	2005	148	0,0273	0,0038	0,1945	14,1039	29,8067
Evans	2013	698	0,2393	0,1002	0,5715	71,7905	40,3854
Metcalfe	2014	390	0,0165	0,0023	0,1176	14,1056	29,8079
Efectos fijos		1236	0,1208	0,0578	0,2526		
Efectos aleatorios		1236	0,0565	0,0086	0,3692		

Tabla 27. Resultados individuales y combinados RR cáncer de mama en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

Dados los resultados del análisis de heterogeneidad, para la combinación de los estudios se ha empleado un análisis de efectos aleatorios que tiene en cuenta esta heterogeneidad de los estudios incluidos.

Los resultados del análisis de efectos aleatorios se representan en el gráfico forest-plot (Figura 18) y el gráfico de meta-análisis acumulado de efectos aleatorios (Figura 19).

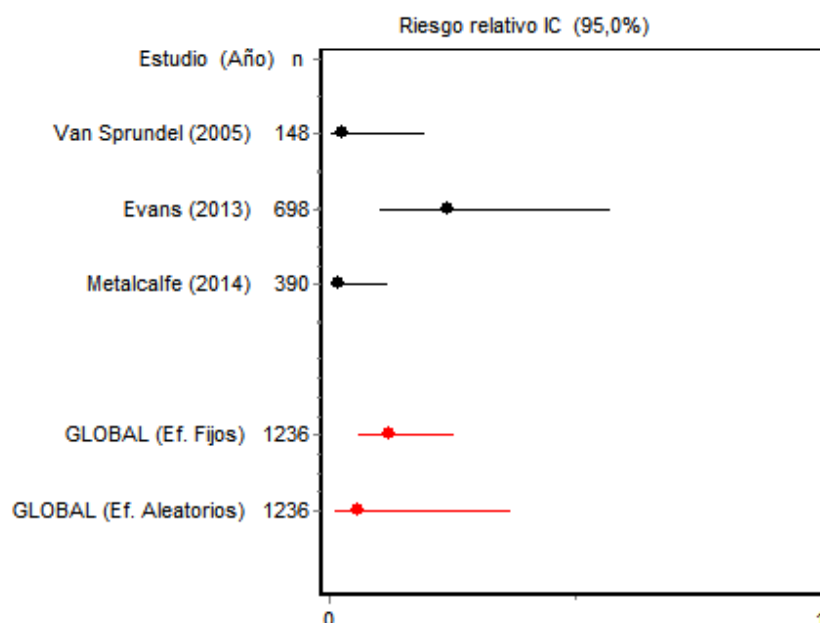


Figura 18. Gráfico forest-plot

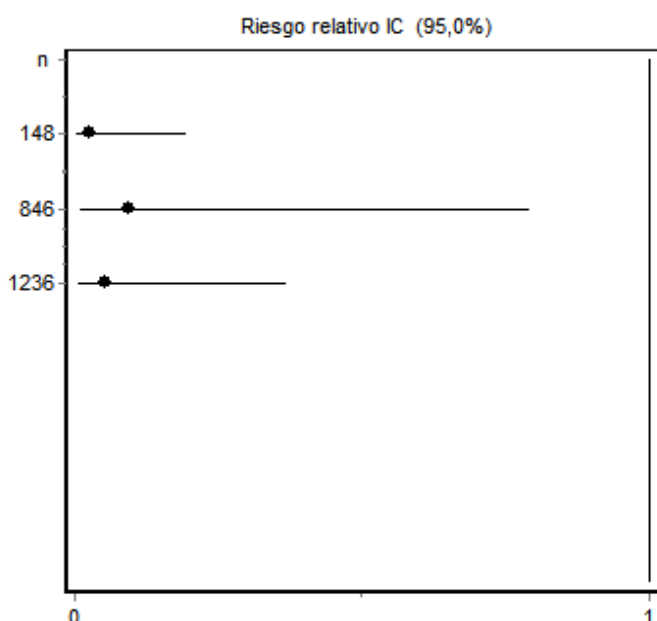


Figura 19. Meta-análisis acumulado

El resultado del meta-análisis de riesgo relativo en incidencia de cáncer de mama en portadoras con diagnóstico previo de cáncer muestra que la realización de cirugía de reducción de riesgos mamaria disminuye la incidencia de cáncer de mama en portadoras sintomáticas respecto al seguimiento, con un RR de 0,0565 IC 95% (0.0086-0.3692).

Análisis de sensibilidad.

Se emplea el modelo de efectos aleatorios, datos recogidos en la tabla 28.

Estudio omitido	Año	n	RR	IC (95%)		Cambio relativo %
				L. Inferior	L. Superior	
Van Sprundel	2005	1088	0,0731	0,0054	0,9879	29,42
Evans	2013	538	0,0212	0,0053	0,0851	-62,41
Metcalfe	2014	846	0,0973	0,0120	0,7917	72,40
GLOBAL		1236	0,0565	0,0086	0,3692	

Tabla 28. Análisis de sensibilidad, modelo de efectos aleatorios

El análisis de sensibilidad realizado evidencia la robustez del resultado del análisis, pudiendo apreciarse la influencia del estudio de Evans (destacado ya en el gráfico de Galbraith). Se representa en el gráfico de influencia referenciado como Figura 20.

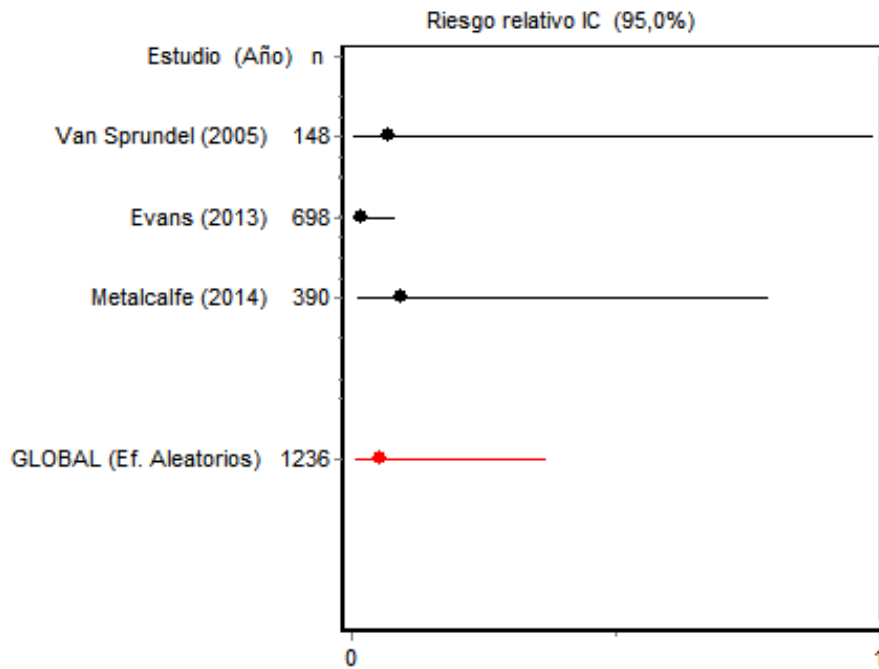


Figura 20. Gráfico de influencia.

Análisis del sesgo de publicación.

Los datos del análisis se resumen en la tabla 29.

Prueba de Begg		
Estadístico Z	Valor p	
0,0000	1,0000	
Prueba de Egger		
Estadístico t	gl	Valor p
-8,1488	1	0,0777

Tabla 29. Sesgo de publicación

Del análisis realizado con la prueba de Begg se deduce que no existe sesgo de publicación, dado el número limitado de estudios incluidos se ha realizado también la prueba de Egger (más específica).

Aunque hay evidencia de sesgo de publicación en la prueba de Egger, ésta no alcanza nivel de significación estadística y por tanto no puede concluirse que exista sesgo de publicación,

Los resultados se representan de forma gráfica en las Figuras 21 y 22.

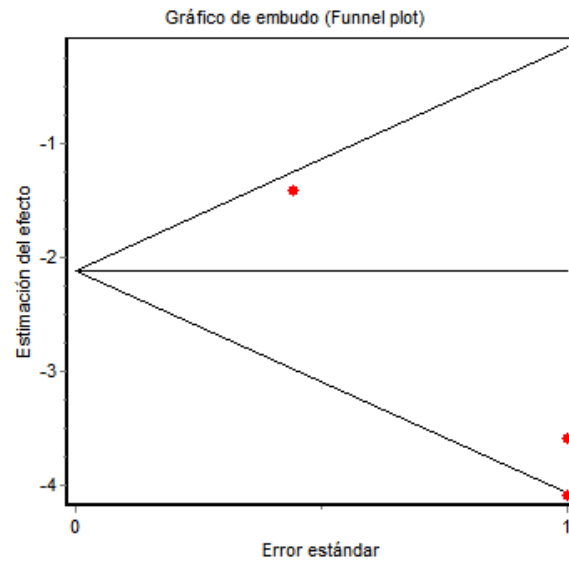


Figura 21. Gráfico *funner plot* (embudo)

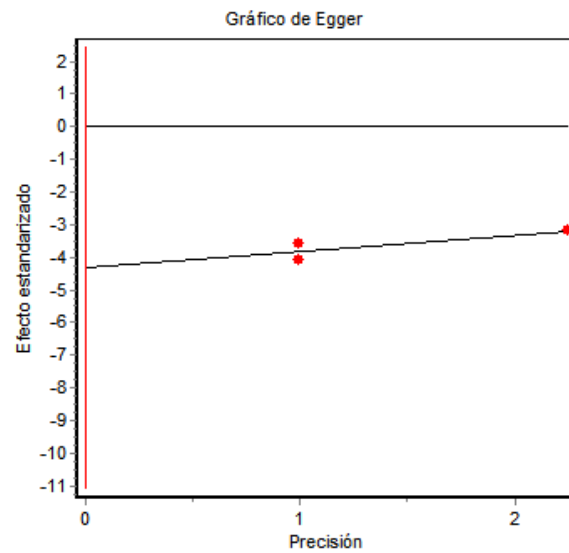


Figura 22. Gráficos de Egger.

1.5.2.2 MORTALIDAD ATRIBUIBLE A CÁNCER DE MAMA

Meta-análisis de riesgos relativos, mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

N: 3, nivel de confianza: 95%.

Análisis de heterogeneidad.

Los datos referentes al análisis de heterogeneidad se resumen en la tabla 30.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's		
Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
0,0835	2	0,9591
Estadísticos de heterogeneidad		Estimador
Varianza entre estudios	0,0000	
Varianza intra-estudios	0,1118	
Coefficiente RI	0,0000(Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)	
Coef. variación entre estudios	0,0000	

Tabla 30. Análisis de heterogeneidad, meta-análisis de riesgo relativo para mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras sintomáticas.

El análisis muestra que no existe heterogeneidad entre los estudios incluidos en el análisis.

La representación gráfica del análisis de heterogeneidad (gráfico de Galbraith) se muestra a continuación (Figura 23)

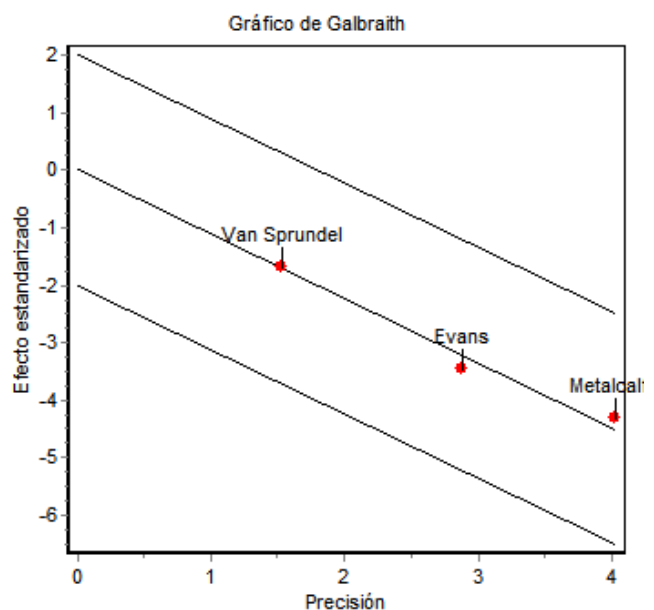


Figura 23. Gráfico de Galbraith

Combinación de resultados

Los datos de los resultados individuales y combinados de los estudios incluidos en el análisis de mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras con diagnóstico previo de cáncer se resumen en la tabla 31.

Estudio	Año	N	RR	IC 95%		Pesos (%)	
						E. fijos	E. aleat
Van Sprundel	2005	148	0,3275	0,0904	1,1863	8,6395	8,6395
Evans	2013	698	0,3012	0,1526	0,5947	30,9255	30,9255
Metcalfe	2014	390	0,3407	0,2094	0,5543	60,4350	60,4350
Efectos fijos		1236	0,3269	0,2239	0,4772		
Efectos aleatorios		1236	0,3269	0,2239	0,4772		

Tabla 31. Resultados individuales y combinados RR de mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

El resultado del análisis de mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama muestra una menor mortalidad por cáncer de mama en el grupo de portadoras sintomáticas sometidas a cirugía de reducción de riesgos respecto al grupo de seguimiento.

El RR del grupo de pacientes intervenidas respecto al grupo de seguimiento es de 0,3269 con IC 95% (0,2239-0,4772).

Análisis de sensibilidad.

Modelo de efectos fijos, tabla 32.

Estudio omitido	Año	n	RR	IC (95%)		Cambio relativo %
				L. Inferior	L. Superior	
Van Sprundel	2005	1088	0,3268	0,2200	0,4855	-0,02
Evans	2013	538	0,3391	0,2151	0,5345	3,73
Metcalfe	2014	846	0,3068	0,1681	0,5598	-6,15
GLOBAL		1236	0,3269	0,2239	0,4772	

Tabla 32. Análisis de sensibilidad, modelo de efectos fijos

El análisis de sensibilidad realizado evidencia la robustez del meta-análisis.

La representación del análisis de sensibilidad en el gráfico de influencia se muestra en la Figura 24.

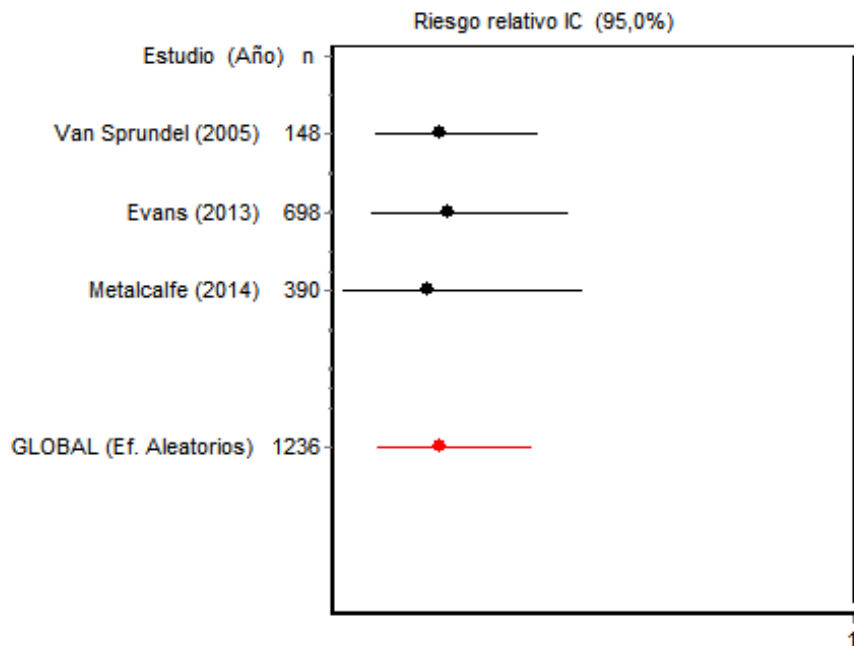


Figura 24. Gráfico de influencia.

Análisis del sesgo de publicación.

Los datos del análisis se resumen en la tabla 33.

Prueba de Begg		
Estadístico Z	Valor p	
0,0000	1,0000	
Prueba de Egger		
Estadístico t	gl	Valor p
-0,4110	1	0,7517

Tabla 33. Sesgo de publicación

Del análisis realizado con la prueba de Begg se deduce que no existe sesgo de publicación, dado el número limitado de estudios incluidos se realiza la prueba de Egger (más específica) que confirma la hipótesis de ausencia de sesgo.

Los resultados se representan de forma gráfica en las Figuras 25 y 26.

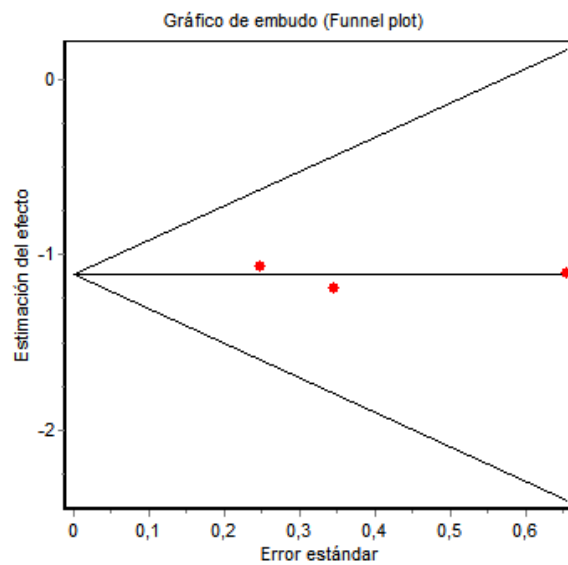


Figura 25. Gráfico *funner plot* (embudo)

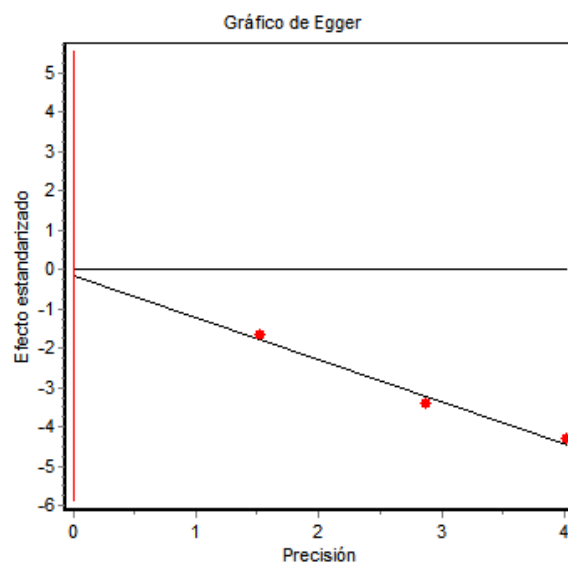


Figura 26. Gráfico de Egger

1.5.2.3. MORTALIDAD GLOBAL

Meta-análisis de riesgos relativos, mortalidad global en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

N: 2, nivel de confianza: 95%.

Análisis de heterogeneidad.

Los datos referentes al análisis de heterogeneidad se resumen en la tabla 34.

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's		
Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
0,1027	1	0,7486
Estadísticos de heterogeneidad		Estimador
Varianza entre estudios	0,0000	
Varianza intra-estudios	0,1671	
Coeficiente RI	0,0000(Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)	
Coef. variación entre estudios	0,0000	

Tabla 34. Análisis de heterogeneidad, meta-análisis de riesgos relativos de mortalidad global en portadoras sintomáticas

El análisis muestra que no existe heterogeneidad entre los estudios incluidos en el análisis.

La representación gráfica del análisis de heterogeneidad (gráfico de Galbraith) se muestra a continuación (Figura 27)

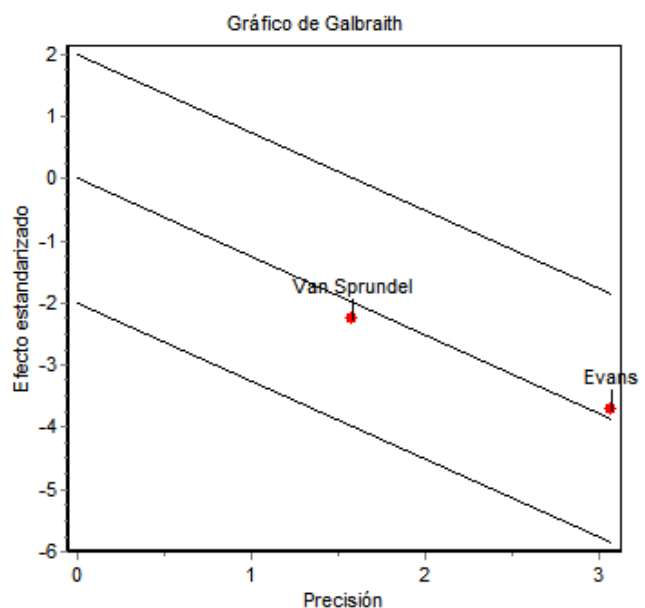


Figura 27. Gráfico de Galbraith

Combinación de resultados

Los datos de los resultados individuales y combinados de los estudios incluidos en el análisis de mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras con diagnóstico previo de cáncer se resumen en la tabla 35.

Estudio	Año	N	RR	IC 95%		Pesos (%)	
						E. fijos	E. aleat
Van Sprundel	2005	148	0,2382	0,0693	0,8191	21,0357	21,0357
Evans	2013	698	0,2990	0,1581	0,5656	78,9643	78,9643
Efectos fijos		846	0,2850	0,1618	0,5022		
Efectos aleatorios		846	0,2850	0,1618	0,5022		

Tabla 35. Resultados individuales y combinados RR de mortalidad global en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

Dados los resultados del análisis de heterogeneidad, para la combinación de los estudios se ha empleado un análisis de efectos fijos.

