



**Universidad**  
Zaragoza



**Trabajo Fin de Grado y Máster  
en Medicina**

**Mastectomía profiláctica  
bilateral**  
**Bilateral prophylactic mastectomy**

**Autora:**  
**Marina Sánchez Gil**

**Director:**  
**Antonio Güemes Sánchez**

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia.  
Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina.  
Zaragoza, Junio 2018

# ÍNDICE

Resumen	2
Abstract	3
Guía de abreviaturas	4
○ 1. Introducción al cáncer de mama	5
○ 2. Justificación y objetivos del Trabajo Fin de Grado	6
○ 3. Metodología de la revisión bibliográfica	7
○ 4. Alto riesgo de cáncer de mama	8
– 4.1. Etiología y factores de riesgo del cáncer de mama	8
– 4.2. Cáncer de mama hereditario	9
– 4.3. Cribado de pacientes con alto de cáncer de mama	14
– 4.4. Seguimiento y manejo de pacientes con alto riesgo de cáncer de mama	17
○ 5. Mastectomía profiláctica bilateral	21
– 5.1. Indicaciones	21
– 5.2. Contraindicaciones	23
– 5.3. Efectos de la cirugía	24
– 5.4. Técnicas quirúrgicas	26
– 5.5. Reconstrucción de las mamas	29
– 5.6. Complicaciones	33
– 5.7. Satisfacción de las pacientes	44
○ 6. Resultados de la mastectomía profiláctica bilateral en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.	49
– 6.1. Justificación y objetivos	49
– 6.2. Material y métodos	49
– 6.3. Resultados	51
– 6.4. Discusión	55
– 6.5. Conclusiones	59
Bibliografía	61

## **RESUMEN**

La mastectomía profiláctica bilateral (BPM) es la técnica quirúrgica reductora del riesgo de cáncer de mama más efectiva en mujeres con un riesgo alto para padecer ese tipo de cáncer. Era una modalidad de cirugía relativamente desconocida hasta hace unos años, cuando se le ha dado más difusión en los medios de comunicación y se espera que en los próximos años su demanda vaya en aumento.

**Objetivo:** conocer en que consiste la BPM, su efectividad en la prevención del cáncer de mama, sus indicaciones, técnicas quirúrgicas y complicaciones asociadas, así como averiguar qué datos es importante recoger e investigar para obtener información fiable sobre los resultados de esta cirugía.

**Material y métodos:** se realizó una revisión bibliográfica sobre la información disponible hasta el momento acerca de la BPM y sus implicaciones, empleando las principales fuentes de información virtuales y bases de datos biomédicas (Pubmed, Scielo), con artículos publicados tanto en inglés como en español. Se aceptaron los artículos más recientes y relevantes sobre la materia. Posteriormente, se compararan los resultados obtenidos de la revisión de literatura con los resultados obtenidos en pacientes operadas de BPM en el hospital Clínico Lozano Blesa desde Enero de 200 hasta Diciembre de 2016, señalando las limitaciones de los datos recogidos sobre estas pacientes y como optimizar la recogida de datos para estudios futuros.

**Resultados y conclusiones:** la mastectomía profiláctica bilateral es una cirugía segura pero que asocia elevado porcentaje de complicaciones postquirúrgicas y reintervenciones no previstas. Reduce el riesgo de cáncer de mama en un 95% y aumenta la supervivencia, aunque se deben mejorar sus resultados estéticos y reducir las complicaciones asociadas, para mejorar la satisfacción de las pacientes con la cirugía. Por otro lado, debe mejorar la metodología de recogida de datos de pacientes intervenidas de BPM, para en un futuro poder emplear dichos datos en estudios que tengan resultados de alto grado de evidencia científica.

**Palabras clave:** mastectomía profiláctica bilateral, cirugía reductora de riesgo.

## **ABSTRACT**

The bilateral prophylactic mastectomy (BPM) is the most effective prophylactic treatment in reducing risk breast cancer at high risk woman. That surgical technique has been relatively unknown until a few years ago, when it has been given more publicity in the media and it's expected that in the coming years its demand will increase.