Los resultados del meta-análisis de riesgo relativo se representan en el gráfico forest-plot (Figura 28) y el gráfico de meta-análisis acumulado (Figura 29).

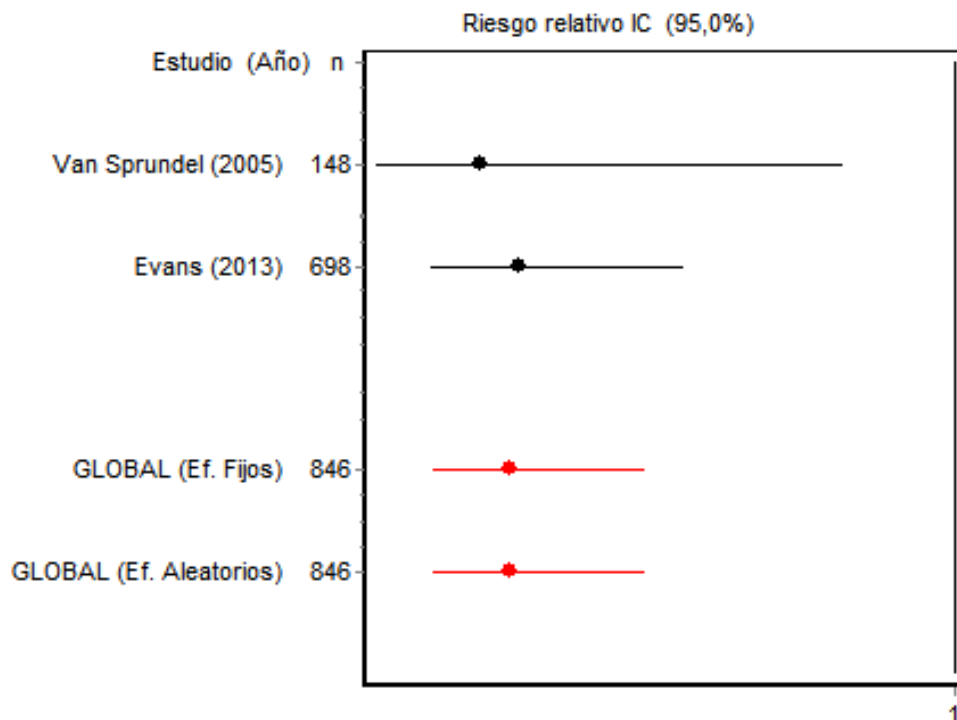


Figura 28. Gráfico forest-plot

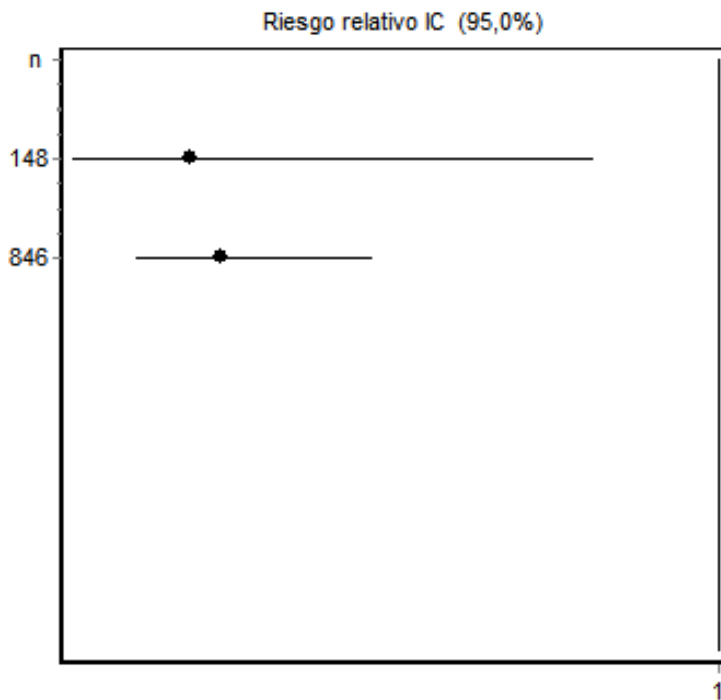


Figura 29. Meta-análisis acumulado

El resultado del análisis de mortalidad global en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama muestra una menor mortalidad en el grupo de portadoras sintomáticas sometidas a cirugía de reducción de riesgos respecto al grupo de seguimiento.

El RR del grupo de pacientes intervenidas respecto al grupo de seguimiento es de 0,2850 con IC 95% (0,1618-0,5022).

Análisis del sesgo de publicación.

Los datos del análisis se resumen en la tabla 36.

Prueba de Begg	
Estadístico Z	Valor p
0,0000	1,0000

Tabla 36. Sesgo de publicación

Del análisis realizado con la prueba de Begg se deduce que no existe sesgo de publicación.

1.6.RESULTADOS VARIABLES SECUNDARIAS

Se resumen los datos referentes a las variables secundarias: Costes, morbilidad, hallazgos anatomopatológicos.

1. Costes

No se han podido extraer datos relativos a costes en ninguno de los artículos seleccionados (ni series de casos ni estudios de cohortes).

Los estudios de coste-efectividad identificados durante la búsqueda sistemática no incluyen datos de pacientes ni seguimiento y la mayor parte se basan en modelos de estimación por lo que no han sido incluidos en el análisis.

2. Morbilidad

Sólo pudieron obtenerse datos respecto a la morbilidad en los estudios de series de casos, en la tabla 37 se resumen los datos extraídos de estos estudios.

No se ha realizado síntesis de los datos: por las limitaciones metodológicas de los estudios de series de casos, por la variabilidad en las técnicas y por la imposibilidad de identificar los casos correspondientes a portadoras en BRCA respecto al total de cirugías de reducción de riesgos en los estudios.

Artículo	N cirugía	Complicaciones precoces	Complicaciones tardías	Complicaciones reconstrucción	N reintervención
Arver 2011 ¹⁶⁶	223	139	43	69	142
Heemserk 2007 ¹⁷⁰ <i>Sanas</i>	177	39	5	80	89
Heemserk 2007 ¹⁷⁰ <i>Cáncer mama previo</i>	181	212	57	14	64
Hagen 2013 ¹⁶⁹	266	318	19		

Tabla 37. Morbilidad en la cirugía de reducción de riesgos mamaria

3. Hallazgos anatomopatológicos en piezas de cirugía de reducción de riesgos mamaria

Se refiere a hallazgos de lesiones malignas infiltrantes o malignas in situ en el estudio histopatológico de las piezas de cirugía. Se resumen los datos en la tabla 38.

Hallazgos anatomopatológicos (Lesiones malignas: CDI, CDIS, CLI, CLIS)					
Artículos	MUTACIÓN			N cirugías	Inclusión de hallazgos
	BRCA1	BRCA2	Total		
Arver 2011 ¹⁶⁶	6	4	10	129	-
Collins 2013 ¹⁶⁷				107	-
Domchek 2010 ¹⁶⁸	5	2	7	247	NO DEFINIDO
Evans 2013 ¹⁴⁰			6	105	NO DEFINIDO
Hagen 2013 ¹⁶⁹			9	267	-
Heemserk 2007 ¹⁷⁰ , sanas	2	1	3	144	-
Heemserk 2007 ¹⁷⁰ , cancer previo	4		4	91	-
HeHeemserk 2013 ¹⁷¹	4	2	6	212	GRUPO SEGUIMIENTO
Kaas 2010 ¹⁷² , sanas	4	3	7	147	-
Kaas 2010 ¹⁷² , cáncer previo	2	3	5	107	-
Metcalfe 2014 ¹⁷³				181	NO DEFINIDO
Skytte 2011 ¹⁷⁵	1	0	1	96	NO DEFINIDO
van Sprundel 2005 ¹⁷⁷				79	EXCLUIDOS

Tabla 38. Hallazgos anatomopatológicos en piezas de cirugía de reducción de riesgos mamaria. (CDI: carcinoma ductal infiltrante, CDIS: carcinoma ductal in situ, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, CLIS: carcinoma lobulillar in situ).

La detección de lesiones malignas infiltrantes o in situ en las piezas de cirugía de reducción de riesgos mamaria en los estudios seleccionados oscila entre el 1,04% del estudio de Skytte¹⁷⁵ al 7.75% del estudio de Arver¹⁶⁶, con una media del 3.66%.

Dada la gran variabilidad en las determinaciones anatomopatológicas y los estudios radiológicos previos a la cirugía mamaria en portadoras entre los trabajos, así como la inclusión de datos de las series de casos; se ha realizado sólo una descripción de los datos extraídos.

Por su influencia en la interpretación del resultado del meta-análisis en incidencia de cáncer de mama, se ha recogido también la inclusión de estos hallazgos respecto al grupo de seguimiento o su salida del análisis de resultados en cada uno de los artículos.

2. RESULTADOS BIOÉTICA

2.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BILIOGRÁFICA SISTEMÁTICA

1. Cochrane Library:

1.1. Ethics and BRCA, limitado a título/abstract/keywords: 0.

1.2. Ethics and risk reducing surgery, limitado a título/abstract/keywords: 20, seleccionados 0.

2. Búsqueda libre en Google Scholar, limitada por fechas: 2.000-2.014

2.1. Ethical issues in risk reducing breast surgery: artículos seleccionados por pertinencia 5.

2.2. Ethics and mastectomy: artículos seleccionados por su pertinencia 7.

3. Búsqueda en Pubmed

3.1. Ethics and prophylactic mastectomy: sin límites 13, seleccionados 3

3.2. Ethical and prophylactic mastectomy: sin límites, 14, seleccionados 3

3.3. Ethical and risk reducing mastectomy 0

3.4. Ethical issues and risk reducing surgery: sin límites 50, pertinentes 5.

3.5. Ethics and mastectomy limitado a 10 años: 61, pertinentes 5.

3.6. Ethics and prophylactic surgery limitado a 10 años: 28, pertinentes 2.

3.7. Ethics and breast surgery limitado a título/abstract: 37, pertinente 1.

4. EMBASE

- 4.1. Ethics and risk reducing mastectomy: sin límites 9, pertinentes 5, no repetidos, 3.
- 4.2. Ethical issues and prophylactic mastectomy: sin límites 5, pertinentes 2 ya seleccionados.
- 4.3. Ethical issues and risk reducing surgery: sin límites 16, pertinentes 3 ya seleccionados.
- 4.4. Ethical issues and mastectomy: sin límites 18, pertinentes 4, seleccionados previamente 2.
- 4.5. Ethical issues and BRCA: sin límites 17, pertinentes 5, seleccionados previamente 1.
- 4.6. Ethics and BRCA: sin límites 86, limitado a humanos 77. Pertinentes 14, repetidos 5. (Un trabajo seleccionado no incluido por imposibilidad de obtener el texto completo)

Los artículos en las diferentes bases de datos se han seleccionado por su pertinencia. Mediante la lectura de título y *abstract* y de texto completo cuando el *abstract* no está disponible.

Se incluyeron todos los artículos dirigidos hacia los aspectos éticos de la cirugía como prevención primaria en cáncer de mama hereditario. Se excluyeron todos los artículos indexados por su aceptación en comités éticos.

En la tabla 39 se resume el proceso de selección de los trabajos

Bases de datos	N artículos	n seleccionados	Total tras resolver duplicidades
Cochrane Library	20	0	33
Google Scholar	21.250	12	
PubMed	203	19	
EMBASE	142	22	

Tabla 39. Selección trabajos ética

2.2.ASPECTOS ÉTICOS DETECTADOS EN EL PROCESO DE CONSEJO GENÉTICO.

Como acto médico que es, el Consejo Genético tiene inherentes multitud de implicaciones bioéticas. Éstas se incrementan por las peculiaridades de la información genética y la extensión del proceso a los planteamientos vitales de los individuos, así como la trascendencia del mismo a terceros en su entorno familiar y en sus relaciones sociales¹⁷⁸.

La no-directividad inherente a todo el proceso es un reflejo de las características peculiares de éste, y de la necesidad de tomar las decisiones a lo largo de todo el proceso en base a los valores propios e individuales del sujeto, evitando injerencias y distorsiones externas, especialmente el clínico que actúa como consejero genético¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

En los apartados siguientes se resumen los principales aspectos éticos implicados en el proceso de consejo genético que se han detectado en el análisis bibliográfico:

1. Consentimiento Informado.

El consentimiento informado en los estudios genéticos reúne las características generales del mismo en cualquier acto médico. Durante el proceso de consejo genético se ofrecerá al individuo la realización de test genéticos^{124, 125}. El consentimiento para ello será otorgado por la persona capaz de forma libre, voluntaria y por escrito tras aportar una detallada información previa (que debe ser completa, veraz, objetiva y adecuada a la comprensión del individuo).

Una vez realizados los test genéticos el individuo puede decidir no acudir a conocer el resultado de los mismos. En este caso, el clínico está obligado a la no revelación de los mismos, los resultados serán custodiados con el mismo rigor que el resto de información médica¹⁷⁸.

En el sistema andaluz de salud el proceso y contenido del consentimiento informado, en los estudios genéticos está recogido en los artículos 12 y 13 de la Ley Autonómica de 11/2007⁶⁵.

2. Afectación a terceros y límites a la autonomía del individuo

El Consejo Genético se ha considerado desde sus inicios como un ejercicio de autonomía del individuo que acude a solicitarlo. Se invoca este principio como base del derecho individual a la información médica, pero no resuelve los conflictos derivados de la afectación a terceros.

Sin duda el proceso de Consejo Genético es un ejercicio de autonomía individual. Pero la autonomía no es un principio absoluto, y se encuentra limitada por la afectación a terceras personas, inherentes al proceso en el caso que nos ocupa por tratarse de mutaciones genéticas en línea germinal y por tanto de carácter no exclusivamente individual¹⁸².

La afectación a terceros en los test genéticos de mutación en BRCA: Estudio inicial en un probando seleccionado del árbol familiar que no necesariamente coincide con el individuo que consulta¹⁷⁸.

Carácter “familiar” de la mutación en genes BRCA es una mutación genética en línea germinal, autosómica dominante. Es por tanto heredada y heredable, la positividad en un individuo implica la positividad en ascendientes. Tiene además repercusión en los descendientes que presentan un riesgo de portar mutación del 50% para cada individuo¹⁸³.

3. Privacidad y confidencialidad

La privacidad podría definirse como el ámbito que el individuo reserva para sí en su vida personal. Esta privacidad se trata de forma confidencial, es decir, su divulgación está limitada a la voluntad del individuo.

En la relación médico – paciente (en este caso se trata de un consejero genético y un individuo que puede estar sano o enfermo) la privacidad y la confidencialidad son el eje central de la relación. Se engloban dentro de lo que se conoce como “secreto médico”¹⁸⁴.

El deber de secreto médico es parte inseparable del acto médico en sí, además de encontrarse regulado específicamente por leyes y códigos deontológicos^{134,184}.

Las únicas excepciones al secreto son: la exigencia judicial, el riesgo para la salud pública, o el riesgo inminente para el paciente o terceras personas.

Esto significa que, en cuanto a los resultados de los test genéticos, el médico está obligado ética y legalmente a informar al probando a la persona que se ha realizado el test.

Tiene además la obligación de informar, en los casos de test positivo (mutación en los genes BRCA de relevancia clínica conocida), del riesgo de sus familiares y de la necesidad de revelar el resultado del test para que puedan acceder a la posibilidad de realizar el test genético ellos mismos y tomar las medidas de prevención que sean necesarias y consideren adecuadas^{54,178}.

El clínico no puede proporcionar la información relativa al resultado del test a ninguna otra persona que no sea el individuo en el que se ha realizado (ni siquiera a otro profesional sanitario) sin el consentimiento expreso de éste⁵⁴.

La información relativa a la condición genética está sujeta, del mismo modo que el resto de información médica, a los niveles más altos de protección de datos según la legislación vigente^{134,184}.

Sin embargo, debido a las características peculiares de la información genética (descrito en la introducción como “excepcionalismo genético”) su tratamiento debe estar aún más protegido que el resto de información clínica⁵⁴.

Así, existe controversia respecto a la constancia de los resultados genéticos en la historia clínica normal por la accesibilidad de ésta a cualquier médico y que no sólo es información referente al individuo, sino que repercute en la información acerca de los familiares del individuo¹⁸⁵.

En la actualidad se considera que la constancia en el historial clínico normal del paciente debe estar supeditada al consentimiento expreso por parte de éste, y aún en este caso existen dudas respecto a la afectación a la privacidad de terceros¹⁸³.

4. Responsabilidad individual

El individuo portador de mutación deletérea (de relevancia clínica conocida) en BRCA tiene la responsabilidad de informar a sus familiares de ello porque la condición de portador de mutación en BRCA conlleva riesgos vitales para los individuos que la portan; y estos riesgos pueden ser modificados por medidas de prevención primaria / secundaria adecuadas.

El consejero genético tiene, por su parte, la responsabilidad de advertir al portador de la necesidad de informar a los familiares. Cuando el individuo no desea revelar el resultado del test genético se genera un conflicto para el clínico (consejero genético), que tiene por una parte el deber de secreto para con el portador y por otra el deber de prevenir a los terceros, en este caso los familiares¹⁸⁶.

Existe controversia respecto a si debe primar el deseo del portador de no revelar el resultado del test o el deber del clínico de evitar un perjuicio a los familiares derivado de no poder adoptar las medidas preventivas adecuadas a su riesgo. Ésta controversia gira en torno a las excepciones al secreto médico, en concreto el de riesgo vital inminente para terceros^{134,184}. Con la legislación actual y dado que la condición de portador de mutación en BRCA no es una enfermedad en sí

misma, sino una situación de riesgo incrementado para padecer la misma, la situación de riesgo vital inminente es difícil de sustentar¹²⁷.

Para evitar este conflicto la información relativa al riesgo en familiares debe tratarse desde las primeras visitas. Antes de la realización del test genético deben discutirse las diferentes posibilidades con el probando, explorar las dificultades en la comunicación familiar e informar de los riesgos derivados de no adecuar las medidas de prevención al riesgo real de cada uno de los miembros de la familia¹⁸³.

5. Veracidad

El concepto de veracidad, o la obligación del médico del compromiso con la verdad en la relación con el paciente, es relativamente reciente. Conlleva la no omisión de información salvo deseo expreso del individuo y está muy relacionada con el cambio de modelo en la relación médico-paciente desde el paternalismo tradicional al respeto a la autonomía del paciente¹⁷⁸.

Implica un compromiso de honestidad por parte del profesional sanitario en informar de acuerdo al estado objetivo de la ciencia, y de los riesgos, eficacia y resultados objetivos de las estrategias de prevención primaria y secundaria, independientemente de las preferencias y valores propios.

6. Derecho a saber y a no saber

Tanto el individuo que solicita el consejo como sus familiares, igual que en cualquier acto médico, tienen derecho a acceder a la información relativa al proceso clínico. Del mismo modo que tienen derecho al acceso a la información: completa, veraz, objetiva y adecuada; tienen derecho a no acceder a ésta.

Durante todo el proceso de consejo genético, en la realización o no de los test genéticos y en la adopción o no de las medidas de prevención habrá de respetarse la decisión de cada uno de los individuos de la familia de acceder o

no a la información. El derecho a no saber ha de ser, pues, uno de los ejes centrales del proceso de consejo genético⁵⁴.

Para respetar este derecho a no acceder a la información, ésta deberá suministrarse de forma progresiva y graduada a los deseos de cada uno de los individuos implicados en el proceso.

Puede resultar especialmente difícil para el sanitario respetar el rechazo a recibir la información, pero en el caso de intervenciones relativas al riesgo de desarrollo de enfermedades (es decir, la atención a individuos sanos) este derecho a no recibir más información de la deseada es especialmente relevante.

Sin embargo el derecho a no saber no puede ser contemplado de forma absoluta⁵⁴. Cuando entra en conflicto con otros principios, como puede ser el derecho a la información de un tercero, es el clínico el que debe valorar cuál de ellos debe prevalecer.

7. Implicaciones reproductivas

Por una parte, la limitación a la capacidad reproductiva derivada de las estrategias de prevención primaria: quimioprolifaxis con tamoxifeno y cirugía de reducción de riesgos ginecológica. De especial relevancia esta última pues supone una esterilidad no reversible; en todas las guías de práctica clínica y protocolos de manejo de portadoras de mutación en BRCA^{7,32-35} se recomienda la realización de la salpingooforectomía profiláctica una vez cumplidos los deseos genésicos¹⁸⁷.

Por otra parte, por la transmisibilidad de la mutación en BRCA a la descendencia. Respecto a los portadores que ya tienen descendencia se generan sensaciones de culpabilidad respecto a la posibilidad de haber transmitido la mutación y situaciones de conflicto generados por la posibilidad de realización de test en menores de edad^{187,188}.

En portadores que aún no han cumplido sus deseos genésicos se plantea la posibilidad de emplear técnicas de reproducción asistida para evitar la transmisión de la mutación a la descendencia^{183,186}.

Especialmente controvertido es el diagnóstico prenatal de mutaciones en los genes BRCA y la posibilidad de interrupción de la gestación en caso de positividad pero es una posibilidad. La interrupción del embarazo en base al riesgo de desarrollo de enfermedad futura plantea serias dudas éticas, pero existen precedentes pasados de interrupción de embarazo por predisposición hereditaria a enfermedades en edad adulta¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

8. Justicia.

8.1. Equidad

En el consejo genético en cáncer de mama familiar los conflictos con el principio de justicia se concretaría en la equidad: accesibilidad universal a los estudios genéticos y a las estrategias de seguimiento y/o prevención¹³⁰.

En nuestro medio contamos con un sistema sanitario público que oferta en su cartera de servicios la posibilidad del consejo genético y con ella la de realización de las pruebas genéticas a todas las personas con derecho a cobertura sanitaria.

A pesar de esta accesibilidad, la centralización de las Unidades de Consejo Genético en centros de referencia limita la accesibilidad geográfica a estos servicios. La falta de unificación de criterios, protocolos y medios en las Unidades genera también diferencias en la asistencia a los individuos¹⁸⁰.

Existe además un desequilibrio en el acceso al consejo genético derivado de causas socioculturales. La bibliografía muestra en Europa una clara desproporción en los niveles socioeconómicos respecto al acceso a las pruebas

genéticas con una sobrerrepresentación de los niveles socioculturales más elevados.

Puede explicarse por la mayor preocupación en los niveles socioculturales más altos hacia las medidas preventivas, una mayor formación sanitaria que hace que soliciten el consejo genético con mayor frecuencia. Pero también se debe a una mayor adecuación de las expectativas a la potencia real de las pruebas genéticas^{135,191}.

En niveles socioculturales más bajos existen falsas expectativas en las determinaciones genéticas que se pueden ver defraudadas en el proceso de información previo, haciendo que desestimen la realización del test. Una mayor formación sanitaria y en prevención en la población general puede ser una estrategia útil para limitar esta desproporción en el acceso al consejo genético.

8.2. Justicia distributiva

Con respecto a la justicia distributiva, especialmente relevante en el contexto de crisis económica, existen estudios de coste-efectividad que avalan el consejo genético en familias con sospecha de cáncer de mama familiar¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Estos estudios evidencian que las estrategias de consejo genético y realización de test, junto a la adecuación de las estrategias de prevención al riesgo real de cada individuo son coste-efectivas en familias de alto riesgo¹⁹²⁻¹⁹⁶.

Existe una amplia controversia en cuanto al coste-efectividad de la realización de test genéticos en casos de baja sospecha familiar. La incidencia estimada epidemiológicamente de mutaciones deletéreas en BRCA es de 0.06 a 0.26%^{69,195} en la población general y no está justificada la realización de test desde el punto de vista de los sistemas sanitarios¹⁸⁷.

La controversia aparece en los casos en los que existe una fuerte sospecha de factores genéticos en la etiología del cáncer por edad u otras particularidades, y

en las poblaciones en las que la incidencia de mutaciones es muy superior a la población general. Esto último sucede, por ejemplo, en judíos Ashkenazi donde la incidencia estimada de mutación en BRCA es de 2.3%¹⁹⁵.

Mientras la realización del test genético en pacientes diagnosticados de cáncer con características peculiares parece estar comúnmente aceptado y se contempla en los protocolos de todo el mundo, no sucede lo mismo en cuanto al screening para individuos asintomáticos en poblaciones con alta prevalencia.

Con respecto a otros aspectos de justicia distributiva, se ha debatido la posibilidad de que el uso de medios en la prevención primaria y secundaria en portadoras pudiera suponer una limitación en cuanto a los medios disponibles para la atención al resto de pacientes.

Respecto a este particular, las medidas preventivas en Medicina tienen una consideración equivalente a cualquier otro tratamiento médico, por lo que no procede dudar de su aplicabilidad desde el punto de vista ético. Corresponde a los profesionales adecuar su actividad asistencial a los medios disponibles en cualquier contexto mediante el uso de técnicas de eficiencia contrastada y en base al estado de la ciencia en cada circunstancia individual¹⁹⁷.

9. Discriminación genética

El término “discriminación genética” se ha acuñado para describir la percepción de un tratamiento negativo hacia determinados individuos en base a su dotación genética, conocida. o presumida en base a los antecedentes familiares.

Esta percepción negativa se basa en dos aspectos que condicionan la percepción social de la genética, el determinismo genético (somos lo que nuestros genes codifican) y el excepcionalismo genético (la información genética es especial, inmutable y con una potencialidad diferente al resto de la información sanitaria)¹⁹⁸.

Estas dos concepciones de la información genética a nivel social, que no coinciden con lo que conocemos en la actualidad de la información genética y que tienden a sobreestimar la influencia de la carga genética en el riesgo de desarrollo de enfermedades futuras, condicionan las actitudes sociales hacia la realización de los test genéticos. Además, pueden influir en gran medida en las decisiones sobre realización o no de los test y en la adopción de las estrategias de prevención tras éstos¹⁹⁹.

En 2008 en Estados Unidos se incorporó a la legislación una ley específica que prohibía la discriminación en base a la información genética para aseguradoras sanitarias y usar la información genética para decidir sobre la contratación o no de un trabajador²⁰⁰.

A nivel internacional se han desarrollado normativas para limitar las posibilidades de discriminación en base a la carga genética, como el Convenio de Oviedo¹³². En nuestro medio existe también regulación legal que protege la privacidad de la información genética, si bien no existe legislación específica sobre discriminación genética¹³⁴.

Sin embargo, la posibilidad de discriminación no se limita a los aspectos relacionados con la legislación y la protección de la información genética. Incluye el riesgo de la “discriminación social”²⁰¹, la actitud del resto de la sociedad respecto a los portadores de riesgo genético y sus implicaciones en las relaciones con terceros e incluso en las relaciones sentimentales y los planteamientos reproductivos.

10. Consideración de los valores individuales

Cada uno de los individuos que solicita el consejo genético tiene unos valores propios que serán un factor fundamental en la toma de decisiones. Estos valores individuales deben ser explorados en las entrevistas pre-test del consejo genético y cuidadosamente observados a lo largo de todo el proceso.

Los valores que el individuo tomará en cuenta en el proceso de consejo genético influyen a la hora de decidir realizar o no el test, en la opción clínica escogida en función del resultado de éstos, en la reticencia a informar del riesgo a los familiares o incluso en la propia relación con el consejero genético.

Su identificación es fundamental para establecer una adecuada comunicación con el individuo durante el consejo genético y es útil para el proceso de toma de decisiones en las estrategias preventivas. Estos valores son diversos, con un peso en la decisión final que depende del que cada individuo otorgue y deben de ser considerados y respetados¹⁸¹. Se incluyen dentro de los valores individuales los relacionados con aspectos espirituales (entre ellos los religiosos), estéticos (relacionados con la imagen corporal percibida, criterios subjetivos de belleza, etc.), sexuales, de responsabilidad con terceros, tolerancia a la incertidumbre y dolor, etc.

2.3. CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS MAMARIA, ASPECTOS ETICOS DETECTADOS EN LA EXPOSICION DEL PROBLEMA CLINICO

2.3.1. Planteamiento de opciones de prevención

El objetivo final del Consejo Genético en Oncología, como ya se sabe, es la prevención. Por tanto, una parte fundamental del mismo es el planteamiento de las opciones de prevención primaria y secundaria.

Hacer referencia en este punto a la realización de determinaciones genéticas en los síndromes de predisposición oncológica múltiple, para los que en muchos casos no existe screening y en los que la mortalidad se debe a procesos oncológicos de origen extramamario^{54,60,143}.

Respecto a las portadoras de mutación deletérea en los genes BRCA 1 y 2, la información sobre las medidas de prevención posibles se realiza en al fase pre-test de forma general. Y de nuevo tras la determinación analítica, individualizado respecto a los resultados de ésta y a las características y riesgos asociados de cada uno de los individuos.

La adopción de medidas de prevención, especialmente cuando sean medidas irreversibles como la cirugía, deben ser adoptadas tras una información adecuada. Existen controversias acerca del establecimiento de períodos de tiempo entre la información y la toma de decisiones para la cirugía, en base a la limitación a la autonomía del paciente que esto podría suponer.

En realidad, se trata de decisiones preventivas sobre un órgano sano en las que, *a priori*, no hay una necesidad de adopción de medidas rápida porque no se modificará el pronóstico. Es cierto que el período previo a la adopción de medidas de prevención puede suponer un impacto psicológico en individuos susceptibles. Es tarea del consejero disminuir la ansiedad durante el proceso

mediante una información adecuada y con la garantía clínica de que, se trata de un individuo sano⁶⁰.

Por otra parte, la decisión final será adoptada con autonomía por el portador de mutación por lo que el establecimiento de un período previo a la adopción de medidas, siempre que sea flexible, no limita la autonomía del individuo. Es más, puede garantizar que la decisión del individuo sea la más adecuada a sus preferencias al permitir la reflexión acerca de la misma¹⁴³.

El primer requisito para la toma de decisiones (ya sea la realización del test o la adopción de medidas preventivas) es evitar la interferencia de otras situaciones de estrés en el proceso.

La decisión de adoptar medidas de prevención primaria quirúrgicas debe realizarse en ausencia de interferencias externas dentro de la medida de lo posible; esto incluye influencias del consejero tanto como de circunstancias estresantes en la vida del individuo. A modo de ejemplo, el diagnóstico de cáncer, o el fallecimiento de un familiar cercano por cáncer, puede precipitar en portadoras de mutación la decisión de someterse a una cirugía de reducción de riesgos.

Para garantizar la decisión autónoma del individuo debe prestarse soporte psicológico adecuado y limitar la adopción de medidas irreversibles hasta que se atenúe el impacto de la situación puntual en el proceso de toma de decisiones.

2.3.2. Prevención secundaria.

En el caso de portadoras de mutación en BRCA se incluye bajo el término de prevención secundaria el seguimiento estrecho de mama y ovarios mediante exploración física y pruebas complementarias, con características y periodicidad variables en función de los protocolos y guías clínicas.

El término de prevención puede llevar a error, pues en realidad se trata de técnicas de *screening* o diagnóstico precoz. La intención de estas estrategias de prevención secundaria es la de reducir el riesgo de mortalidad por el cáncer de mama u ovario, pero no la disminución del riesgo de desarrollo de la enfermedad¹⁴³.

En sentido estricto, el seguimiento realmente incrementa el riesgo de diagnóstico de cáncer pues pretende el diagnóstico no sólo de las lesiones malignas, sino también de lesiones premalignas que pudieran llevar a éstas.

Las estrategias de prevención secundaria o *screening*^{7,32-35,41,55,61,86} presentan características diferenciadas en el caso de la mama y el ovario, en el caso del cáncer de mama (como ya se presentó con detalle en el apartado correspondiente de la introducción) existe un *screening* eficaz dentro de las limitaciones y existe tratamiento quirúrgico y adyuvante eficaz que proporciona unas tasas de supervivencia muy altas.

En el caso del cáncer de ovario no existe ningún esquema de seguimiento que permita un diagnóstico precoz del cáncer, podemos decir que no existe *screening* eficaz^{7,32-35,41,55,61,86}. Se trata, además, de un cáncer de alta letalidad con unas tasas de supervivencia muy bajas. Por esta particularidad las guías de práctica clínica recomiendan, en mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario, las medidas de prevención primaria (cirugía de reducción de riesgos ginecológica) una vez cumplidos los deseos genésicos⁹⁶⁻⁹⁸.

Como aspectos de mayor relevancia en el seguimiento, la carga psicológica que supone para las portadoras de mutación la realización de las pruebas complementarias y el período entre éstas y la comunicación de los resultados. Garantizar un adecuado soporte en las portadoras que optan a medidas de seguimiento es crítico para disminuir la ansiedad al resultado, garantizar la adherencia al mismo y asegurar su eficacia en cuanto a la detección precoz del cáncer²⁰².

2.3.3 Prevención secundaria mamaria y cirugía de reducción de riesgos ginecológica

La salpingooforectomía bilateral profiláctica, en pacientes entre los 35 y 45 años ha demostrado en múltiples estudios prospectivos su eficacia tanto en la reducción de incidencia de cáncer de ovario, tubárico y primario peritoneal; como su papel en la reducción de riesgo de cáncer de mama^{94,96-98}.

La bibliografía estima que la reducción de mortalidad global en pacientes sometidas a salpingooforectomía bilateral profiláctica antes de los 45 años se encuentra en torno al 70%, con una reducción de incidencia de cáncer de mama entre el 48-60%^{94,96-98}.

La cirugía de reducción de riesgos ginecológica, no por ser menos visible externamente presenta menor morbilidad. Las consecuencias de una menopausia precoz sobre el riesgo cardiovascular, la masa ósea y la calidad de vida deben ser sopesadas al considerar este tipo de intervención²⁰³.

Una estrategia adoptada con frecuencia en portadoras de mutación en BRCA es la cirugía de reducción de riesgos ginecológica y un seguimiento protocolizado de la mama⁹⁴.

La controversia en este punto podría resumirse en la pregunta ¿cuánta reducción de riesgo es la adecuada?

De acuerdo a la necesaria no-directividad del consejo y a las peculiaridades de éste como acto médico, la respuesta a esta pregunta debe darla cada paciente concreto. Tras informar al individuo portador de riesgo deberá ser éste el que establezca que reducción de riesgo considera adecuada para sí mismo en base a la evidencia científica disponible y en base las consecuencias y posibles complicaciones derivadas de cada una de las estrategias que se le proponen^{54,143,204}.

2.3.4. Prevención primaria, cirugía de reducción de riesgos

2.3.4.1. Terminología

La prevención primaria en portadoras de mutación en BRCA incluye la cirugía y la quimioprofilaxis. El objeto del presente estudio es la cirugía mamaria y sobre ésta se va a centrar el estudio, por lo que al hacer referencia a la prevención primaria o a la cirugía, se estará haciendo a la cirugía mamaria concretamente.

Los términos de cirugía preventiva o cirugía profiláctica han sido ampliamente utilizados en la bibliografía y sin embargo resultan poco adecuados. En los últimos años se ha generalizado el uso del término de cirugía de reducción de riesgos que refleja de forma más fiel el concepto al que hace referencia.

Primero, porque es una cirugía que se realiza en individuos sanos, que portan un riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Y segundo, porque la cirugía disminuye de forma significativa el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, pero no hace que este riesgo desaparezca completamente.

El uso de terminología adecuada evita crear expectativas innecesarias, especialmente en individuos especialmente susceptibles por sus condiciones previas y que deben tomar decisiones complejas basadas en una gran cantidad de información nueva y muy técnica.

2.3.4.2. Cirugía en portadores sanos con familiares afectados de cáncer de mama.

Una de las principales situaciones de conflicto que se generan en el planteamiento de la cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadores sanos, es aquella en la que hay familiares portadores de mutación con un diagnóstico previo de cáncer de mama.

Como es conocido, la tendencia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es a la conservación del órgano. Los cirujanos de mama consideran que uno de los mayores logros del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha sido la demostración de la seguridad y eficacia de la cirugía conservadora. De hecho en la actualidad las tasas de cirugía conservadora de mama se sitúan de forma global por encima del 70-80%^{205,206}.

Cuando planteamos la cirugía de reducción de riesgos mamaria se plantea la paradoja de la conservación mamaria en el tratamiento del cáncer frente a la exéresis completa de un órgano sano en base a un riesgo de desarrollo del cáncer^{94,143,204}.

Esta paradoja genera conflictos tanto para las portadoras y como para el cirujano cuando se plantea la posibilidad de realizar la cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras sanas con familiares cercanos (hermanas o madres, por ejemplo) que también portan la mutación y han sido tratadas con cirugía conservadora.

Se deben diferenciar dos situaciones distintas.

1. La paciente con cáncer de mama fue tratada sin conocer su estado de portadora de mutación.

En esta situación el profesional se siente más cómodo, pues la paciente ha sido tratada de acuerdo a los datos clínicos de que se disponía en el momento del

diagnóstico. La propuesta de medidas de prevención primaria en portadores sanas es valorada como un proceso independiente al tratamiento del cáncer en el familiar por lo que no se perciben discordancias en las propuestas de cirugía.

Respecto a la portadora con diagnóstico previo de cáncer se le debe aportar información pronóstica respecto a la cirugía conservadora de mama en portadores de mutación basada en la evidencia disponible^{7,39,40}.

Se informará sobre el riesgo de recurrencia y cáncer contralateral ajustado a sus características individuales^{39,207}; se plantearán, en función de su historia oncológica, las estrategias de prevención primaria y secundaria de forma similar a las portadoras sanas^{208,209}.

2. Cirugía conservadora de mama en la paciente conocedora de su condición de portadora de mutación.

Respecto al planteamiento de una cirugía de reducción de riesgos en la portadora sana, es una de las opciones de prevención que se oferta a todas las portadoras y es el objeto principal de este estudio.

La decisión de conservar la mama en la portadora sintomática la tomará la propia paciente en base a la información recibida, planificando el tratamiento para su cáncer de forma individualizada con el equipo de profesionales que la atiende. Debe ser tratado de forma independiente al proceso de la portadora sana para evitar influencias externas en cada proceso individual^{194,210}.

La paradoja entre el tratamiento conservador en mama y la radicalidad en la cirugía de reducción de riesgos mamaria sobre un órgano sano va a ser una constante en la cirugía de reducción de riesgos en portadoras de mutación en BRCA igual que en otras cirugías de reducción de riesgos, con las particularidades derivadas de la peculiaridad de la mama.

En el planteamiento de las opciones quirúrgicas en la mama, en las pacientes con diagnóstico de cáncer tanto como en las portadoras sanas, es el cirujano especialista en mama el que puede resolver con mayor eficacia las incertidumbres derivadas de las diferentes técnicas quirúrgicas posibles.

Igual que en cualquier otro planteamiento terapéutico en mama, el manejo multidisciplinar optimiza la asistencia a la paciente (o a la portadora sana) y permite evitar la aparición de conflictos adecuando la información en cada momento del proceso y a cada aspecto de la asistencia clínica^{2,211,212}.

Para la resolución de los posibles conflictos que puedan presentarse en los diferentes miembros de la familia, hay que tener siempre presente que las opciones de prevención y las decisiones sobre éstas son individuales. Cada portador de mutación, en base a la información recibida, tomará la decisión más adecuada para sí mismo, y esto debe tenerse presente desde las fases pre-test del consejo.

2.3.4.3. Cirugía de reducción de riesgos, factores implicados en el proceso de toma de decisiones.

El proceso de toma de decisiones, especialmente en lo que concierne a la cirugía de reducción de riesgos, está muy influida por factores individuales presentes en los individuos de forma previa al proceso de consejo genético. Estos factores individuales deben explicitarse desde la fase pre-test del consejo para poder enfocar la información y garantizar su puesta en valor como elementos que influirán de forma radical en la adopción de las medidas de prevención^{143,204,213}.

Estos factores incluyen:

1. Creencias personales: miedos, estrés relacionado con la apreciación subjetiva del cáncer y sus tratamientos, emociones. Uno de los principales factores implicados en la decisión de la mastectomía profiláctica es el estrés

relacionado con el cáncer en el pasado, que condiciona los comportamientos posteriores dirigidos a corregir ese disstres^{144,214}.

2. Impacto psicológico de la historia familiar²¹⁴. La historia familiar de cáncer produce en los portadores sanos efectos múltiples de sobreestimación de los riesgos, hipervigilancia, vulnerabilidad e impotencia y muchos otros. Todo ello repercutirá en el modo en que los portadores sanos evalúan las posibles estrategias de prevención.

Para canalizar este impacto psicológico y que no interfiera con una decisión realmente autónoma del individuo es fundamental el apoyo psicológico durante el proceso de consejo genético^{86,154}.

3. Percepción subjetiva del riesgo. Es el factor determinante en la decisión de cirugía de reducción de riesgos y está fuertemente influido por las creencias, la historia familiar y las características de la personalidad. Adquiere especial relevancia en situaciones de disparidad importante entre el riesgo percibido por el sujeto y su riesgo objetivo, pues en este caso la toma de decisiones se verá influida de modo que podría llevar a adoptar medidas contrarias a las que resultarían recomendables en base al riesgo real^{191,215}.
4. Historia personal. Aunque la historia personal de cáncer de mama no es el factor que más influencia tiene en la decisión final, lo cierto es que las pacientes sometidas a mastectomía terapéutica están más inclinadas a la cirugía de reducción de riesgos que aquellas sometidas a cirugía conservadora. En torno a un tercio de las pacientes que consultan en consejo genético ya han presentado un cáncer de mama, por lo que debe prestarse especial atención a esta circunstancia¹⁴⁴.
5. Incertidumbres sobre la cirugía de reducción de riesgos. La inquietud sobre los efectos y complicaciones de la cirugía, las vivencias previas de cirugías terapéuticas o las expectativas depositadas en la cirugía en base a

informaciones previas procedentes o no del ámbito sanitario^{201,216} modifican la percepción individual sobre la cirugía de reducción de riesgos.

Una información adecuada (importante evitar la transmisión de inclinaciones del profesional) sobre las técnicas, posibilidad de reconstrucción, posibles complicaciones y efectos sobre la reducción de riesgos; especialmente cuando es ofrecida por los especialistas quirúrgicos, permite ajustar las expectativas de las portadoras a los beneficios y potenciales complicaciones de las técnicas quirúrgicas²⁰¹. Es cierto que la decisión sobre la realización de la cirugía o no, está más influida por los factores preexistentes en cada individuo que por la información aportada durante el consejo genético, y que el impacto sobre la información objetiva del riesgo es limitado. Pero la información objetiva aportada durante todo el proceso tiene relevancia en cuanto aporta consistencia a la decisión final²¹⁷.