Objective: know what the BPM is, its effectiveness in breast cancer prevention, its indications, its surgical techniques, and its associated complications, as well as find out what data its important to collect and investigate to obtain reliable information about the results of this surgery.

Material and methods: it was made a literature review about the available BPM information, usind the main sources of virtual information and biomedical databases (Pubmed, Scielo), with articles published in both English and Spanish. The most recent and relevant articles of the subject were accepted. Subsequently, the results obtained from the literature review were compared with the results obtained in BPM patients of the Lozano Blesa Clinical Hospital, from January 2000 to December 2016, pointing out the limitations of the data and how to optimize the data collection so it could be used in future studies.

Results and conclusions: the BPM is a safe surgery but it associates a high percentage of postsurgical complications and unforeseen reinterventions. It reduces the risk of breast cancer by 95% and it increases survival, although its aesthetic results must be improved and its associated complications must be reduced un order to improve patient satisfaction with that surgery. Secondly, the methodology of data collection of patients undergoing BPM should improve, in order to in the future it could be used in studies that had rhigh scientis evidence results.

Key words: bilateral prophylactic mastectomy, risk reducing mastectomy.

## **GUÍA DE ABREVIATURAS**

INE: Instituto Nacional de Estadística

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

BAG: biopsia con aguja gruesa

CLIS: carcinoma lobulillar in situ

CPM: mastectomía profiláctica contralateral

BPM: mastectomía profiláctica bilateral

NSM: mastectomía preservadora del complejo areola-pezón o “nipple sparing mastectomy”

SSM: mastectomía preservadora de la piel o “skin sparing mastectomy”

AD: autosómica dominante

AR: autosómica recesiva

NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer

IMC: Índice de masa corporal

RT: radioterapia

TRAM: colgajo recto anterior del abdomen

CI: intervalo de confianza

RMN: resonancia magnética nuclear

CAP: complejo areola-pezón

## 1. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres occidentales, suponiendo el 28% de los cánceres en mujeres. Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), la incidencia de cáncer de mama en España en 2017 fue de 27.747 nuevos casos de cáncer de mama, de un total de 98.944 diagnósticos de cáncer (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma). En España es la primera causa de cáncer en mujeres y la 4ª causa de cáncer en ambos sexos (por detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de pulmón). Sin embargo, a nivel mundial, el cáncer de mama supone el segundo cáncer en frecuencia en ambos sexos (tras el cáncer de próstata), con una incidencia en 2012 de 1.671.149 nuevos casos.

Es un cáncer muy incidente y también muy prevalente, ya que su mortalidad relativa no es muy elevada: en 2016 se produjeron 6.477 muertes por cáncer de mama, frente a los más de 25.000 nuevos diagnósticos, según datos recogidos por la Sociedad Española de Oncología Médica (1). A pesar de ello, el cáncer de mama supone la primera causa de muerte por cáncer en mujeres españolas, debido a su incidencia mucho mayor que la de otros tipos de tumores, y eso conlleva una mortalidad global considerable. A nivel mundial, supone 521.000 muertes/año.

En resumen, estos datos epidemiológicos reflejan la gran importancia que tiene el cáncer de mama en la población española, no solo por la enfermedad en sí, sino también porque su elevada incidencia y mortalidad lo ha convertido en probablemente el cáncer más temido entre la población femenina, ya que se estima que 1 de cada 8 mujeres en España desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida (un 12% de la población femenina). Por este motivo, en la población se ha generado en las últimas décadas una gran alarma social y concienciación acerca de este tumor, provocando ansiedad y cancerofobia en la población femenina, especialmente en aquellas mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. Otro factor a tener en cuenta es que el tratamiento del cáncer de mama asocia importantes inconvenientes: toxicidad por fármacos sistémicos, reacciones adversas, complicaciones como el linfedema, etc.