Primero, por su efecto indirecto sobre la percepción subjetiva del riesgo. El asesoramiento permite una mayor aproximación entre el riesgo percibido y el objetivo de cada portadora permitiendo una decisión más adecuada a la posibilidad real de desarrollo de cáncer.

Segundo, porque la decisión de mastectomía está mediada por una percepción de alto riesgo de desarrollo de cáncer (en muchos casos casi un sentimiento de predestinación a padecer cáncer) y una gran preocupación sobre el cáncer en sí mismo. La información aportada durante el proceso de consejo genético es básica para modificar el riesgo percibido y ajustarlo en lo posible al riesgo objetivo¹⁴⁴.

El consejo genético es sólo un evento dentro del proceso de toma de decisiones en la adopción de medidas de prevención, y sin embargo, puede mejorar la calidad de todo el proceso garantizando una decisión final libre y autónoma^{191,215}.

2.4. ANÁLISIS PRINCIPALISTA DE LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS MAMARIA.

Aunque el análisis principalista tenga tendencia a simplificar los procesos clínicos haciendo que pierdan parte de su riqueza en matices; los principios deben estar presentes en cualquier análisis ético.

A continuación se presenta el análisis de los principios bioéticos respecto a la cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras de mutación deletérea en BRCA.

2.4.1. No maleficencia.

Es el principio que subyace a cualquier actividad sanitaria. En el caso de la prevención primaria en portadoras sanas adquiere su máxima relevancia pues no se puede alcanzar mayor estado de salud que estar sano.

En el caso de las portadoras sanas, cualquier daño por nimio que fuera supone un menoscabo en su integridad. La cirugía de reducción de riesgos mamaria no es inócua, sino que presenta riesgo de complicaciones que igual que en cualquier otra cirugía son por definición involuntarias, indeseadas y directamente relacionadas con el acto quirúrgico en sí²¹⁸.

Desde el principio de no maleficencia, al plantear la cirugía de reducción de riesgos mamaria se debe realizar un balance entre el riesgo de la técnica quirúrgica y los beneficios esperados de ésta.

Los riesgos absolutos respecto a una intervención médica son los riesgos vitales y las lesiones con potencialidad irreversible. En este caso, la cirugía de reducción de riesgos mamaria es irreversible y presenta un fuerte impacto en la imagen corporal y en el ámbito psicológico, pero no supone un riesgo vital pues

las complicaciones graves asociadas al procedimiento se sitúan en la bibliografía por debajo del 3%.

En este caso, en el que el balance entre el riesgo y beneficio es proporcionado desde el punto de vista clínico, la valoración respecto a los riesgos no vitales corresponde al balance individual de cada portadora^{196,197,219}.

La información relativa a la morbilidad de la cirugía de reducción de riesgos mamaria proporcionada por el cirujano de mama, aporta todos los riesgos y detalles relativos a la intervención y permite al individuo establecer su propio balance entre los riesgos clínicos y los beneficios individuales esperados²¹⁷.

2.4.2. Justicia.

2.4.2.1. Justicia distributiva.

Los estudios de coste-eficacia en la cirugía de reducción de riesgos mamaria han demostrado que la cirugía de reducción de riesgos mamaria y el seguimiento son coste-efectivas en portadoras de mutación deletérea en los genes BRCA^{158,165,192,193}.

Como crítica a los estudios tradicionales de coste-beneficio, se debe tener en cuenta que los modelos tradicionales se limitan a los aspectos económicos y no incluyen el impacto psicológico ni los valores de los individuos. Así pues, es responsabilidad del clínico contemplar estos aspectos en cada individuo que asiste y establecer en cada caso particular el balance entre la atención al individuo y su responsabilidad con el mantenimiento de la atención sanitaria a la comunidad^{196,197,214}.

2.4.2.2. *Equitatividad*

Existen disparidades en la accesibilidad al consejo genético tanto como a las medidas de prevención. Los conflictos son diferentes en función del sistema sanitario, las medidas legislativas nacionales y las peculiaridades socioculturales¹³¹.

En nuestro medio hay una garantía de accesibilidad por la existencia de un sistema sanitario público que incluye en su cartera de servicios el consejo genético y las estrategias de prevención primaria y secundaria recomendadas por las guías de práctica clínica internacionales^{7,32-35,41,55,61,66,86}.

Los conflictos relacionados con la equitatividad en nuestro medio se derivan de la ausencia de protocolos definidos a nivel nacional que unifiquen la práctica clínica. Existen diferencias sustanciales en la asistencia a la predisposición genética al cáncer que generan situaciones de inequidad en el acceso a la cirugía de reducción de riesgos⁵³.

2.4.3. *Autonomía:*

Cualquier actuación en Medicina debe tener como guía el principio de autonomía, en el caso del consejo genético y en el marco de la no-directividad de éste, es la base de la asistencia durante el proceso y en la toma de decisiones.

Más aún, en el caso de la cirugía de reducción de riesgos mamaria, en las que la decisión quirúrgica se adoptará en base a los beneficios individuales esperados y a la percepción subjetiva de éstos.

Las únicas limitaciones al ejercicio de la autonomía de las portadoras que deciden someterse a una cirugía de reducción de riesgos mamaria son las que establece el marco clínico en el que necesariamente se realizan. Los protocolos, la valoración por los comités multidisciplinares de mama y la regulación legal

del proceso de consejo genético son los que establecen los límites a la decisión individual de realizar una cirugía de reducción de riesgos mamaria^{65,66}.

Desde el reconocimiento de su papel en el proceso de consejo genético, es importante evitar una influencia excesiva de estos límites para evitar volver al paternalismo tradicional. En este caso con decisiones tomadas por el protocolo o el comité sin atender a los deseos y a las características y peculiaridades de cada portadora concreta¹⁴³.

Para garantizar la autonomía de las portadoras en la decisión de realizar la cirugía de reducción de riesgos es fundamental la información, una evaluación y soporte psicológico adecuado, la realización conjunta de un balance riesgo-beneficio individual y evitar una toma de decisiones precipitada consensuando con cada individuo unos períodos de reflexión previos a la adopción de medidas.

En cualquier caso debe tenerse en perspectiva que se trata de técnicas quirúrgicas que se realizan dentro de unos márgenes de incertidumbre más amplios de lo habitual, y que se trata de cirugías destinadas a evitar un riesgo en individuos sanos^{143,197}.

Por todo ello, en solicitud de cirugías de reducción de riesgo fuera de las indicaciones establecidas por consenso hay que prestar especial atención y no debe olvidarse que la elección de tratamientos no goza del mismo nivel de protección ético y legal que el rechazo al tratamiento.

2.4.4. Beneficencia

El primer paso es establecer qué se considera beneficio en la cirugía de reducción de riesgos mamaria. Respecto a la finalidad de la cirugía en portadoras, se ha referido en amplitud en al apartado de *end point* de la cirugía de reducción de riesgos mamaria.

En cualquier caso, al tratarse de cirugías sobre un órgano sano en individuos que son sanos (aunque porten un riesgo de desarrollo de la enfermedad no la padecen en este momento), el beneficio para el individuo sólo puede ser estimado por éste.

En este caso el clínico, ya sea el consejero genético o el especialista quirúrgico, debe limitarse a aportar la información objetiva sobre la capacidad de reducción de riesgos de la intervención sin valorar el beneficio para el individuo^{131,214}.

2.5. ANÁLISIS DEL PROCESO DE INFORMACIÓN Y TOMA DE DECISIONES EN LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGOS MAMARIA

2.5.1. Identificación del agente moral

En la decisión de realizar una cirugía de reducción de riesgos mamaria (de la misma forma que en el resto de decisiones a lo largo del proceso de consejo genético), es el individuo que consulta el que, desde una información objetiva, comprensible y completa y en base a sus creencias y valores, tomará la responsabilidad de la realización de la cirugía.

La no-directividad del proceso de consejo genético es, si cabe, aún más necesaria en el planteamiento de la cirugía de reducción de riesgos. Que la decisión sea difícil no implica la posibilidad de sustitución por el clínico. Ha de ser el individuo el que, desde su voluntad y en ejercicio de su autonomía se haga responsable de la adopción de la estrategia de prevención.

La función del consejero genético, y del cirujano en su caso, es habilitar, favorecer y empoderar la decisión libre y autónoma del individuo.

2.5.2. Proceso no directivo, toma de decisiones no compartida.

Por término general el profesional sanitario tiende a involucrarse en el proceso de toma de decisiones de los pacientes, generando serias dudas de la no directividad del proceso de toma de decisiones en la práctica clínica en general.

En el caso del consejo genético, y especialmente en la adopción de cirugías de reducción de riesgos, no puede haber dudas en el respeto a los requerimientos éticos de la toma de decisiones. Debe garantizarse que, en lo posible, la decisión final sea tomada por la portadora en base a sus propios valores e intereses y en

ausencia de influencias de terceros (especialmente los profesionales sanitarios¹⁸⁰).

En el marco de la no-directividad del consejo genético podemos encontrar dos modelos para enfocar la relación entre el médico y el portador. El modelo informativo y el modelo interpretativo¹⁹⁷.

En el primero, el consejero se limita a transmitir de forma empírica y emocionalmente neutra la información relativa a la cirugía de reducción de riesgos. En este modelo informativo, el clínico no se va a involucrar en el proceso de toma de decisiones, centrandolo su papel en la exposición de riesgos y beneficios en base a los datos objetivos disponibles.

En el modelo interpretativo el clínico debe transmitir la información objetiva, pero además explora en el portador los valores y preferencias. En este modelo el clínico colabora con el portador a clarificar, jerarquizar e integrar sus prioridades, preferencias y valores con la información aportada.

El modelo interpretativo resulta mucho más exigente con el clínico, pues implica la necesidad de hacer conscientes los propios valores y preferencias y evitar enfocar éstos en el portador para garantizar que no influyan en el proceso de toma de decisiones.

Requiere también una mayor disciplina en la aceptación de las decisiones de la portadora en cuanto a la realización o no de la cirugía de reducción de riesgos. La ausencia de esa “neutralidad emocional” del modelo informativo genera también mayor incomodidad en el clínico ante decisiones que pueden considerarse como no adecuadas desde el punto de vista del consejero.

2.5.3. Implicaciones clínicas y éticas, análisis de conflictos

Respecto a la cirugía de reducción de riesgos mamaria, existen puntos concretos que se repiten en la bibliografía como potenciales fuentes de conflicto.

1. Afectación a la integridad corporal e imagen de uno mismo. La mama, por su impacto en la imagen corporal y como símbolo estético y de femineidad presenta características peculiares que exceden a los riesgos biológicos de su extirpación²¹⁹.
2. Implicaciones en la vida sexual y reproductiva. Mayor repercusión en la vida reproductiva de la cirugía de reducción de riesgos ginecológica; y en la vida sexual de la cirugía mamaria (íntimamente relacionada con el punto anterior)^{143,204}.
3. Carga sociocultural asociada a la mastectomía en el mundo occidental. Cuando no se realiza reconstrucción la ausencia glandular es visible a simple vista, e incluso cuando se realiza la reconstrucción el resultado final puede no ser satisfactorio²⁰⁴.
4. Cirugías realizadas en órganos sanos y en individuos sanos, que sólo son portadores de un riesgo aumentado de enfermedad. La condición de riesgo no es una enfermedad en sí misma, por lo que la cirugía en el caso de la reducción de riesgos no mejora la condición individual sólo disminuye la posibilidad de que empeore esta condición individual. Esto genera dudas respecto al grado de protección de la elección de tratamiento en este caso.
5. El beneficio esperado de las técnicas de reducción de riesgos no es visible a nivel individual sino poblacional, mientras los efectos adversos y complicaciones son individuales tanto como colectivos o poblacionales¹⁹⁶.

6. En los casos en los que no existe mutación detectables (test no concluyentes o no informativos) y en las mutaciones deletéreas en BRCA por su penetrancia incompleta, no es posible conocer en cada caso individual si no se desarrolla el cáncer por la cirugía de reducción de riesgos o porque nunca llegaría a aparecer.
7. Concepto de riesgo: riesgo objetivo o percepción individual del riesgo. Valoración específica de los riesgos percibidos, especialmente en intervenciones quirúrgicas, proporcionalidad de la reducción de riesgo a la intervención. La eficacia médica no es el único parámetro a valorar en la toma de decisiones^{143,216,219}.
8. Influencia de modas o tendencias en las decisiones individuales, aparición de nuevos grupos de autoridad con influencia en las decisiones individuales^{216,220}.
9. Papel del cirujano en el proceso de información y en la toma de decisiones.

El cirujano especialista en mama es el responsable clínico de las medidas de prevención primaria y secundaria sobre la mama en las portadoras de mutación¹⁴⁵.

Es el cirujano de mama (junto al especialista en Cirugía Plástica) el que realiza la cirugía de reducción de riesgos en el caso de optar por ella, y el que conoce la morbilidad y los detalles técnicos de la misma.

El proceso de toma de decisiones en la cirugía de reducción de riesgos mamaria se basa tanto en la percepción del riesgo de cáncer de mama, como en el balance riesgo / beneficio que establece cada paciente^{204,219}.

La información sobre los beneficios esperados de la cirugía de reducción de riesgos mamaria es dada por el consejero genético. Para la evaluación de riesgos se tiene en cuenta tanto el impacto psicológico y sexual de la cirugía,

como los riesgos clínicos de la intervención^{221,222}. Para una evaluación global de los riesgos es imprescindible una información detallada y completa de los riesgos inherentes a la intervención quirúrgica, que, igual que en cualquier otra intervención, es responsabilidad del profesional que la realiza.

Además, el cirujano de mama es el responsable del seguimiento clínico en los casos en los que la portadora opte por la vigilancia intensiva. En la estrategia de prevención secundaria existe consenso en la necesidad de realizar una exploración semestral por un experto en exploración mamaria, además de las técnicas de imagen^{5,7,41,55,61,86}.

En las estrategias de vigilancia intensiva, así como en las intervenciones quirúrgicas de reducción de riesgos, el cirujano es el actor directo del proceso; especialmente cuando aparecen complicaciones o efectos inesperados²¹².

La información sobre el balance riesgo y beneficio clínicos de un proceso complejo como la cirugía de reducción de riesgos es mejor conocida por el ejecutor, en este caso el cirujano de mama²¹².

DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

1.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS. LIMITACIONES METODOLÓGICAS

Los términos meta-análisis y revisión sistemática van indefectiblemente unidos y no podría ser el estudio cuantitativo sin la búsqueda y selección de los datos a analizar^{223,224}.

Las limitaciones del meta-análisis son, por un lado, las derivadas de la revisión sistemática sobre la que se sustenta y por otro de la calidad de los estudios incluidos para el análisis cuantitativo^{223,224}.

1.1.1. Limitaciones de la revisión sistemática

En este estudio la búsqueda bibliográfica ha sido amplia, incluyendo bases de datos de literatura gris, búsqueda libre en la red y referencias cruzadas entre los estudios seleccionados para disminuir las posibilidades de no localizar trabajos pertinentes a la búsqueda.

En este caso la principal limitación que podríamos encontrar en la revisión bibliográfica, es la posibilidad de que se hayan obviado series pequeñas que por el escaso número de pacientes incluidos no hayan sido publicadas. Dada la escasa prevalencia de mutación en población general el número de casos incluido en los estudios publicados es limitado, por lo que series aún más pequeñas que no hayan sido publicadas probablemente no hubieran influido de forma relevante en el resultado final.

Respecto a la limitación temporal, se estableció el período de búsqueda en base a la existencia de la revisión Cochrane publicada en 2010 por *Lostumbo et al*⁸², que incluía trabajos publicados hasta 2005.

1.1.2. Limitaciones del metaanálisis

1. Sesgos.

Existen ciertas limitaciones derivadas de la propia técnica de realización del meta-análisis que pueden alterar los resultados de éste y deben ser tenidas en cuenta al interpretar los resultados: los posibles sesgos de selección y sesgos de publicación de los resultados.

Respecto al sesgo de publicación se ha realizado un análisis específico para determinar su presencia y valorar los resultados del meta-análisis en función de esta posibilidad.

Por otro lado, la combinación de estudios con un mismo sesgo potencia el efecto de éste en el resultado final. Por ello se ha realizado un análisis cualitativo de los estudios incluidos en el análisis detectando sesgos que puedan influir en la valoración final de los resultados.

Los sesgos identificados en el análisis de los estudios incluidos en este trabajo limitan la interpretación de los resultados sin comprometer la validez de los mismos.

En todos los estudios analizados están presentes los sesgos de supervivencia (derivados de la no inclusión de portadoras fallecidas por cáncer o que se encuentran en estadio IV de la enfermedad) y el sesgo derivado de la elección voluntaria de la estrategia de prevención. Respecto al primero, debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados pero no es evitable. Respecto a la posibilidad de estudios aleatorizados en estrategias de prevención en portadoras, se discute extensamente en apartados posteriores.

Se ha detectado también sesgo de medida de los casos de enfermedad en alguno de los estudios seleccionados, en concreto en el estudio de Heemskerk¹⁷¹, donde el período de seguimiento previo a la intervención en el

grupo de cirugía se incluye en el grupo de vigilancia intensiva. Por otra parte, la atribución de los cánceres detectados en las piezas de cirugía de reducción de riesgos al grupo de seguimiento en el estudio de Heemskerk¹⁷¹, y el hecho de que no se defina si se excluyen del análisis o en que grupo se consideran en el resto de los estudios, también introduce limitaciones en la estimación de la magnitud del efecto de la cirugía. Ambos aspectos (la estimación del seguimiento y la inclusión de los cánceres hallados en las piezas quirúrgicas), pueden influir en una sobreestimación del efecto protector de la cirugía, pero no invalidan los resultados finales.

Respecto a los posibles factores de confusión, en muchos de los estudios no se incluyen de forma detallada los factores sociodemográficos, que tienen una influencia conocida en el riesgo de cáncer de mama esporádico, si bien es cierto que la influencia de la mayor parte de estos factores en las portadoras de riesgo genético es desconocida y que el tamaño muestral de los estudios es insuficiente para realizar el análisis de éstos. El hecho de que en los estudios se incluya la práctica totalidad de la población testada para BRCA hace que la influencia de estos factores sea limitada.

La distribución de los principales factores de confusión de relevancia conocida, el tipo de mutación BRCA detectada y realización de cirugía de reducción de riesgos ginecológica, sí se refiere en todos los estudios excepto en el de Evans¹⁴⁰ (no refiere distribución por mutación entre BRCA 1/2.) Los resultados del análisis realizado en este trabajo no se ven comprometidos por la distribución de estos factores de confusión en los estudios incluidos.

2. Análisis de subgrupos.

El análisis por subgrupos se planteó *a priori* en base al diferente riesgo de desarrollo de cáncer y el diferente pronóstico.

3. Calidad de los estudios incluidos.

La calidad de la revisión sistemática y del análisis cuantitativo están determinados por la calidad de los estudios incluidos^{224,225}. La no factibilidad de realización de estudios aleatorizados limita la calidad de la evidencia que puede obtenerse en la cirugía de reducción de riesgos mamaria. Dentro de esta limitación, los estudios seleccionados para el análisis cuantitativo presentan el mejor diseño posible para el objeto de estudio, el diseño de cohortes basado en la elección voluntaria de la estrategia de prevención.

Las limitaciones metodológicas detectadas en el análisis cualitativo pueden implicar restricciones a la interpretación en cuanto a la magnitud de los resultados finales, pero no en el sentido de éstos.

4. Limitaciones metodológicas de los estudios incluidos

En el análisis cualitativo de los estudios seleccionados en la revisión sistemática realizada en este trabajo, se aprecian limitaciones metodológicas en ellos. Salvo en los estudios de Heemskerk¹⁷¹ y Skytte¹⁶², que son claramente prospectivos, existen serias dudas respecto a la adecuada calificación como prospectivo del resto de estudios.

Respecto al grupo de seguimiento, debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados que los protocolos de vigilancia intensiva son diferentes en los diversos estudios. A partir del año 2000 se ha incorporado progresivamente la resonancia nuclear magnética^{44,55,61,84,86} al seguimiento en portadoras, con momento de inicio y periodicidad variables. Aunque en este momento no está adecuadamente establecida cuál debe ser la periodicidad de su realización ni cuál es la magnitud de su efecto en el diagnóstico precoz, en estudios recientes parece tener impacto en la reducción de mortalidad atribuible a cáncer de mama.

Respecto a los sesgos identificados en los estudios seleccionados, si bien implican limitaciones en la valoración de los resultados del análisis, no

comprometen la validez interna ni externa de los estudios que se han incluido en el análisis cuantitativo realizado en este trabajo.

En las portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama el pronóstico y la mortalidad están influidos de forma relevante por el estadio y pronóstico del cáncer diagnosticado¹⁷³, y por la influencia de los tratamientos recibidos (morbimortalidad derivada de la adyuvancia sistémica y menopausia precoz derivada del tratamiento quimioterápico, entre otros aspectos)¹⁷³.

Además, las implicaciones psicológicas y la repercusión de la morbilidad derivada de la técnica quirúrgica son diferentes en el caso de mujeres sanas que se someten a cirugía mamaria que en mujeres que ya padecen un cáncer de mama, como se detalla en apartados posteriores de la discusión.

Por ello, se contempló en el diseño del estudio un análisis diferenciado por subgrupos: portadoras sanas u portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.

Por último, destacar que sólo los estudios de Skytte¹⁷⁵, Metcalfe¹⁷³ y van Sprundel¹⁷⁷ refieren las pérdidas durante el seguimiento. En el resto de estudios no hay información respecto al número de individuos perdidos ni las causas de éstas pérdidas.

5. Valoración de la heterogeneidad

Se considera en términos generales una limitación para el análisis cuantitativo. Una de las opciones más conservadoras cuando se detecta heterogeneidad en los datos es no realizar la síntesis cuantitativa de los resultados, presentando únicamente el análisis cualitativo²²⁵.

Sin embargo, en este trabajo se ha optado por la combinación de los resultados de los estudios incluidos empleando un análisis de efectos aleatorios, que contempla la heterogeneidad de los estudios. En éste caso la heterogeneidad se

debe fundamentalmente al tamaño de las poblaciones incluidas y a las diferencias en el seguimiento (punto que se desarrollará en la discusión de los resultados).

El análisis de sensibilidad realizado permite estimar la influencia de cada uno de los estudios incluidos y medir la estabilidad de la medida final obtenida; esto último presenta especial importancia por la combinación de resultados heterogéneos.

En cualquier caso los resultados obtenidos han de ser interpretados desde la limitación del análisis realizado en presencia de heterogeneidad

Respecto a la heterogeneidad detectada en el análisis específico, se debe, por una parte al pequeño tamaño de los estudios incluidos. Así, en el análisis de incidencia de cáncer de mama en el subgrupo de portadoras con diagnóstico previo, el estudio de Evans¹⁴⁰ con el tamaño muestral más amplio, es el que más contribuye a la heterogeneidad.

Dada la baja prevalencia de la mutación en población general, que no todas las portadoras deciden realizarse el test y por tanto desconocen su status de portadoras, y que sólo entre el 30-50% de las portadoras deciden someterse a cirugía de reducción de riesgos mamaria; es previsible que no existan grandes series, debiendo basar la actitud clínica en las series limitadas disponibles.

Otro motivo de heterogeneidad en los estudios son las diferencias en el seguimiento. El tiempo mínimo de seguimiento de los estudios incluidos es de 3 años, pero existen diferencias en la amplitud del seguimiento entre los 3 años y los 8.5 años que influyen en la heterogeneidad. En el análisis de incidencia de cáncer de mama en portadoras sanas, el estudio que más contribuye a la heterogeneidad, es el de Heemskerk¹⁷¹, que cuenta con un período de seguimiento más amplio, con una media de seguimiento de 8.5 años en el grupo de intervención (rango 0.6 a 17.8 años).

Para limitar la influencia de la heterogeneidad detectada en el análisis de incidencia de cáncer de mama en ambos subgrupos (portadoras sanas y portadoras con diagnóstico previo) la síntesis cuantitativa se ha realizado contemplando la heterogeneidad de los datos incluidos mediante un análisis de efectos aleatorios. Para comprobar la consistencia del resultado se ha realizado posteriormente un análisis de sensibilidad que muestra la consistencia del resultado obtenido pues en ningún caso hay un cambio en la dirección de éste.

En cualquier caso, dada la existencia de heterogeneidad en los datos incluidos en el análisis cuantitativo los resultados de éste deben ser interpretados con la debida precaución.

1.2. LIMITACIONES DE LA METODOLOGÍA BIOÉTICA

Uno de los aspectos más criticados en la Bioética es la falta de un método sistematizado y reproducible similar al empleado en otros campos de la Medicina²²⁶.

Según Van Rensselaer Potter la bioética puede definirse como *“el proceso de contrastación de los hechos biológicos con los valores humanos, a fin de globalizar los juicios sobre las situaciones y de esa forma mejorar la toma de decisiones, incrementando su corrección y su calidad”*²²⁷

El método en bioética trasciende la metodología empírica, lo que no significa que no sea necesario el método científico. La investigación cuantitativa y cualitativa propia de la investigación empírica es la base sobre la que se sustenta, es necesaria la evidencia clínica para evitar errores en la reflexión bioética^{227,228}.

Pero la bioética, por su carácter multidisciplinar trasciende a ésta empleando métodos de reflexión filosófica. La hermeneútica, junto a la narrativa y el análisis bibliográfico empleados en este trabajo son una parte de los métodos posibles dentro de la investigación bioética²²⁷.

El análisis principialista basado en el modelo propuesto por Beauchamps y Childress se encuentra ampliamente extendido en el mundo occidental, en éste se identifican los principios subyacentes al hecho clínico y los posibles conflictos que los atañen. Sin embargo adolece de obviar los matices que enriquecen el hecho clínico y pueden colaborar en la solución de conflictos entre principios.

En cualquier caso, y dado que los principios subyacen a toda la reflexión bioética, en este trabajo se ha realizado también un análisis principialista del hecho clínico: consejo genético y cirugía de reducción de riesgos mamaria.

Uno de los métodos más extendidos en la bioética clínica, y el que se emplea en la amplia mayoría de los Comités Éticos, es la deliberación. Diferente del consenso, pues no pretende alcanzar acuerdos ni concordancia de opiniones; es más exigente, pues supone la necesidad de aceptar que finalmente no habrá una sola opinión, sino varias opciones posibles. No se pretende, pues, dar una única respuesta o solución a un problema, sino identificar las diferentes opciones posibles.

El deliberativo es un proceso similar y superponible al que se emplearía en cualquier sesión clínica y comité multidisciplinar. Si en éstas se debate sobre conceptos clínicos y asistenciales, tomando decisiones en base a aspectos concretos de cada paciente que trascienden a la misma clínica (factores sociales y familiares, por ejemplo); en la bioética se analizarán los aspectos morales.

El método de deliberativo propuesto por Diego Gracia^{114,229} se basa en el análisis detallado de los conceptos clínicos, la identificación y análisis de los conceptos morales y la elaboración de los cursos de acción posibles. La selección final del curso óptimo, los argumentos contrarios a éste y argumentos contra éstos que serían defendidos en público.

En este trabajo se ha empleado un método similar al proceso de deliberación adaptándolo a las características del objeto de estudio: el consejo genético y la cirugía de reducción de riesgos mamaria. El proceso de deliberación no ha podido realizarse tal como se ha descrito por no tratarse de un caso clínico concreto. Se ha realizado un análisis detallado de los conceptos clínicos referentes a la cirugía de reducción de riesgos mamaria, y una identificación de los conceptos morales y cursos posibles de acción de forma general. Al tratar un proceso y no un hecho clínico concreto, no pueden incluirse todos los matices del caso particular. Por esta falta de concreción al hecho clínico individual el estudio se ha limitado a la identificación de los hechos clínicos y morales críticos en la generación de conflictos.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

2.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

La primera mastectomía profiláctica se sitúa en 1917 según Jacobson²³⁰, proponiéndose desde el inicio como una cirugía con impacto en la reducción de incidencia de cáncer de mama y con una reducción en la mortalidad. Sin embargo, las primeras cirugías se realizaron en mujeres con mamas fibroquísticas, consideradas de “difícil seguimiento” y más tarde en aquellas con antecedentes familiares.

El uso de las prótesis mamarias se justificaba inicialmente por la reconstrucción mamaria en estas cirugías profilácticas. Ya en 1976 Pennisi²³¹ publica las primeras mastectomías subcutáneas con reconstrucción protésica.

Los primeros estudios publicados sobre los beneficios clínicos de la mastectomía de reducción de riesgos en mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama son los trabajos clásicos publicados por el grupo de Meijers-Heijboer¹³⁸ en 2001 (Rotterdam Family Cancer Clinic), el de Hartmann¹³⁷ también en 2001 (Clínica Mayo), y el de Rebbeck¹³⁹ en 2004 (un estudio multicéntrico que incluye 11 centros europeos y estadounidenses).

A partir de la publicación de estos trabajos y del desarrollo e investigación en el campo de la genética, se generaron muchas expectativas respecto a la cirugía de reducción de riesgos como medio para disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de mama en mujeres portadoras de riesgo genético para el desarrollo de cáncer.

El primero de los estudios, publicado en *The New England Journal of Medicine* por el grupo holandés¹³⁸ de la Rotterdam Family Cancer Clinic recoge una cohorte prospectiva de 139 pacientes portadoras de mutación deletérea en los genes BRCA 1 y 2, de las que 63 son sometidas a vigilancia intensiva según el

protocolo vigente entonces y 76 sometidas a cirugía de reducción de riesgos mamaria.

La tasa de aceptabilidad de la cirugía de reducción de riesgos mamaria en este estudio, de aproximadamente un 50% se enmarca en la tendencia mostrada en la bibliografía hacia a una mayor aceptación de la cirugía de reducción de riesgos en el Norte de Europa.

En este estudio, con un seguimiento de 3 años \pm 1.5 años y usando un modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox) ajustado a la menopausia se obtuvo una reducción en la incidencia de cáncer de mama estadísticamente significativa en el grupo de mujeres intervenidas, con una hazard ratio de 0.

El estudio de la Clínica Mayo publicado también en 2001 por Hartmann¹³⁷ es un estudio retrospectivo realizado mediante la detección de mutación en los genes BRCA 1 y 2 posterior a la cirugía de reducción de riesgos en una cohorte de mujeres consideradas de alto riesgo para desarrollo de cáncer de mama que habían sido intervenidas ya mediante cirugía de reducción de riesgos mamaria. De un total de 214 mujeres intervenidas identifican 18 mujeres con mutaciones deletéreas en BRCA y 8 mutaciones de significado incierto.

En este estudio estiman la eficacia en la reducción de incidencia de cáncer de mama en las mujeres con mutación demostrada en los genes BRCA con un modelo matemático (estimación de número esperado de cánceres en base a modelos matemáticos de alta y baja penetrancia). Con un seguimiento medio de 13.4 años estiman una reducción de incidencia de cáncer de mama de 89.5-100%.

Respecto al estudio multicéntrico de 2004 del grupo de Rebbeck¹³⁹, hay que señalar que es un estudio de casos-controles comparando portadoras intervenidas con controles históricos con seguimiento intensivo con un período de seguimiento de 5.5 años en las portadoras intervenidas y 6.7 años en el

grupo de seguimiento. Se diagnosticaron dos casos de cáncer de mama en el grupo de intervención. La disminución de incidencia de cáncer de mama obtenida fue del 90%.

En 2005 y 2006, respectivamente, se publicaron dos revisiones sistemáticas de estrategias de prevención en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, las de The U.S. Preventive Services Task Force²³² y The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment²³³. Ambas abarcan todas las posibles estrategias de prevención en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama; ambas incluyen estudios realizados en mujeres de alto riesgo no portadoras de mutación y hacen extensibles los resultados a la población portadora de mutación en BRCA, por lo que sus conclusiones deben ser tomadas con cautela.

En 2007 se publica una revisión sistemática elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía¹⁴² que incluye todas las estrategias de prevención en portadoras de mutación en BRCA. No se realiza síntesis cuantitativa de los resultados por la heterogeneidad de los estudios incluidos y las limitaciones metodológicas encontradas en el análisis cualitativo. Concluye que las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados y los riesgos objetivados en las estrategias de prevención hacen recomendable la valoración individual de cada estrategia de prevención en poblaciones seleccionadas.

La revisión de la Cochrane Collaboration publicada en 2010 por Lostumbo *et al*⁸²) se realizó sobre la cirugía de reducción de riesgos mamaria sin otras restricciones; por ello incluye mujeres con riesgo de desarrollo de cáncer de mama muy variable. Encuentran también limitaciones metodológicas que hacen recomendable ser cautos en la interpretación de los resultados.

Los autores concluyen que existe evidencia sobre la eficacia en la reducción de la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad atribuible a cáncer de mama, pero que, dada la limitación de ésta, debe procederse con cautela al proponer las estrategias de prevención a mujeres de alto riesgo de cáncer de mama.

El diseño del meta-análisis realizado en este trabajo contempló la inclusión de los estudios posteriores a la revisión de Lostumbo⁸² y Bermejo¹⁴² (superponiéndose en un año), aportando con ello el análisis de los trabajos más recientes referentes a la temática analizada. Además, la limitación de la selección en este trabajo a estudios realizados en portadoras de mutación deletérea en BRCA y a la cirugía de reducción de riesgos mamaria, así como el análisis por separado por subgrupos, permite una menor heterogeneidad en los estudios seleccionados.

Análisis cuantitativo portadoras sanas. Incidencia de cáncer de mama, mortalidad atribuible a cáncer de mama y mortalidad total.

En el meta-análisis que se ha realizado en este trabajo, en el grupo de portadoras sanas no se ha podido realizar un análisis de riesgo relativo de incidencia de cáncer de mama o mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras sometidas a cirugía de reducción de riesgos mamaria respecto a seguimiento intensivo porque en la mayor parte de estudios no existe incidencia de cáncer de mama en el grupo de portadoras sometidas a cirugía de reducción de riesgos mamaria.

Esto significaría que el RR en el grupo de portadoras sometidas a cirugía de reducción de riesgos mamaria es 0, lo que llevaría a pensar que el efecto de la cirugía en cuanto a reducción del riesgo es del 100%. Puesto que en las diferentes series publicadas en la bibliografía^{175,170,139} si existen casos de cáncer de mama en mujeres intervenidas esta interpretación no coincide con la realidad.

Para cuantificar la magnitud real del efecto protector de la cirugía en portadoras sanas se ha realizado un análisis de diferencia de riesgos que sí es posible en ausencia de casos en el grupo de intervención, y permite determinar el número necesario de pacientes a tratar (de especial relevancia en la toma de decisiones en portadoras sanas).

Respecto a la variable principal de incidencia de cáncer de mama, existe una diferencia de riesgo de 0.0867 con un menor riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en las portadoras que se someten a una cirugía de reducción de riesgos frente a las que mantienen una vigilancia intensiva.

Esta diferencia de riesgos implica que es necesario realizar la cirugía de reducción de riesgos mamaria en 11 portadoras sanas para evitar un cáncer de mama.

En cuanto a mortalidad atribuible a cáncer de mama, existe una diferencia de riesgos en portadoras sanas intervenidas respecto al grupo de seguimiento intensivo de -0,0016. Este dato sugiere una reducción de mortalidad en el grupo de mujeres intervenidas, pero carece de significación estadística.

El número de cirugías necesario para evitar una muerte por cáncer de mama en este grupo de portadoras sanas sería de 500, con un intervalo de confianza que alcanzaría las 2.500 cirugías. Todo ello sin perder de vista en ningún momento que la diferencia de riesgo de mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras sanas intervenidas respecto al grupo de seguimiento carece de significación estadística, por lo que es posible que la realización de la cirugía no tenga ninguna eficacia en la reducción de mortalidad atribuible a cáncer de mama.

Uno de los aspectos clínicos a tener en cuenta es que, cuando se desarrolla un cáncer en una paciente con cirugía de reducción de riesgos mamaria previa, se diagnostica como nódulo palpable en todos los casos referidos en la

bibliografía^{175,170,139} y que la aparición de un cáncer de mama sobre una mastectomía previa se considera en cáncer de mama esporádico como un dato de mal pronóstico²¹.

Respecto a mortalidad global (mortalidad por cualquier causa), los datos relativos a ésta sólo se incluye en el estudio de Heemskerk 2013¹⁷¹ y aunque parece que la cirugía de reducción de riesgos mamaria podría tener impacto en la reducción de mortalidad global no alcanza significación estadística tampoco en este estudio.

Análisis cuantitativo portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama. Incidencia de cáncer de mama, mortalidad atribuible a cáncer de mama y mortalidad total.

En el caso de portadoras con diagnóstico previo de cáncer la cirugía de reducción de riesgos tiene implicaciones diferentes a la de portadoras sanas. El pronóstico vital está determinado en gran medida por el estadio y evolución del cáncer de mama ya diagnosticado; y el tipo de cirugía y tratamiento adyuvante previo tiene implicaciones en las estrategias de prevención posibles.

Respecto al papel de la cirugía de reducción de riesgos mamaria en la disminución del riesgo de incidencia de un segundo cáncer de mama, el meta-análisis muestra un riesgo relativo de RR de 0,0565 , con una menor incidencia de cáncer de mama en el grupo de pacientes sometidas a cirugía de reducción de riesgos respecto al grupo de vigilancia intensiva.

En cuanto a la mortalidad atribuible a cáncer de mama, el meta-análisis evidencia una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad atribuible a cáncer de mama con un RR del grupo de pacientes intervenidas respecto al grupo de seguimiento es de 0,3269.

Las limitaciones en el posible tratamiento de un segundo cáncer de mama, derivadas de los tratamientos adyuvantes empleados para tratar el primer cáncer, son un elemento a tener en cuenta al valorar la eficacia de la cirugía de reducción de riesgos mamaria en este subgrupo de pacientes.

En portadoras con diagnóstico previo de cáncer sí ha podido realizarse en este trabajo análisis de la mortalidad global. El riesgo relativo del grupo de pacientes intervenidas respecto al grupo de seguimiento es de 0,2850. Con una menor mortalidad en el grupo de cirugía de reducción de riesgos mamaria.

Este análisis de incidencia de cáncer y de mortalidad se limita a portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama en estadios I a III, sin evidencia de enfermedad metastásica en el momento de la cirugía de reducción de riesgos mamaria lo que debe tenerse en cuenta en la recomendación de las estrategias de prevención en casos con cáncer de mama previo.

Técnica quirúrgica

Además de por las dudas relativas a su eficacia clínica, la cirugía de reducción de riesgos mamaria es criticada por su irreversibilidad y por ser una cirugía mutilante con repercusiones relevantes en la imagen corporal^{101,154,160,105}.

La técnica en la cirugía de reducción de riesgos mamaria se ha modificado con el tiempo. Inicialmente se realizaba mastectomía subcutánea, dejando colgajos muy gruesos lo que restaba seguridad oncológica al procedimiento por la cantidad de tejido residual¹⁰³.

Actualmente se considera que la técnica de elección en la cirugía de reducción de riesgos mamaria es la mastectomía ahorradora de piel, si bien la tendencia actual hacia la mastectomía ahorradora de piel y pezón no está exenta de controversia respecto a su seguridad oncológica^{102,103,104,161}.

Las diferentes técnicas aceptadas en la actualidad en la cirugía de reducción de riesgos mamaria son: mastectomía simple, mastectomía ahorradora de piel y mastectomía ahorradora de piel y pezón. La cantidad de tejido residual no difiere sustancialmente entre ellas, por lo que la influencia de la técnica empleada en las variables principales objeto del estudio no tiene *a priori* porque alterar el resultado oncológico.

Estas variaciones técnicas han conducido a mejores resultados cosméticos en la cirugía de reducción de riesgos mamaria, con una morbilidad limitada. Hay que destacar respecto a la morbilidad que el número de cirugías no esperadas (reintervenciones no programadas) es alto en todas las series y que la mayor parte de complicaciones se encuentran relacionadas con la reconstrucción. En conjunto más del 60% de mujeres intervenidas de cirugía de reducción de riesgos mamaria se encuentran satisfechas con el resultado final según la bibliografía^{82,234}.

Coste-efectividad de las estrategias de prevención primaria-secundaria.

En el diseño del estudio se incluyó inicialmente el análisis de costes respecto a la cirugía de reducción de riesgos mamaria, con intención de realizar un análisis de coste-efectividad de las estrategias de prevención en portadoras de mutación de riesgos.

En ninguno de los estudios seleccionados se incluían datos relativos a los costes, por lo que el análisis no ha podido realizarse finalmente.

Los estudios de costes son fundamentales por la limitación de los medios disponibles, la necesidad del uso racional de éstos en base a su eficiencia para garantizar la sostenibilidad de la asistencia y la previsión del aumento de la demanda y de los costes derivados de una mayor difusión de los test genéticos y del desarrollo tecnológico²³⁵.

En la bibliografía sí hay disponibles estudios de coste-eficacia, si bien no en todos ellos se muestra que la realización de test genéticos en casos de alto riesgo familiar sean coste-efectivos. La realización de test poblacionales parece serlo en determinadas poblaciones con alta prevalencia de mutación, pero de forma general, parece que sólo en determinados grupos de riesgo sería coste-efectiva la realización del test^{130,142,158}.

Sin embargo, existen otros estudios, específicos de costes en cirugía de reducción de riesgos mamaria, que la sitúan como una estrategia coste-efectiva frente a la vigilancia intensiva con resonancia magnética y exploración periódicas^{130,142,158,165,192,236}.

2.2 BIOÉTICA

2.2.1. *End point de la cirugía de reducción de riesgos mamaria.*

La cirugía de reducción de riesgos en el cáncer de mama se ha usado desde principios del siglo XX inicialmente en pacientes con mamas de difícil seguimiento y en pacientes con agregación familiar (mucho antes del descubrimiento del papel de la mutación en los genes BRCA en el desarrollo del cáncer de mama)²³⁰.

La cirugía mamaria en estas pacientes se justificaba empíricamente en base a la suposición de que la exéresis de la glándula implicaba la no aparición de cáncer de mama. Aún hoy, existen controversias respecto a los beneficios que la cirugía de reducción de riesgos mamaria supone para la salud de las portadoras⁸¹.

Uno de los principales puntos conflictivos respecto a la cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras de mutación en los genes BRCA 1 y 2 es la finalidad que persigue, su justificación clínica^{81,82}.