Todo esto ha motivado que cada vez se centren mayores esfuerzos y recursos en estrategias cuyo objetivo final es reducir la mortalidad por cáncer de mama, y en evitar si es posible, la incidencia de este cáncer. Para ello, las estrategias pueden estar dirigidas a diferentes aspectos: reducir la incidencia de cáncer de mama mediante la reducción de la exposición a factores de riesgo, fomentar el diagnóstico precoz, desarrollar nuevos tratamientos que sean más efectivos, etc. La ventaja de las medidas de prevención respecto a otras medidas es que evitan que los pacientes se enfrenten a la morbilidad asociada al tratamiento del cáncer, además de que se ahorran la ansiedad y afectación de la calidad de vida asociada al hecho de haber padecido un cáncer, además de por supuesto la mejora de la supervivencia.

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL TRABAJO FIN DE GRADO

Debido al gran impacto que el cáncer de mama tiene en la sociedad, como se ha relatado en el apartado anterior, se ha decidido dedicar este trabajo a analizar una de las medidas existentes orientadas a reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres con susceptibilidad alta de desarrollar cáncer de mama: la mastectomía profiláctica bilateral. Considero muy interesante investigar sobre la mastectomía profiláctica por varios motivos:

- Es la medida de prevención de cáncer de mama que mayor reducción del riesgo de cáncer ha demostrado conseguir.
- Es una técnica quirúrgica cuya existencia es desconocida por la inmensa mayoría de la población general, pero también por gran parte del personal sanitario, debido a que no lleva muchas décadas efectuándose y son pocas las mujeres que se someten a ella.
- Debido principalmente a casos de ciertas mujeres famosas que se han sometido a esta cirugía (por ejemplo, el caso de la actriz Angelina Jolie tuvo mucha resonancia entre la población general y se difundió en todos los medios de comunicación) en los últimos años, se han multiplicado las demandas de mastectomía profilácticas por parte de las pacientes.

Por lo tanto, es una cirugía que en los últimos años está viendo muy notablemente incrementada su demanda, pero de la que hasta ahora no se tiene excesivo conocimiento de sus resultados oncoprofilácticos, complicaciones asociadas, resultados de satisfacción, etc.

El trabajo consta de dos partes:

1. En primer lugar, he realizado una revisión bibliográfica de los artículos de estudios publicados de la información más actual y relevante relacionada con la mastectomía profiláctica bilateral, con el objetivo clarificar la información acerca de las siguientes cuestiones:
  - En qué mujeres estaría indicada la cirugía.
  - Cuáles son los resultados de la cirugía en cuanto a reducción del riesgo de cáncer, satisfacción de las pacientes, complicaciones derivadas.
  - Que opciones quirúrgicas existen dentro de la mastectomía profiláctica bilateral, así como cuestiones de reconstrucción de las mamas.
  - Qué alternativas preventivas existen.
2. En segundo lugar, he realizado un estudio descriptivo retrospectivo de la base de datos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza de mujeres intervenidas de mastectomía profiláctica bilateral entre Enero de 2000 y Diciembre de 2016. El objetivo de este estudio es comprobar si los resultados obtenidos en este hospital son equiparables a las

conclusiones extraídas en la revisión bibliográfica de la literatura publicada hasta el momento. Además, el segundo objetivo ha sido comprobar que datos sería necesario incorporar a la base de datos actual, para añadirlos a la recogida de datos en los años siguientes. De este modo, se optimizarían los datos disponibles, para así poder elaborar estudios de elevada evidencia científica

### **3. METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

La primera parte del trabajo consiste en una revisión bibliográfica centrada la mastectomía profiláctica bilateral como medida terapéutica profiláctica en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama.

→ Métodos de búsqueda bibliográfica:

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través del buscador de la Universidad de Zaragoza Alzorze, accediendo a bases de datos virtuales como PubMed, BASE, Scielo, Scopus® y Science Direct, así como en Google Académico y páginas web de organizaciones como la Asociación Española Contra el Cáncer, en la Sociedad Española de Oncología Médica, los registros de SEER o el Instituto Nacional de Estadística.