Considerando como *end point* a la cirugía de reducción de riesgos mamaria la disminución de incidencia de cáncer de mama, su realización se sustenta en un grado de recomendación B en las guías clínicas y que el resultado del metaanálisis sitúa en IIIb^{41,55,61,86}.

Con las limitaciones ya descritas en la evidencia científica disponible en este momento, se acepta en general que la estrategia más eficaz en la reducción de incidencia de cáncer de mama en portadoras de mutación es la cirugía de reducción de riesgos ginecológica y mamaria.

En los modelos matemáticos, como el publicado por el grupo de Kurian en 2009, la estrategia de prevención que resulta más eficaz en la reducción de incidencia de cáncer de mama en portadoras de mutación es la asociación de ambas cirugías: la cirugía de reducción de riesgos mamaria y la ginecológica⁹⁴.

Respecto a la eficacia clínica (no estimada por modelos matemáticos) en el análisis que se ha realizado en este trabajo, y teniendo en cuenta las limitaciones descritas, existe una diferencia de riesgo de incidencia de cáncer de mama en portadoras asintomáticas de 0.0867 con un menor riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en las portadoras que se someten a una cirugía de reducción de riesgos frente a las que mantienen una vigilancia intensiva.

En el caso de las portadoras con diagnóstico previo de cáncer el meta-análisis muestra un riesgo relativo de RR de 0,0565, con una menor incidencia de cáncer de mama en el grupo de pacientes sometidas a cirugía de reducción de riesgos.

De todo lo anterior se puede deducir que la cirugía de reducción de riesgos mamaria es una estrategia eficaz en la reducción de incidencia de cáncer de mama en portadoras sanas y en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama, y como tal puede ofrecerse a las portadoras de riesgo genético de cáncer.

Sin embargo, la disminución de la incidencia de cáncer no es el único motivo por el que una mujer con riesgo genético de cáncer de mama decide someterse a una cirugía de reducción de riesgos mamaria. Si consideramos la reducción de mortalidad como el objetivo clínico en la cirugía de reducción de riesgos mamaria, hasta el momento, no hay evidencia científica de que la cirugía de reducción de riesgos mamaria tenga impacto en la reducción de mortalidad en portadoras de mutación^{82,143,170,171}.

De los diferentes estudios sobre la eficacia de la cirugía de reducción de riesgos mamaria, muy pocos autores incluyen como *end point* la reducción de mortalidad por cáncer de mama, y menos aún los datos referentes a supervivencia global.

En los modelos matemáticos recogidos en la bibliografía^{81,94} se ha mostrado una incidencia en la reducción de mortalidad por cáncer de mama atribuible a la cirugía de reducción de riesgos mamaria. Sin embargo, la cirugía de reducción

de riesgos ginecológica junto con prevención secundaria mamaria basada en el seguimiento con RMN mostraba una ganancia similar en supervivencia.

El estudio de Heemskerk 2013¹⁷¹ es el único estudio prospectivo que ha mostrado una reducción de mortalidad, no estadísticamente significativa, equivalente a la obtenida en los modelos matemáticos.

En el análisis cuantitativo que se ha realizado en este estudio no existe evidencia de una reducción de mortalidad por cáncer de mama en el grupo de portadoras sanas sometidas a cirugía de reducción de riesgos mamaria. La diferencia de riesgos en este grupo respecto al grupo control de -0,0016, sugiere una reducción de mortalidad en el grupo de mujeres intervenidas, pero carece de significación estadística al incluirse dentro del intervalo de confianza el 0 que implica la igualdad de resultados en ambas estrategias.

Sin embargo en el análisis realizado en el grupo de portadoras con diagnóstico previo de cáncer la cirugía de reducción de riesgos sí ha mostrado una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad atribuible a cáncer de mama con un RR del grupo de pacientes intervenidas respecto al grupo de seguimiento es de 0,3269.

De modo que, en base a la evidencia científica disponible, la cirugía de reducción de riesgos mamaria sólo ha mostrado una reducción de mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras de mutación que ya han desarrollado un cáncer de mama.

Respecto a la mortalidad global, si pocos estudios recogen datos referentes a mortalidad atribuible a cáncer de mama, menos aún lo hacen a mortalidad global. El único estudio que recoge datos relativos a mortalidad global en portadoras sanas es, de nuevo, el estudio de Heemskerk 2013¹⁷¹.

Respecto a portadoras con diagnóstico previo, el impacto de la cirugía de reducción de riesgos mamaria en la mortalidad global (y siempre dentro de las limitaciones del análisis realizado), se establece en el análisis que se ha realizado en un RR de 0,3269 en el grupo de pacientes intervenidas respecto a las que deciden vigilancia intensiva.

Por todo ello, en base a los datos actuales, sólo puede considerarse la reducción de mortalidad atribuible a cáncer de mama y reducción de mortalidad global como *end point* en la cirugía de reducción de riesgos mamaria en el grupo de portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama; no así en el grupo de portadoras sanas.

La justificación clínica para la cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras sanas actualmente, sólo puede ser la reducción de incidencia de cáncer de mama, en base a la evidencia disponible.

En portadoras con diagnóstico de cáncer de mama la cirugía de reducción de riesgos mamaria es una técnica eficaz en la disminución de incidencia de un segundo cáncer de mama. En este grupo, además, puede contemplarse como objetivo clínico la reducción de mortalidad global y atribuible a cáncer de mama. Sin embargo, esta reducción de mortalidad debe ser valorada dentro de las limitaciones y ofertada con precaución en un grupo de pacientes especialmente susceptible como son los pacientes oncológicos.

En el proceso de consejo genético es función del consejero aportar la información relativa a los beneficios esperados de la cirugía de reducción de riesgos mamaria y adecuar las expectativas de cada portadora a los beneficios reales de cada una de las estrategias de prevención.

El consejero, y el cirujano que realiza la cirugía de reducción de riesgos mamaria deben establecer, desde los primeros momentos de la información en el consejo genético (fase pretest del consejo), y siempre de forma previa a la adopción de medidas de prevención, cuáles son los objetivos de cada una de las estrategias de prevención.

Debe quedar claro en la toma de decisiones, cuál es el objetivo de la cirugía, adecuando en cada portadora las expectativas a la evidencia disponible para permitir una decisión final consistente con los deseos de la mujer y la evidencia disponible.

2.2.2 Obtención de evidencia en la cirugía de reducción de riesgos mamaria

Al igual que en cualquier otro campo de la Medicina, el planteamiento de las estrategias de prevención primaria en portadoras debe basarse en la evidencia científica²¹².

En la cirugía de reducción de riesgos mamaria no existen ensayos aleatorizados, y en todos los estudios observacionales publicados se refiere que es poco probable que éstos llegaran a realizarse^{54,82,142,143,170,171,222,237}. Muchos de ellos hacen referencia a que no sería ética su realización.

La aleatorización a diferentes tratamientos (a cirugía de reducción de riesgos o quimioprevención en este caso) o a seguimiento, es moralmente aceptable cuando no existe evidencia razonable de la superioridad de una intervención u otra^{237,238}.

Enunciado de otro modo, para que la realización de estudios aleatorizados sea ética se debe atender al concepto de equilibrio clínico. Es decir, debe haber una duda razonable en la superioridad de un tratamiento quirúrgico frente a otro quirúrgico o no (principio de incertidumbre), concepto diferente a la duda u opinión individual de un clínico²³⁹.

Con la evidencia disponible se conoce que la estrategia más eficaz en la reducción de incidencia de cáncer de mama en portadoras es la cirugía de reducción de riesgos, por lo que atendiendo al principio del equilibrio clínico existirían dudas respecto a la moralidad de la aleatorización de las pacientes a otras técnicas.

Independientemente de la moralidad de la aleatorización, otro factor limitante en la realización de estudios respecto a la cirugía de reducción de riesgos mamaria es la aceptabilidad de esta aleatorización por la desproporción en los efectos inmediatos de las intervenciones a comparar¹⁰⁸.

Los efectos inmediatos de la cirugía de reducción de riesgos mamaria, la morbilidad y las consecuencias de la intervención (en la vida sexual, la imagen corporal, etc.) son los principales motivos por los que la tasa de aceptación de ésta como prevención primaria en portadoras de mutación es relativamente baja. Los diferentes estudios sitúan la tasa de cirugía de reducción de riesgos mamaria entre el 11-54%, si la mayoría de las series establecen que se encuentra entre el 21-34% existiendo grandes variaciones internacionales^{101,153,154,160,167}.

Un aspecto que tiene una importante influencia en la variabilidad de la aceptación de la cirugía de reducción de riesgos en portadoras es la actitud del clínico. En estudios realizados mediante encuestas a profesionales sanitarios relacionados con la asistencia a portadoras de riesgo genético para cáncer de mama, existe una gran variabilidad en la postura de éstos acerca de la cirugía de reducción de riesgos mamaria. Esta variabilidad de posturas, se traduce además en el diferente planteamiento de estrategias de prevención a las portadoras que consultan^{180,240-243}.

Otro factor que modula la aceptabilidad de la cirugía de reducción de riesgos mamaria es el hecho de que las portadoras de mutación en BRCA aportan una carga vivencial previa que hace que, en la mayoría de las ocasiones, tengan muy

clara la opción de prevención primaria o secundaria que desean. Por ello, la proporción de portadoras que aceptaría la aleatorización es baja²³⁷.

Por todo lo expuesto, resulta improbable que llegue a realizarse un estudio aleatorizado en prevención primaria en portadoras. La mejor evidencia que podría obtenerse, sin dudas respecto a la ética de su realización y garantizando la aceptabilidad son estudios prospectivos de cohortes basados en la elección de las pacientes.

2.2.3. Balance riesgo-beneficio.

Es el punto crítico en la toma de decisiones en la cirugía de reducción de riesgos ginecológica, máxime atendiendo a que se trata de una intervención que se realiza en individuos sanos.

Este balance entre los riesgos y beneficios de la cirugía de reducción de riesgos mamaria es único y debe ser evaluado en cada caso concreto. Siendo un balance individual y personal, el cirujano de mama debe orientar las expectativas de la paciente hacia los datos objetivos para tratar de ajustar en lo posible los riesgos y beneficios objetivos a los percibidos por la portadora de riesgo²¹⁷.

2.2.3.1 Beneficios

Los beneficios en la cirugía de reducción de riesgos mamaria son beneficios esperados, disminución de la probabilidad de desarrollo de una enfermedad y disminución de probabilidad de morir relacionada con ésta.

Se trata por tanto de beneficios potenciales y estadísticos, pues en el momento actual no podemos saber que portadoras de mutación desarrollarán cáncer de mama y cuáles no lo harán nunca independientemente de la estrategia de prevención que se aplique.

Desde los primeros estudios publicados sobre cirugía de reducción de riesgos mamaria en portadoras de riesgo familiar por Rebbeck¹³⁹, Meijers¹³⁸ y

Hartmann¹³⁷; los estudios se han centrado en la incidencia de cáncer tras la cirugía de reducción de riesgos mamaria y muy pocos en la reducción de mortalidad¹³⁷⁻¹³⁹.

Uno de los motivos por los que no se contempla la mortalidad en los estudios realizados es, probablemente, por la baja mortalidad del cáncer de mama. Incluso en portadoras, que desarrollan cáncer de mama de forma más precoz y con subtipos más agresivos, el cáncer de mama tiene una mortalidad muy baja. Por ello, es necesario un número muy alto de portadoras para detectar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad⁸².

Otro motivo es la limitación en el período de seguimiento en la mayor parte de los estudios. Aunque el tiempo mínimo de seguimiento en los estudios seleccionados es de tres años, en aquellos que recogen los datos referentes a mortalidad: Metcalfe 2014¹⁷³ y Heemskerk 2013¹⁷¹, se observa la mayor influencia de la cirugía de reducción de riesgos en la segunda década tras la intervención.

Uno de los aspectos de los que debe informarse a las portadoras para poder realizar un adecuado riesgo balance-beneficio respecto a la intervención y que ya se apunta en la revisión sistemática de Lostumbo 2010⁸², es que la probabilidad de que fallezcan por cáncer de mama es pequeña incluso aunque éste llegara a diagnosticarse.

El beneficio clínico de la cirugía de reducción de riesgos de mama en portadoras sanas es la disminución de incidencia de cáncer de mama (evitando con ello la cirugía terapéutica y los tratamientos adyuvantes que se pudieran indicar), en el caso de portadoras con diagnóstico previo de cáncer el beneficio clínico esperable es el mismo.

La reducción de mortalidad, por la dificultad para establecer su relevancia y las dudas que persisten respecto a la magnitud del impacto de la cirugía de reducción de riesgos en ganancia de supervivencia, debe ser tratada con precaución y no debe contemplarse como el objetivo de la estrategia de prevención.

Por último, existen beneficios psicológicos potenciales en la realización de la cirugía de reducción de riesgos mamaria. La cirugía supone, en muchas de las portadoras, una disminución de la ansiedad y de la morbilidad psicológica asociada a la posibilidad de desarrollo de cáncer de mama y a la realización de pruebas complementarias (incertidumbres y ansiedad con respecto al resultado, etc)^{82,221,244}.

2.2.3.2 Riesgos

La cirugía de reducción de riesgos mamaria es segura desde el punto de vista clínico, con una mortalidad casi nula y unas complicaciones mayores menores del 3%.

Respecto a la morbilidad en las series recogidas en la revisión sistemática, entre el 30-60% en función de las series y la técnica empleada. Más del 30% de mujeres intervenidas requieren al menos una reintervención no programada y hasta el 20% presentan problemas de relevancia clínica relacionados con la reconstrucción mamaria. Sin embargo, la satisfacción global de las mujeres intervenidas supera el 60% según la bibliografía^{82,234}.

Uno de los motivos de la baja aceptabilidad de la cirugía de reducción de riesgos mamaria es que se trata de un procedimiento irreversible, invasivo y mutilante. La mayor morbilidad de la cirugía de reducción de riesgos mamaria no es física, sino el impacto que tienen sobre la calidad de vida²⁴⁵.

La repercusión en la calidad de vida de la cirugía de reducción de riesgos mamaria es difícil de medir. Existen múltiples cuestionarios y encuestas publicados sobre la calidad de vida percibida en las mujeres intervenidas, pero todos ellos adolecen de una medida global y generalizable.

Los principales aspectos implicados en la calidad de vida tras la cirugía pueden incluirse en su impacto psicológico, en la autopercepción corporal y en la sexualidad^{234,244,246,247}.

Riesgos psicológicos y autopercepción imagen corporal

El impacto de la cirugía en la imagen corporal no debe subestimarse²⁴⁴⁻²⁴⁷, aunque la satisfacción global sea alta, las complicaciones relacionadas con la reconstrucción (que se dan en una alta proporción de las mujeres intervenidas) tienen un fuerte impacto en la autopercepción de la imagen corporal²⁴⁴.

Respecto a los riesgos psicológicos, la cirugía de reducción de riesgos mamaria implica en muchas portadoras una disminución de la ansiedad relacionada con el riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Sin embargo, aunque el más importante, el de desarrollar cáncer de mama no es el único riesgo relacionado con la mutación en los genes BRCA. Además, la cirugía sólo implica una disminución del riesgo, no que éste desaparezca. Estos puntos deben ser tratados cuidadosamente con la portadora previamente a la adopción de cualquier medida de prevención, pero especialmente en el caso de medidas irreversibles²²¹.

Por complicada que resulte la estimación del impacto psicológico de la cirugía, es fundamental su evaluación previa a la intervención. El apoyo de especialistas en psicología y una adecuada información preoperatoria son imprescindibles para la adopción de una estrategia irreversible como la cirugía mamaria²⁴⁸.

Impacto en la vida sexual.

El impacto en la vida sexual de las portadoras intervenidas es obvio, y sin embargo no hay consenso en cuanto a cómo medirlo. El impacto en la sexualidad de la cirugía de reducción de riesgos ginecológica depende en gran medida de la menopausia precoz²⁰³. En el caso de la cirugía de reducción de riesgos mamaria se trata de un impacto indirecto y difícil de evaluar e incluye disminución de la libido, repercusión de la imagen corporal, complicaciones relacionadas con la cirugía y otros factores^{234,244}.

Análisis coste-efectividad

Desde el punto de vista ético el análisis de coste-eficacia no se reduce al tradicional balance coste-beneficio puramente económico¹⁹⁶. Desde el punto de vista de cada portadora el balance coste-beneficio es individual y abarca los costes psicológicos y personales, los riesgos asumidos y los beneficios potenciales y esperados.

2.2.4 Proceso de toma de decisiones.

Uno de los pilares del consejo genético es la no-directividad del proceso de consejo genético. Esta no-directividad no se limita a la realización o no de los test genético; sino que incluye todos los aspectos relacionados con el cáncer hereditario: la adopción de estrategias de prevención, los planteamientos reproductivos, etc¹⁷⁹.

La información que recibe la portadora de riesgo genético respecto a las estrategias de prevención debe ser objetiva y lo más detallada y directa posible. Debe evitarse en lo posible que los facultativos que las informan y asisten lo hagan desde sus propias inclinaciones y valores^{101,153,154,160,167}.

La asistencia en Unidades especializadas en predisposición hereditaria al cáncer con el soporte y asistencia en equipos multidisciplinarios permite la asistencia por profesionales entrenados en el proceso no directivo, con conocimientos amplios y actualizados en un proceso poco frecuente y con asistencia de especialistas específicos en cada aspecto clínico de la asistencia.

La ausencia de orientación en la información recibida y la garantía de soporte permiten una toma de decisiones reflexiva y autónoma, en la seguridad del soporte por parte de la Unidad.

La información relativa a las diferentes estrategias de prevención deben ser suministradas por los actores directos de éstas, de este modo la portadora de riesgo hereditario recibirá información directa sin intermediarios, detallada y ajustada a sus características individuales.

En la decisión de realizar la cirugía de reducción de riesgos mamaria dada la limitación de la evidencia disponible, que el *end point* de la intervención es la reducción de la probabilidad de enfermedad y que la cirugía es irreversible con riesgos relevantes debe prevalecer la opinión fundamentada del individuo.

2.2.5. Papel del cirujano en el proceso de consejo genético

En el momento actual no existe información detallada sobre la situación real en el manejo clínico de portadoras de riesgo genético ni en nuestro medio ni a nivel internacional. Sí es conocido que existe una gran variabilidad entre los profesionales de las diferentes especialidades respecto a las recomendaciones de realización de test genéticos y la adopción de medidas de prevención. También, que las recomendaciones de las diferentes estrategias de prevención no siempre se adecuan a las recomendaciones de las guías clínicas^{99,240,249}.

En la bibliografía se refleja que los profesionales formados en predisposición genética al cáncer se adecuan en mayor medida a las recomendaciones que los clínicos sin experiencia o formación en genética^{240,250,251}.

Se estima que sólo un 20-30% de las mujeres susceptibles de realizarse el test genético reciben información sobre la posibilidad²⁵¹.

Respecto a la recomendación de medidas de prevención, la adecuación a las recomendaciones de las guías es muy variable en función de la especialidad, con gran variabilidad geográfica. Alrededor del 50% de cirujanos y ginecólogos, en torno al 85% de cirujanos plásticos ofrecen la posibilidad de cirugía. Sin embargo, no son los únicos en hacerlo^{143,241,242}.

El papel del cirujano dedicado a la Patología Mamaria comienza en la identificación de las mujeres (o menos frecuentemente varones) susceptibles de presentar un alto riesgo familiar y por tanto, de ser derivados para Consejo Genético. En nuestro medio es infrecuente que la mujer diagnosticada de cáncer de mama conozca su condición de portadora, por lo que el papel del cirujano de mama en la evaluación del riesgo familiar y en la detección de mujeres de alto riesgo es fundamental.

La formación de los cirujanos dedicados a la mama (ya sean cirujanos generales o ginecólogos) en cáncer familiar o hereditario permite una mejora en la detección de posibles casos de cáncer hereditario, así como una mayor adecuación de las recomendaciones en cuanto a las estrategias de seguimiento/prevención primaria en función del riesgo objetivo individual.

Respecto al papel del cirujano de mama en la cirugía de reducción de riesgos mamaria, hay que decir que se trata, junto a la paciente, del actor principal del proceso y es el responsable de la realización de la intervención quirúrgica. Además es el responsable último de las posibles complicaciones derivadas del acto quirúrgico y de obtener el consentimiento final de la portadora para la

realización de la intervención. Por todo ello, el cirujano es uno de los pilares de la cirugía de reducción de riesgos y debería ser partícipe en todo momento en el proceso de información.

La presencia del cirujano de mama durante el proceso de toma de decisiones respecto a las estrategias de prevención limita el conflicto decisional aportando información detallada y directa del proceso y sus implicaciones, que apoya y complementa la información relativa a los beneficios esperados de la cirugía^{251,252}. Todo ello permite una mayor consistencia en la decisión final, que sin duda está influida por el modo en que el clínico transmite la información²⁴⁰.

En la actualidad pocos especialistas quirúrgicos se encuentran implicados en el manejo integral del riesgo oncológico familiar. Sin embargo, la formación específica en riesgo genético oncológico de los cirujanos especialistas en mama y su implicación en el manejo multidisciplinar de las portadoras de mutación en BRCA permitiría una toma de decisiones mejor fundamentada, y con ello más consistente y de mayor calidad.

Además, esta formación permitiría adecuar el manejo quirúrgico del cáncer en portadoras, al contemplar sus características específicas en cuanto a la cirugía mamaria y permitir, por ejemplo, ofrecer una mastectomía bilateral profiláctica además de la cirugía conservadora en aquellos casos en los que podría aportar un beneficio clínico a la paciente.

CONCLUSIONES

1. La cirugía de reducción de riesgos mamaria en pacientes con mutación BRCA en línea germinal es eficaz en la reducción de incidencia de cáncer de mama, sin impacto en mortalidad atribuible a cáncer de mama en portadoras sanas; y es eficaz en la reducción de incidencia de cáncer de mama y en la reducción de mortalidad atribuible a cáncer de mama y mortalidad global en portadoras con diagnóstico previo de cáncer de mama.
2. El proceso de consejo genético y toma de decisiones de estrategias de prevención debe ser no-directivo. La consideración de la portadora como el agente moral del proceso, la adecuación del riesgo real y percibido de desarrollo de cáncer de mama, la determinación del *end point* de la cirugía y el balance riesgo beneficio son los aspectos éticos a considerar en la decisión de realizar la cirugía de reducción de riesgos mamaria.
3. La presencia del cirujano de mama durante el proceso de toma de decisiones respecto a las estrategias de prevención limita el conflicto decisional, aportando información detallada y directa del proceso y la cirugía de reducción de riesgos mamaria y sus implicaciones, que apoya y complementa la información relativa a los beneficios esperados de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sierra A, Piñero A, Illana J. Capítulo 22: Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. En: Cirugía de la mama. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos 10. Arán Ediciones SL 2006. ISBN: 84-95913-97-6. p:202-213.
2. Gros D. Les seins aux fleurs rouges Stock. Paris, 1993.
3. <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir09-06/09-06-04.htm>
4. Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. UptoDate, obtenido en: http://ws003.juntadeandalucia.es:2080/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?source=search_result&search=risk+breast+cancer&selectedTitle=1~64
5. Córdoba O, García-Valdecasas B. Capítulo 2: Anamnesis. Exploración física. Factores de riesgo. En: Manual de Práctica Clínica en Senología 2ª ed, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria: 15-18.
6. Welch P. The role of genetics in breast and reproductive cancers. Ed. Springer 2009 ISBN 978-1-4419-0476-8. DOI 10.1007/978-1-4419-0477-5.
7. Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Mama. 3ª ed; 2011. Consejería de Salud. Junta de Andalucía ISBN: 84-8486-033-7.
8. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, *et al.* Effect of short term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers: the PROSE study group. J Clin Oncol 2005;23:7804-10.

9. Cabanes, B. Pérez-Gómez, N. Aragonés, M. Pollán, G. López-Abente. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009
10. Planificación Sanitaria. La situación del Cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005
11. Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available et al: ser.cancer.gov/csr/1975_2005/. Accessed on December 10, 2009.
12. www.calidadsaludandalucia.es Escuela Andaluza de Salud Pública, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud. Resultados y Calidad del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Ed.2012
13. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
14. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44:1345-89.
15. Tresserra F, Bosch A, Vázquez S. Capítulo 12: Clasificación Anatomopatológica del Cáncer de mama. En: *Manual de Práctica Clínica en Senología* 2ªed, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria:51-4.
16. <http://web2.facs.org/cstage0204/breast/Breastschema.html>
17. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page3>

18. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf>
19. Bandyopadhyay S, Ali-Fehmi R. Breast Carcinoma. Molecular Profiling and Updates. Clin Lab Med 2013; 33:891-909. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2013.08.009>
20. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch M, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. Ann Surg 2010;252: 426-433
21. Modolell A, Madroñal C, Izquierdo M. Capítulo 14: Factores Pronósticos y Predictivos. En: Manual de Práctica Clínica en Senología 2ªed, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria:61-6.
22. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. Nature;2000;406(6797):747-52.
23. Goldhirsch A, Wood WC, Coates A, et al. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011;22:1736-47.
24. Loi S, Piccart M, Sotiriou C. The use of gene-expression profiling to better understand the heterogeneity of estrogen receptor positive breast cancers and tamoxifen response. Crit Rev Oncol Hematol 2006;61:187-94.

25. Esserman LJ, Bonnie NJ. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. UptoDate, obtenido en: http://ws003.juntadeandalucia.es:2080/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?source=search_result&search=breast+cancer+diagnosis&selectedTitle=2~150
26. Recomendaciones en el manejo diagnóstico de lesiones mamarias. Consejería de Sanidad. Junta de Andalucía 2003. Depósito legal: SE-3374-2003.
27. Prats M. Semiología mamaria. JANO 2007;1.636:40-2.
28. Apesteguía L, Pina LJ, Ejarque B, Maristamy MT, Sentís M. Capítulo 3: Diagnóstico por la Imagen. En: Manual de Práctica Clínica en Senología 2ªed, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria:19-24.
29. http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/BIRADS/Posters/BIRADS%20Poster_36x24in_F.pdf
30. Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish two-country trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am 2000;38:625-51.
31. Blanks R. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. BMJ 2000;321:665-9.
32. Esserman LJ, Bonnie NJ. Diagnostic evaluation of women with suspected breast cancer. UptoDate, obtenido en: http://ws003.juntadeandalucia.es:2080/contents/diagnostic-evaluation-of-women-with-suspected-breast-cancer?source=search_result&search=diagnosis+breast+cancer&selectedTitle=1~150

33. Oncoguía de cáncer de mama de la Comunidad Valenciana, Publicado por la Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2005. ISBN: 84-482-4236-X.
34. Guía para o diagnóstico e tratamento do cancro de mama.2002 PGDPCM.Serie C,nº10.Documentos Técnicos de Saúde Pública. ISBN: 84-453-3603-7.
35. Oncoguía de mama. Actualización 2008. Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña.Department de Salut. Generalitat de Catalunya.
36. Cáncer de mama. Guía para la gestión integrada de procesos asistenciales relacionados con el Cáncer: "Proyecto Oncoguías".Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León.
37. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 4;6:CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
38. Torres M, Vega A, Suárez MJ, González B. Capítulo 5: Métodos de punción diagnóstica.En:Manual de Práctica Clínica en Senología 2ªed, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria:29-31.
39. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ. Ten-Year Multi-Institutional Results of Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy in BRCA1/2-Associated Stage I/II Breast Cancer.J Clin Oncol 2006;24:2437-2443.
40. Rubinstein WS. Surgical Management of BRCA1 and BRCA2 Carriers: Bitter Choices Slightly Sweetened.J Clin Oncol 2005;31(23):7772-4.DOI: 10.1200/JCO.2005.07.906

41. Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical guideline 41.October 2006.
42. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al.Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.Rev Esp Patol 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2013.11.001>
43. Hamilton R. Genetics: Breast Cancer as an exemplar. Nurs Clin N Am 2009;44:327-38.
44. Jatoi I, Anderson WF. Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. Surg Clin N Am 2008;88:845-61.
45. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screenin_g.pdf
46. Fletcher SW.Risk prediction models for breast cancer screening.UptoDate, obtenido en: http://ws003.juntadeandalucia.es:2080/contents/risk-prediction-models-for-breast-cancer-screening?source=search_result&search=risk+breast+cancer&selectedTitle=2~64
47. Blanco I, Solanes A. Rol de las Unidades de Consejo Genético en Cáncer. Geysalus 2011;17:10-5.
48. Díez O, Gutiérrez-Enríquez S, Ramón y Cajal T. Genes de susceptibilidad al cáncer de mama. Med Clin Barc 2006;126(8):304-10.
49. Clemons M, Goss P.Estrogen and the risk of breast cancer.N Engl J Med 2001;344:276.

50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. V.1.2007
51. Genetics of breast and ovarian cancer (PDQ(R)). National Cancer Institute. Health Professional version. 2008. U.S. National Institutes of Health. <http://www.cancer.gov>
52. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE 159 de 04/07/2007. http://cvb.ehu.es/open_course_ware/castellano/salud/bioetica/content/ud2_metodo_ocw_09.pdf
53. Lastra-Aras E, Robles-Díaz L, Guillén-Ponce C, Alba E, Cruz JJ. SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units (HCGCUs). *Clin Transl Oncol* 2012; DOI 10.1007/s12094-012-0920-1.
54. Brunet J. Aspectos éticos y legales del asesoramiento genético en el cáncer. *Psicooncol* 2005;2(2-3):243-60.
55. Consejo Genético. Guía para prevenir el cáncer hereditario. Fundación para la Investigación del Cáncer. Salamanca 2009. FCT-09-0483.
56. Cancelo Hidalgo MJ, López Parra M, Marcos González MV, Muñoz Algar MJ, Cancelo Hidalgo C, Álvarez de los Heros JI. Consejo genético en el cáncer de mama y ovario. ¿Y luego qué?. *Semergen* 2011;37(6):307-11.
57. Council of Europe, Steering Committee on Bioethics (2012) *Consultation Document on Predictivity, Genetic Testing and Insurance*, Council of Europe, Strasbourg, France, DH-BIO/INF 1, 2012. Available at: www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/Final%20E%20consult%20doc.pdf
58. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/F_oncovidia_18_BAJA.pdf

59. Brunet J, Lázaro C. Otros aspectos de la gestión oncológica. Gestión del cáncer hereditario y consejo genético. Máster en gestión de servicios oncológicos. Universidad de Alcalá 2012. ISBN: 978-84-15498-51-3.
60. Pérez Segura P, Díaz Rubio E. Consejo Genético. Psicooncol 2000;(1):49-56.
61. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Junio 2006 (OG01/2006)
62. <https://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=2937>
63. Robles L, Balmaña J, Garrell I, Grandes-Velasco S, Graña B, Guillén C et al. Consenso en cáncer hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y las sociedades de Atención Primaria (SEMFYC, SEMERGEN y SEMG). Med Gen y Fam (digital) 2012;1(7):333-42.
64. <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico/unidades-consejo/864?task=view#sthash.xOxH4DgQ.dpuf>
65. Ley 11/2007, de 26 de noviembre, reguladora del consejo genético, de protección de los derechos de las personas que se sometan a análisis genéticos y de los bancos de ADN humano en Andalucía. Obtenida de: http://noticias.juridicas.com/base_datos/CCAA/an-111-2007.html
66. <http://www.juntadeandalucia.es/fundacionprogresoysalud/medias/File/PlanGeneticadeAndalucia.pdf>
67. Evans DG, Howell A, D Ward D, Lalloo F, Jones JL, Eccles DM. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in triple negative breast cancer. J Med Genet 2011;48:520-2. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100006

68. Gracia-Aznarez FJ, Fernandez V, Pita G, Peterlongo P, Dominguez O, de la Hoya M, Mercedes Duran, et al. Whole Exome Sequencing Suggests Much of Non-BRCA1/BRCA2 Familial Breast Cancer Is Due to Moderate and Low Penetrance Susceptibility Alleles. *PLoS One*.2013;8(2):e55681.
69. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:117-30.
70. Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Léoné M, Dumont M, Neuhausen SL, et al. RAD 51 135G→C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carrier: results from a combined analysis of 19 studies. *J Hum Genet* 2007;81:1186-200.
71. Peshkin BN, Isaacs C. BRCA1 and BRCA2: Prevalence and risks for breast and ovarian cáncer. *UptoDate*, obtenido en: http://ws003.juntadeandalucia.es:2080/contents/brca1-and-brca2-prevalence-and-risks-for-breast-and-ovarian-cancer?source=search_result&search=RISK+BREAST+CANCER+AND+BRCA&selectedTitle=4~106
72. Shulman LP. Hereditary breast and ovarian cancer (HBCO): Clinical features and counseling for BCRA 1 and BCRA 2, Lynch syndrome, Cowden syndrome and Li-Fraumeni syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:109-33
73. Barnes-Kedar IM, Plon SE. Counseling de risk patient in the BCRA 1 and BCRA 2 Era. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2002;29:341-66.
74. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BCRA 1 and BCRA 2 carriers. *Gynecol Oncol* 2005;96:222-6.

75. Mavaddat N, Barrowdale D, Adrulis IL, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:134-147.
76. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:812.
77. Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, Healey S, Pooley KA, Schmutzler RK, et al. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008;82:937-48.
78. Mayordomo JI, Andrés R. Consejo genético en cáncer: cánceres hereditarios. *Bol oncol* 2009 26(1). Obtenido en: <http://www.boloncol.com/boletin-26/consejo-genetico-en-cancer-canceres-hereditarios.html>
79. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010;42(5):410-4. doi: 10.1038/ng.569.
80. Harper PS. Practical genetic counseling. London: Hodder Arnold An Hachette UK company, 2010 (7th ed); p 334-47.
81. Sigal BM, Muñoz DF, Kurian A, et al. Mutation Carriers and Screening on the Life Expectancy of BRCA1 and BRCA2 A Simulation Model to Predict the Impact of Prophylactic Surgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1066-77.

82. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11, Art No: CD002748.Ç
83. Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MMA, Boetes C, et al. BRCA1-Associated Breast Cancers Present Differently From BRCA2-Associated and Familial Cases: Long-Term Follow-Up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol* 2010;28:5265-5273.
84. Passaperumal K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Won JW. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *British Journal of Cancer*. 2012;107:24–30. doi:10.1038/bjc.2012.204.
85. Morrow M, Waters J, Morris E MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011;378(9805):1804-11.
86. Guía de práctica clínica en cáncer hereditario. Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, 2009. 2ª edición. ISBN:978-84-482-5307-3
87. Tejada MI, Rueda JR, Nicolás P, Ojembarrena E, López-Aríztegui MA, López-Vivanco G et al. Consejo genético en el cáncer de mama y en el cáncer de colon. Investigación comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de sanidad, Gobierno Vasco, 2007. Informe nº: Osteba D-07-06.
88. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception*. 1996 Sep;54(3Suppl):1S-106S.
89. Moyer V. Medications for risk reduction of primary breast cancer in women: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;159:698-708.

90. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S, et al. Tamoxifen and Risk of Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2013;31:3091-3099.
91. Peshkin BN, Isaacs C, Finch C, Kent S, and Schwartz MD. Tamoxifen As Chemoprevention in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers With Breast Cancer: A Pilot Survey of Physicians. *J Clin Oncol* 2003;21:4322-8.
92. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992;136:1184-203.
93. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.*2002;346:2025-32.
94. Kurian AW, Sigal BM y Plevritis SK. Survival Analysis of Cancer Risk Reduction Strategies for BRCA1/2 Mutation Carriers.*J Clin Oncol* 2009;28:222-31.
95. Mannis GN, Fehniger JE, Creasman JS, Jacoby VL, Beattie MS. Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy and Ovarian Cancer Screening in 1077 Women After BRCA Testing. *JAMA Intern Med.*2013;173(2):96-103.
96. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol* 2014;32. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.53.2820>
97. Kauff ND, Barakat RR. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Patients With Germline Mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2007;25:2921-7.

98. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for the Prevention of BRCA1- and BRCA2-Associated Breast and Gynecologic Cancer: A Multicenter, Prospective Study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-7.
99. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CTM, Menke-Pluymers M, Seynaeve C, Baalbergen A, Burger C, et al. Use of Genetic Testing and Prophylactic Mastectomy and Oophorectomy in Women With Breast or Ovarian Cancer From Families With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol* 2003;21:1675-81.
100. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:7804-10.
101. Holman L.L. Daniels M.S. Brandt A.C. Arun B. Keeler E. Gershenson D.M. Sun C.C. Lu K.H. Risk-reducing salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy among BRCA mutation nullprevivors.null. *J Clin Oncol* 2012;30(15):SUPPL.
102. Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, Glazebrook KN, Jakub JW, Degenim AC, et al. Prophylactic and Therapeutic Mastectomy in BRCA Mutation Carriers: Can the Nipple Be Preserved?. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3102-9.
103. Sacchini V1, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem?. *J Am Coll Surg.* 2006;203(5):704-14.

104. Lei L, Kansal KJ, Tang R, Colwell AS, Coopey S, Specht MC, Gadd MA. Early results of therapeutic and prophylactic nipple-sparing mastectomy with immediate reconstruction in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1 SUPPL.1(S38).
105. Salhab M, Sarakbi W.A, Joseph A, Sheards S, Travers J, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: Patient satisfaction and clinical outcome. *Int J Clin Oncol* 2006;11(1):51-4.
106. Warren PA, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Cancer Research: December 2012;(72); Issue 24, Supplement 3. Abstracts: Thirty-Fifth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium-- Dec 4-8, 2012; San Antonio, TX. Poster Session 4 - Treatment: Surgery.*
107. Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin N Am* 2007;87:317-31.
108. Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA 1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. *BMC Women's Health* 2010;10:28.
109. Geiger AM, You O, Herrinton LJ, Barlow WE, Harris EL, Rolnick S et al. A population-based study of bilateral prophylactic mastectomy efficacy in women at elevated risk for breast cancer in community practices. *Arch Intern Med* 2005;165:516-20.
110. Burger A, Thurtle D, Owen S, Mannu G, Pilgrim S, Vinayagam R y Pain P. Sentinel Lymph Node Biopsy for Risk-Reducing Mastectomy. *Breast J* 2013; 19 (5):529-32.

111. Zhou WB, Liu XA, Dai JC, Wang S. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy at the time of prophylactic mastectomy of the breast. *J Can Chir* 2011;54(5):300-6.DOI: 10.1503/cjs.006010.
112. Metcalfe KA, Lubinski J, Gadirian P, Lynch H, Kim-Sing C, Friedman E et al.Predictors of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation: The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1093-7.
113. Schover LR. A Lesser Evil: Prophylactic Mastectomy for Women at High Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3918-9.
114. Gracia D.La deliberación moral: el método de la ética clínica.*Med Clin Barc*; 2001;117: 18-23.
115. Marijuán M, Ruiz D.UD2: Método de la bioética. *Bioetica* 2009.Obtenida en: <http://ocw.ehu.es/ciencias-de-la-salud/bioetica>
116. Siurana JC. Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural.*Veritas* 2010;22:121-57.
117. Lynch HT. Introducción al cáncer hereditario, La historia del Cáncer hereditario. En: *Cáncer hereditario*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica, sección SEOM de cáncer hereditario 2006 ISBN 84-611-1748-4. p: 21-62.
118. Caldés T. Modulo I: Bases del cáncer hereditario. Bases genéticas del cáncer. En: *Cáncer hereditario*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica, sección SEOM de cáncer hereditario 2006 ISBN 84-611-1748-4. p: 65-92.
119. Harper PS.*Practical genetic counseling*. London: Hodder Arnold An Hachette UK company, 2010 (7th ed); p 361-84.

120. Santos Alcántara MJ. Aspectos bioéticos del consejo genético en la era del proyecto genoma humano. *Acta Bioethica* 2004;2:191-200.
121. REAL DECRETO 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE 17 del 19/01/2008.
122. Chieng WS, Chan N, Lee SC. Non-directive genetic counselling - Respect for autonomy or unprofessional practice?. *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:36-42.
123. Parker M, Lucassen A. Working towards ethical management of genetic testing. *Lancet* 2002;360:1685-88.
124. Ten Have H. Ethics of genetic testing for cancer predisposition. *Lancet* 2000;1:137.
125. Offit K, Thom P. Ethical and legal aspects of Cancer genetic testing. *Semin Oncol* 2007;34:435-43.
126. Harris M, Winship I, Spriggs M. Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics. *Lancet Oncol* 2005;6:301-10.
127. Brunet J. Modulo II: Principios del asesoramiento genético. Aspectos éticos y legales. En: *Cáncer hereditario*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica, sección SEOM de cáncer hereditario 2006 ISBN 84-611-1748-4. p: 247-66.
128. Gil FL. Repercusiones psicológicas del Consejo Genético. *Boletín de Psicología* 2005;85:31-40.

129. Robson M. Modulo III: Síndromes hereditarios en Oncología. Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario: Aspectos Clínicos. En: Cáncer hereditario. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica, sección SEOM de cáncer hereditario 2006 ISBN 84-611-1748-4. p: 325-48.
130. Cook-Deegan R, DeRienzo C, Carbone J, Chandrasekharan S, Heany C, Conover C. Impact of gene patents and licensing practices on access to genetic testing for inherited susceptibility to cancer: comparing breast and ovarian cancers with colon cancers. *Genet Med* 2010;12(4):S15-S38.
131. Caplan AL. The actress, the Court, and what needs to be done to guarantee the future of clinical genomics. *PLoS Biol* 2013;11(9):e1001663. doi:10.1371/journal.pbio.1001663
132. Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la Biología y la Medicina, suscrito en Oviedo el día 4 de abril de 1997. Obtenida de:
http://www.bioeticaweb.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=395
133. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, aprobada por la Unesco el 11 de noviembre de 1997. Especialmente, se han considerado las 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos, contenidas en el documento aprobado por la Dirección General de Investigación de la Comisión Europea.

134. Ley de Protección de Datos 1999. Ley 15/1999, de 13 diciembre PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL. Regula la Protección de Datos de Carácter Personal. BOE 14 diciembre 1999, núm. 298, [pág. 43088]. Incluye las modificaciones de la Ley núm. 2/2011, de 4 de marzo. Ley de Economía Sostenible. Obtenida en: <http://www.uv.es/pas/v/Normativa/Ley%20Organica%2015-1999%20de%20Proteccion%20de%20Datos.pdf>
135. Wertz DC, Gregg R. Genetics services in a social, ethical and policy context: a collaboration between consumers and providers. *J Med Ethics* 2000;26:261-5.
136. Slaughter LM. The genetic information nondiscrimination act: Why your personal genetics are still vulnerable to discrimination. *Surg Clin N Am* 2008;88:723-38.
137. Hartmann L, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-7.
138. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
139. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055-62.