La búsqueda de artículos científicos se acotó a aquellos publicados a partir del año 2013 hasta el años 2018, ambos incluidos. Se seleccionaron artículos publicados en castellano y en inglés. Los artículos a los que no se podía acceder únicamente con la clave de persona perteneciente a la Universidad de Zaragoza, y por tanto su acceso era de pago, fueron descargados empleando la página web Sci-Hub, un repositorio de libre acceso con más de 62,000,000 de artículos académicos.

Se ha recurrido principalmente a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios analíticos. Fueron excluidos los estudios publicados con muestras de tamaño muy pequeño por no tener un claro valor estadístico, así como las series de casos, los estudios con una metodología inadecuada o los artículos con conflicto de intereses.

Las palabras clave empleadas fueron: prophylactic mastetcomy, bilateral prophylactic mastectomy, risk reducing mastectomky.

El principal criterio de inclusión de los trabajos seleccionados fue su publicación en revistas de impacto, con una adecuada metodología, y que hubieran aportado resultados concluyentes estadísticamente significativos.

Se creyó conveniente analizar únicamente los resultados de estudios publicados en el último lustro (desde 2013 hasta 20018) para que los datos presentados estuvieran actualizados a las técnicas quirúrgicas de mastectomía profiláctica bilateral y de reconstrucción de la mama que se emplean en la actualidad.

## 4. ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

### 4.1 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA

Actualmente no se conoce la etiología exacta del cáncer de mama, pero sí se han identificado una serie de factores de riesgo que predisponen a su aparición:

- Sexo femenino: es el principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer de mama.
- Raza caucásica: supone mayor riesgo que la raza afroamericana, aunque la raza afroamericana tiene mayor probabilidad de morir por este cáncer.
- Edad: el riesgo aumenta con la edad. La máxima incidencia se produce entre los 50-70 años. La edad de aparición del cáncer es más precoz en aquellas mujeres que presentan algún tipo de mutación genética que las predispone a padecer cáncer de mama.
- Factores de riesgo genéticos: la carga genética es el factor de riesgo que más puede elevar el riesgo de padecer cáncer de mama. Las mutaciones genéticas explican el 5-10% de los cánceres de mama, denominados heredofamiliares.
- Antecedentes familiares de cáncer de mama: aunque más del 85% de las mujeres con cáncer de mama no tienen antecedentes familiares de la enfermedad, el riesgo de cáncer de mama es mayor entre las mujeres con familiares afectados por esta enfermedad.
- Antecedentes personales de cáncer de mama: haber padecido un cáncer de mama, tanto in situ como infiltrante, provoca un riesgo mayor de desarrollar un nuevo cáncer, ya sea en la misma mama o en la mama contralateral.
- Antecedentes personales de otra patología mamaria:
  - Carcinoma lobulillar in situ (CLIS): a pesar de su nombre, no es un tipo de cáncer de mama, sino una lesión premaligna, que predispone y puede evolucionar a un cáncer de mama. Por lo tanto, se considera un marcador de riesgo de padecer carcinoma mamario, tanto ductal como lobulillar: toda paciente diagnosticada de CLIS tiene un 20-35% de posibilidades de padecer un cáncer invasivo en el seguimiento a 20 años. Por eso, a toda mujer que se le detecte un CLIS mediante biopsia por aguja gruesa (BAG) es obligatorio realizar su exéresis para descartar una lesión de mayor entidad.
  - Hiperplasia ductal atípica de la mama e hiperplasia lobulillar atípica de la mama: ambas son tipos de lesión benigna, pero incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama.
- Densidad mamaria elevada: el incremento de tejido glandular y fibroso respecto al tejido graso incrementa el riesgo de cáncer de mama, además de dificultar la interpretación de las mamografías y con ello el diagnóstico precoz.

- Irradiación mamaria a dosis terapéutica: por ejemplo la empleada en tratamiento de linfomas Hodgkin con irradiación tipo Mantle.
  - Factores de riesgo hormonales y reproductivos: menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad. Incrementan el riesgo de forma leve.
  - Uso de anticonceptivos hormonales combinados: su papel como factor de riesgo no está claro, difiriendo los resultados según el estudio. En todo caso, no es motivo para contraindicar el uso de los anticonceptivos orales.
  - Tratamiento hormonal sustitutivo que combine estrógenos con gestágenos.
  - Exposición a dietilbestrol: administrado entre los 40-60 años.
  - Sobrepeso y obesidad: aumentan el riesgo de cáncer de mama en la posmenopausia, por aumento de estrógenos circulantes.
  - Consumo de alcohol.
- Respecto al tabaco, aunque se está estudiando su posible relación con el cáncer de mama, no se ha demostrado por el momento una clara relación.

Por el contrario, también existen una serie de factores protectores:

- Dieta: se ha visto una menor incidencia de cáncer de mama en países con bajo consumo de grasas poliinsaturadas y grasas saturadas.
- Actividad física: disminuye el riesgo independientemente al índice de masa corporal, sobretudo en mujeres postmenopáusicas.
- Lactancia materna: reduce el riesgo.
- Historia reproductiva: el riesgo disminuye con el embarazo, número de embarazos y edad temprana del primer embarazo a término.

Pese a haberse identificado multitud de factores de riesgo, éstos justifican menos de un 50% de los cánceres de mama diagnosticados.

Del total de los casos de cáncer de mama diagnosticados, la inmensa mayoría (el 70%) se corresponde con casos de carácter esporádico. Un 15-20% son casos de agregación familiar, y únicamente un 5-10% de todos los cánceres de mama diagnosticados son hereditarios. Estos últimos son los denominados cánceres heredofamiliares, y son resultado directo de mutaciones genéticas. Este trabajo se va a centrar únicamente en el cáncer de mama hereditario (y por tanto en los factores de riesgo genéticos), ya que son las pacientes con alto riesgo hereditario de padecer cáncer de mama la principal diana a la que se les van a aplicar las medidas profilácticas.

## **4.2 CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO**

El cáncer de mama hereditario posee una serie de características particulares:

- Edad de aparición más temprana: en mujeres menores de 50 años.
- Puede asociarse distintas neoplasias en un mismo individuo.
- Varios miembros de la familia van a presentar neoplasias.

- Antecedentes familiares de la misma neoplasia.

Se han descrito mutaciones en múltiples genes que motivan una predisposición a desarrollar cáncer de mama. Las mutaciones sin duda más conocidas e influyentes son las de los genes BRCA1 y BRCA2. Fueron los primeros genes identificados relacionados con el cáncer de mama hereditario.

→ **Mutación de los genes BRCA 1 y 2**

El primer gen que se identificó como generador de predisposición a padecer cáncer de mama si se mutaba fue el gen BRCA1, identificado en 1994. Un año después, se identificó el gen BRCA2.

La mutación en los genes BRCA 1 y 2 predispone a mayor riesgo de cáncer de mama primario, y también se asocia a mayor frecuencia de recidiva del cáncer y de un segundo tumor primario, así como de cáncer de mama contralateral. Además, la mutación en los genes BRCA no solo predispone a padecer cáncer de mama, sino que también incrementan, aunque en menor proporción, el riesgo de padecer otros tipos de cáncer. En concreto, ambas incrementan notablemente el riesgo de cáncer de ovario, y además el BRCA 1 incrementa el riesgo de cáncer de próstata en varones y ligeramente el riesgo de cáncer de páncreas (riesgo relativo para cáncer de páncreas dos veces mayor que en la población en general), mientras que el BRCA2 incrementa el riesgo de cáncer de próstata y de mama en varones, y de páncreas en ambos sexos (riesgo relativo 3'51). La información disponible acerca del cáncer de mama en varones es limitada. De los estudios realizados, se ha concluido que el riesgo estimado de cáncer de mama a lo largo de la vida en portadores de BRCA1 es aproximadamente 5.8% (>80 años), mientras que el riesgo en portadores de BRCA2 es de 6,9% a los 80 años. Al contrario de lo que ocurre en las mujeres, los varones tienen mayor riesgo de cáncer con mutaciones del gen BRCA2.