140. Evans DG, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I, Howell A. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(1):135-42. doi: 10.1007/s10549-013-2583-1.
141. Brekelmans CTM, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, Brüggewirth HT, Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, et al. Survival and prognostic factors in BRCA 1 associated breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:391-400.
142. Bermejo MJ, Marquez S, Llanos A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007;121:225-31.
143. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Vennin P, Chabal F, et al. Comparison of physicians' and cancer prone women's attitudes about breast/ovarian prophylactic surgery. Results from two national surveys. *Fam Cancer.* 2001; 1:157-62.
144. van Dijk S, Otten W, Zoetewij MW, Timmermans DRM, van Asperen CJ, Breuning MH et al. Genetic counseling and the intention to undergo prophylactic mastectomy: effects of a breast cancer risk assessment. *Br J Cancer* 2003;88:1675-81.
145. Matloff ET. The breast surgeon's role in BCRA 1 and BCRA 2 testing. *Am J Surg* 2000;180:294-8.
146. Cabello JB por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de Literatura Médica. Alicante: CASPe 2005; Cuaderno II:13-9.
147. Cabello JB por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Cohortes. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de Literatura Médica. Alicante: CASPe 2005; Cuaderno II:23-7.

148. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe 2005; Cuaderno I:13-7.
149. <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
150. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. PLoS Med 2007;4(10):e297. doi:10.1371/journal.pmed.0040297
151. Evidence-Based Answers to Clinical Questions for Busy Clinicians. (2009) The Centre for Clinical Effectiveness, Southern Health, Melbourne, Australia.
http://www.southernhealth.org.au/icms_docs/2145_EBP_workbook.pdf
152. Antill Y, Reynolds J, Young MA, Kirk J, Tucker K, Bogtstrad T, et al. Risk-reducing surgery in women with familial susceptibility for breast and/or ovarian cancer. Eur J Cancer 2006;42:621-8.
153. Carroll PA, Nolan C, Clarke R, Farrell M, Gleeson N, Boyle T, et al. Surgical management of an Irish cohort of BRCA-mutation carriers. Breast 2011;20:419-23.
154. Friebel TM, Domchek SM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans DG, Isaacs C, et al. Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Clin Breast Cancer. 2007;7(11):875-82. doi: 10.3816/CBC.2007.n.053.
155. Heemskerk-Gerritsen BA, Kriege M, Seynaeve C. Association of risk-reducing surgery with cancer risks and mortality in BRCA mutation carriers. JAMA 2010;304(24):2695; author reply 2695-6. doi: 10.1001/jama.2010.1854.

156. Morcel K, Rouquette S, Dugast C, Bendavid C, Audrain O, Leveque J. Prévention des cancers du sein: de la chimioprévention à la chirurgie prophylactique. *Journ Gynecol Obst Biol Rep* 2008;37:661-671.
157. Narod SA. The impact of contralateral mastectomy on mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jul;128(2):581-3. doi: 10.1007/s10549-011-1479-1. Epub 2011 Apr 1.
158. Norum J, Hagen AI, Maehle L, Apold J, Burn J, Moller P. Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (PBSO) with or without prophylactic bilateral mastectomy (PBM) or no intervention in BRCA1 mutation carriers: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:963-97.
159. Phillips KA, Jenkins MA, Lindeman GJ, MacLachlan SA, McKinley JM, Weideman PC, et al. Risk-reducing surgery, screening and chemoprevention practices of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Clin Genet* 2006;70:198-206.
160. Schwartz MD, Isaacs C, Graves K, Poggi E, Peshkin BN, Gell C. Long-Term Outcomes of BRCA1/BRCA2 Testing: Risk Reduction and Surveillance. *Cancer* 2012;118:510-7.
161. Semple J, Metcalfe KA, Lynch HT, Kim-Sing C, Senter L, Pal T, et al. International rates of breast reconstruction after prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):3817-22. carriers. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):3817-22.
162. Skytte A-B, Gerdes A-M, Andersen MK, Sunde L, Brøndum-Nielsen K, Waldstrøm M, et al. Risk-reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy in unaffected BRCA mutation carriers: uptake and timing. *Clin Genet* 2010; 77: 342-349.

163. Spear SL, Schwarz KA, Venturi ML, Barbosa T, Al-Attar A. Prophylactic mastectomy and reconstruction: clinical outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2008;122(1):1-9. doi: 10.1097/PRS.0b013e318177415e.
164. Unukovych D., Sandelin K., Liljegren A., Arver B., Wickman M., Johansson H., Brandberg Y. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: A prospective 2-years follow-up study of health related quality of life, sexuality and body image. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3150-6.
165. Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J, Degnim AC, Farley DR, Boughey JC. Cost-Effectiveness of Contralateral Prophylactic Mastectomy Versus Routine Surveillance in Patients With Unilateral Breast Cancer. *Clin Oncol* 2011;29:2993-3000.
166. Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, Brandberg Y, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. *Ann Surg* 2011;253:1147-54.
167. Collins IM, Milne RL, Weideman PC, McLachlan SA, Friedlander ML, Cunningham K, et al. Preventing breast and ovarian cancers in high-risk BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *MJA* 2013;199:680-3.
168. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75.
169. Hagen AI, Maehle L, Veda N, Vetti HH, Stormorken A, Ludvigsen T, et al. Risk reducing mastectomy, breast reconstruction and patient satisfaction in Norwegian BRCA 1/2 mutation carriers. *Breast* 2014;23:38-43.

170. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CTM, Menke-Pluymers MBE, van Geel AN, Tilanus-Linhorst MMA, Bartels CCM, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA 1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3335-44.
171. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluymers MBE, Jager A, Tilanus-Linhorst MMA, Koppert LB, Obdeijn IMA, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol* 2013;24:2029-35.
172. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HAS, Vrancken Peeters MJ, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Surg* 2010;251:488-92.
173. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014;348:g226.
174. Pérez Segura P, Jiménez P, Olivera H, Andrés Conejero R, Caldés T, de la Hoya M, Román JM, Moreno A, Puente J, Díaz-Rubio E. Risk-reduction surgery in BRCA mutation carriers in a Spanish population: adherence and results. *Clin Transl Oncol*. 2008 Oct;10(10):660-4.
175. Skytte AB, Crüger D, Gersyer M, Laekholm AV, Lang C, Brondum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet* 2011;79:431-7.
176. Warren Peled A, Irwin C.S, Hwang E.S, Ewing C.A, Alvarado M, Esserman L. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):37-41.

177. Van Strudel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJTh, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer* 2005;93:287-92.
178. Wertz DC, Fletcher JC, Berg K. Review of ethical issues in medical genetics. *Human Genetics Programme Management of noncommunicable diseases* World Health Organization. WHO/HGN/ETH/00.4.
179. Burke W, Pinsky LE, Press NA. Categorizing genetic tests to identify their ethical, legal and social implications. *Semin Med Genet* 2001;106:233-40.
180. Lloyd S. Patient and surgeon decision-making in risk-reducing mastectomy: an ethical and empirical analysis. *Institute of psychology health & society*. University of Liverpool. Gateway to research. Research Councils UK. En: <http://gtr.rcuk.ac.uk/project/8901CE5F-91D6-49FB-BE69-7F4E2CB57A41>
181. Evans C. An overview of genetic counseling. En: *Genetic Counselling. A psychological approach*. New York Ed. Cambridge University Press 2006. p:1-16
182. Evans C. The interview and non-directiveness. En: *Genetic Counselling. A psychological approach*. New York Ed. Cambridge University Press 2006. p:175-186.
183. Hallowell N, Foster C, Eeles R, Ardern-Jones A, Murday V, Watson M. Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information. *J Med Ethics* 2003;29:74-83
184. Código de Deontología Médica. *Guía de Ética Médica*. 2011. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Obtenido en: www.cgcom.es

185. Evans C. The gene and the family system. En: Genetic Counselling. A psychological approach. New York Ed. Cambridge University Press 2006. p:95-114.
186. Suborne A. Social and ethical implications of BRCA testing. *An Oncol* 2011;22(S1):i60-i66.
187. Fasouliotis SJ, Schenker, JG. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations: Decision-Making Dilemmas Concerning Testing and Management. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2000;55(6).373-84.
188. Benito L, Iglesias S, Salinas M, Velasco A, Sumalla E, Larraz O. Planificación familiar en los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Nuevos retos de enfermería. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Oncológica 2009. Obtenido en: <http://congreso2009.seeo.org/pages/comunicaciones/ponencias/210.pdf>
189. Villela F, Linares JE. Diagnóstico genético prenatal y aborto. Dos cuestiones de eugenesia y discriminación. *Revista de Bioética y Derecho* 2012;24: 31-3.
190. Moreno Y. Dilemas éticos en el asesoramiento genético del diagnóstico prenatal. *Bioética* 2008;10-7.
191. Stefanek M, Hartmann L, Nelson W. Prophylactic mastectomy: clinical issues and research needs. *J Natl Cancer Inst* 2001;93: 1297-1306
192. Holland ML, Huston A, Noyes K. Cost-effectiveness of testing for breast cancer susceptibility genes. *Value un health* 2009;12(2):207-16.
193. Anderson K, Jacobson JS, Heitjan DF, Graff Zivin J, Hershman D, Neugut AI, Grann VR. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *Ann Intern Med* 2006;144:397-406.

194. Hottenrott C. BRCA Testing Changes Decision on Breast Cancer Surgery but Evidence for Benefit Is Still Scarce. *Ann Surg Oncol* 2011;18:S284-S285. DOI 10.1245/s10434-011-1935-5.
195. Shkedi-Rafid S, Gabai-Kapara E, Grinshpun-Cohen J, Levy-Lahad E. BRCA genetic testing of individuals from families with low prevalence of cancer: experiences of carriers and implications for population screening. *Genet Med* 2012;14(7):688-94.
196. Møller P. Costs and benefits of diagnosing familial breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (S1): i55-i59. DOI: 10.1093/annonc/mdh659.
197. Committee on Ethics. Elective surgery and patient choice. Committee opinion 2008;395. The American College of Obstetricians and Gynecologists.
198. Henneman L, Hoyweghen IV. Moving beyond Public Fear of Genetic Discrimination. *Health and Ageing Newsletter* 2013;28. Disponible en: www.genevaassociation.org
199. Dar-Nimrod I, Heine SJ. Genetic Essentialism: On the Deceptive Determinism of DNA. *Psychol Bull.* 2011 September ; 137(5): 800-818. doi:10.1037/a0021860.
200. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2010;28(5):893-90.
201. Klitzman R, Chung W. 2010. The process of deciding about prophylactic surgery for breast and ovarian cancer: Patient questions, uncertainties, and communication. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:52-66.
202. Orozco M, Domínguez O, Cano S. Aspectos médicos y bioéticos en el asesoramiento genético del cáncer hereditario. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2008;13(3):131.8.

203. Pezaro C, James P, McKinley J, Shanahan M, Young MA, Mitchell G. The consequences of risk reducing salpingo-oophorectomy:the case for a coordinated approach to long-term follow up post surgical menopause. *Familial Cancer* 2012;11:403-10. DOI 10.1007/s10689-012-9527-5.
204. Eisen A,Weber BL.Prophylactic mastectomy for women with BRCA1 and BRCA2 mutations-facts and controversy.*N Engl J Med* 2001;345(3):207-8.
205. Sierra A, Piñero A, Illana J. Capítulo 39: La cirugía conservadora del cáncer de mama: indicaciones y aspectos técnicos. *Cirugía de la mama.Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos* 10.Arán Ediciones SL 2006. ISBN: 84-95913-97-6. p:362-8.
206. Sabadell MD, Acea B, Vernet MM. Capítulo 17: Tratamiento quirúrgico de En:Manual mama. En: *Manual de Práctica Clínica en Senología 2ªed, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria:75-80.*
207. Haffty B, Harrold E, Khan A, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status.*Lancet* 2002;359:1471-7.
208. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I,Warner E, et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2Mutation Carriers.*J Clin Oncol* 2004;22:2328-35.
209. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzick Di, Bick U,et al. Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2Mutation Carriers.*J Clin Oncol* 2009;27:5887-92.
210. Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan BM, DeMarco T, Pennanen MF, Willey SC,et al.Quality of Life After Contralateral Prophylactic Mastectomy in Newly Diagnosed High-Risk Breast Cancer Patients Who Underwent BRCA1/2 Gene Testing.*J Clin Oncol* 2007;25:285-91.

211. Tutt A, Ashworth A. Can genetic testing guide treatment in breast cancer?. *Eur J Cancer* 2008;44:2774-80.
212. Boughey JC, Margenthaler JA. How genomics, research, ethics and advances translate into improved care for breast surgery patients. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3153-7.
213. Klitzman R. Views of Discrimination among Individuals Confronting Genetic Disease. *J Genet Couns* 2010;19(1):68-83. doi:10.1007/s10897-009-9262-8.
214. Cabrera E. Estado emocional y creencias en salud en personas con agregación familiar al cáncer de mama que reciben consejo genético. 2008. Tesis doctoral. Universitat Internacional de Catalunya.
215. Meiser B, Butow P, Friedlander M, Schnieden V, Gattas M, Kirk J, Suthers G, Haan E, Tucker K. Intention to undergo prophylactic bilateral mastectomy in women at increased risk of developing hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18: 2250-2257
216. Jolie A. My medical choice. *The New York Times*. 2013 May 14. En: http://www.mytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=0.
217. Beesley H, Holcombe C, Brown SL, Salmon P. Risk, worry, and cosmesis in decision-making for contralateral risk-reducing mastectomy: Analysis of 60 consecutive cases in specialist breast unit. *Breast* 2013(22):179-84.
218. Adedeji S, Sokol DK, Palser T, McKneally M. Ethics of surgical complications. *World J Surg* 2009; DOI 10.1007/s00268-008-9907-z.
219. Mammen JM, Nichols A. The ethics of prophylactic mastectomies. *Linacre Quart* 2009;76(4):452.

220. Conway A, Waheed S. Angelina Jolie's effect to referrals to a district general hospital Breast Unit. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(5):620.
221. Bebbington M, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ* 2001;322:1-7
222. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, and Narod SA. Predictors of Quality of Life in Women with a Bilateral Prophylactic Mastectomy. *The Breast Journal* 2005;11(1):65-9.
223. Egger M, Smith G, and Rourke K. Rationale, potentials and promise of systematic reviews. In: *Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context*, edited by Egger M, Smith G, and Altman D, London:BMJ, 2001, p. 3-19.
224. Ortiz, Z. ¿Qué son las revisiones sistemáticas?. World Wide Web: <http://www.epidemiologia.anm.edu.ar> Julio 2005 . CIE. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.
225. http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136630-capitulo_11.pdf
226. Martínez OJ. El modelo de investigación en bioética. *Acta Bioethica* 2007;13(1):127-8.
227. XII Ateneo de Bioética. Los métodos de la bioética. *Eidon* 2011;38. Obtenido en: <https://www.revistaeidon.es/archivo/revista-eidon-n-38/bioetica/118172-xii-ateneo-de-bioetica>
228. Casas ML. Introducción a la metodología de la investigación en bioética. Sugerencias para el desarrollo de un protocolo de investigación cualitativa interdisciplinaria. *Acta Bioethica* 2008;14(1):97-105.

229. Gracia D. Medicina basada en la evidencia: aspectos éticos. *Rev Bioetica* 2009;8(1). Obtenido en:
http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/263/263
230. Jacobson N. The socially constructed breast: breast implants and the medical construction of need. *Am J Public Health* 1998;88:1254-61.
231. Pennisi, VR. Subcutaneous Mastectomy and Fibrocystic Disease of the Breast. *Clinics in Plastic Surgery* 1976;3:210.
232. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL; U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;143:362-79.
233. McGahan L, Kakuma R, Ho C, Bassett K, Noorani HZ, Joyce J, Allanson J, Taylor S. BRCA1 and BRCA2 predictive genetic testing for breast and ovarian cancers: a systematic review of clinical evidence, Tech. Rep. No. 66. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2006.
234. Bresser PJC, Seynaeve MAC, Van Gool AR, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer H, van Geel AN, et al. Satisfaction with Prophylactic Mastectomy and Breast Reconstruction in Genetically Predisposed Women. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(6):1675-81.
235. Sullivan W, Evans G, Newman WG, Ramsden SC, Scheffer H, Payne K. Developing National Guidance on Genetic Testing for Breast Cancer Predisposition: The Role of Economic Evidence? *Gen Test and Molec Biomarkers* 2012;16(6):580-91. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0236.

236. Goldman NA, Restivo A, Goldberg GL. Screening and primary and secondary interventions for patients at high risk for ovarian cancer. *Wom Oncol Rev* 2003;3:269-74.
237. Tambor ES, Bernhardt BA, Geller G, Helzlsouer KJ, Doksum T, Holtzman NA. Should women at increased risk for breast cancer be randomized to prophylactic surgery? An ethical and empirical assessment. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 2000;9(3):223-33.
238. Stirrat GM. Ethics and evidence based surgery. *J Med Ethics* 2004;30:160-5.
239. McDonald PJ, Kulkarni AV, Farrokhyar F, Bhandari M. Ethical issues in surgical research. *Can J Surg* 2010;53(2):133-6.
240. Dhar SU, Cooper HP, Wang T, Parks B, Staggs SA, Hilsenbeck S, et al. Significant differences among physician specialties in management recommendations of BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):221-7. doi:10.1007/s10549-011-1449-7.
241. Julian-Reynier C, Eisinger F, Moatti JP, Sobol H. Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8:204-8.
242. Houn F, Helzlsouer KJ, Friedman NB, Stefanek ME. The practice of prophylactic mastectomy: a survey of Maryland surgeons. *Am J Public Health.* 1995; 85:801-5.
243. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CTM, Menke-Pluymers M, Seynaeve C, Baalbergen A, Burger C, et al. Use of Genetic Testing and Prophylactic Mastectomy and Oophorectomy in Women With Breast or Ovarian Cancer From Families With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol* 2013;21:1675-81.

244. Gopie JP, Mureau MAM, Seynaeve C, ter Kuile MM, Menke-Pluymers MBE, Timman R, Tibben A. Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer. *Familial Cancer* 2013;12:479–87. DOI 10.1007/s10689-012-9588-5.
245. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000;284(3):319–24.
246. McGaughey A. Body image after bilateral prophylactic mastectomy: an integrative literature review. *J Midwifery Womens Health* 2006;51(6):e45–9.
247. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S et al. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3943–9.
248. Briasoulis E, Ziogas D, Fatouros M. Prophylactic Surgery in the Complex Decision-Making Management of BRCA Mutation Carriers. *Ann Surg Oncol* 2008;15(6):1788–90. DOI: 10.1245/s10434-007-9738-4.
249. Missana MC, Chompret A. Mastectomies prophylactiques et reconstruction immédiate chez les patientes à très haut risque génétique: notre expérience à propos de 14 cas. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 2008;53:325–33.
250. Borreani C, Manoukian S, Bianchi E, Brunelli C, Peissel B, Caruso A, et al. The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Genet* 2014; 85: 7–15.
251. McCarthy AM, Bristol M, Fredricks T, Wilkins L, Roelfsema I, Kaijun Liao K. Are Physician Recommendations for BRCA1/2 Testing in Patients With

Breast Cancer Appropriate? A Population-Based Study. *Cancer* 2013;119:3596-603.

- 252.** Cruzado JA. La toma de decisión de los participantes en consejo genético oncológico. *Psicooncol* 2010;2-3:341-62.

ÍNDICE ABREVIATURAS

ACR: American College of Radiologist

AJCC: American Joint Committe on Cancer

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

BIRADS: Breast Imaging Data System

BRCA: BReast CAncer gene

BSGC: Biopsia Selectiva Ganglio Centinela

CASPe: Critical Appraisal Skills Programme

CDI / DCI: Carcinoma Ductal Infiltrante

CDIS / DISC: Carcinoma Ductal In Situ

CISH: Hibridación Cromogénica In Situ

CLI / LCI: Carcinoma Lobulillar Infiltrante

CLIS / LISC: Carcinoma Lobulillar In Situ

CRRG: Cirugía de Reducción de Riesgos Ginecológica

CRRM: Cirugía de Reducción de Riesgos Mamaria

DARE: Database of Abstract of Review of Effect

DIEP: Deep Inferior Epigastric Perforator

DR: Diferencia de Riesgo

DUETs: UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments

EMBASE: Excerpta Medica database

FDA: Food and Drug Administration

FISH: Hibridación Fluorescente In Situ

GC: Ganglio centinela

HDA: Hiperplasia Ductal Atípica

HR: Hazard Ratio

H&E: Hematoxilina-Eosina

IC: Intervalo de Confianza

IHQ: Inmunohistoquímica

IMC: Índice de Masa Corporal

LHRH: Hormona liberadora de gonadotropina

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OSNA: One-Step Nucleic Acid Amplification

PAAF: Punción Aspiración Con Aguja Fina

PYO: Person Year Observation (año de observación por persona)

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RR: Riesgo Relativo

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa)

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SISH: Hibridación Silver (Plata) In Situ

STAR: Estudio del Tamoxifeno y del Raloxifeno

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TESEO: Base de datos de Tesis Doctorales

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

Tis: Tumor in situ

TRAM: En inglés: colgajo miocutáneo de músculo transverso recto abdominal