Tanto BRCA1 como BRCA2 presentan un patrón de herencia autosómica dominante, por tanto, la probabilidad de heredar la copia del gen alterada es del 50%.

- El gen BRCA1 se sitúa en el cromosoma 17q21. El riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida de una mujer portadora de mutación en el gen BRCA1 se ha estimado que es del 57-65%, mientras que el riesgo de padecer cáncer de ovario es del 39% en estas mujeres a los 70 años.
- El gen BRCA2 se sitúa en el cromosoma 13q12-13. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida en portadoras de la mutación BRCA2 se calcula que es de un 45-47%, mientras que el riesgo de padecer cáncer de ovario es del 11% en estas mujeres a los 70 años. [2, 3].

Tanto BRCA1 como BRCA 2 son genes que, en condiciones normales, codifican proteínas supresoras de tumores. Estas proteínas actúan contribuyendo a la

reparación del ADN dañado, de modo que juegan un papel en la estabilidad del material genético de la célula. Cuando alguno de estos dos genes está mutado o alterado, su producto proteico no se sintetiza, o bien la proteína no funciona adecuadamente, de modo que no cumple su papel de supresora tumoral, porque no sintetiza la proteína supresora de tumores y el daño del ADN no puede ser reparado adecuadamente. Por lo tanto, la mutación en sí no promueve la iniciación de la formación del cáncer, pero sí que facilita que se muten otros genes que sí que pueden controlar directamente el ciclo celular e iniciar el tumor.

Para que el gen supresor de tumores pierda por completo su función, deben estar mutadas ambas copias del gen. En los casos de cáncer de mama familiar, la mutación se encuentra en genes de la línea germinal, pero solo en una de las copias del gen, por lo que los portadores de esta mutación han heredado una susceptibilidad de padecer el cáncer que se hereda de forma autosómica dominante. Si a lo largo de su vida la persona adquiere la mutación en la copia del gen, será cuando desarrolle el tumor

Tabla1. Mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2			
GEN	Tipo de herencia	Síndrome	Predispone a cánceres de:
BRCA1	Autosómica dominante (AD)	Cáncer de mama hereditario	Mama, ovario, próstata.
BRCA2	AD	Cáncer de mama hereditario	Mama, ovario, mama en varones, páncreas

El 50% de los cánceres de mama de etiología genética son atribuidos a la transmisión de mutaciones heredadas en los genes BRCA 1 y BRCA 2. Estos genes también son responsables del 90% de los cánceres hereditarios de ovario.

No se conoce cuál es la prevalencia de la mutación de los genes BRCA1 y 2 en la población general, ya que no se hace cribado sistemático en la población general de estas mutaciones. Sí que se ha evaluado en algunos estudios la presencia de mutaciones en la línea germinal en BRCA1 y BRCA2 en pacientes que había desarrollado cáncer de mama y/o cáncer de ovario. Así por ejemplo, Kast et al (4) analizaron 21401 familias de pacientes con cáncer de mama o de ovario. Se observó una prevalencia global de mutación BRCA1/2 en un 24% de las personas, siendo mayor la prevalencia en familias con al menos dos cánceres de ovario (prevalencia mutación BRCA1/2 del 41'9%) y familias con al menos un cáncer de mama y uno de ovario (prevalencia mutación BRCA1/2 del 41'6%), mientras que las prevalencias menores se encontraron en familias con un solo caso de cáncer de mama (mutaciones en un 13'7% de personas).

Un dato que si se ha evidenciado en diversos estudios es que la prevalencia de la mutación en BRCA1-BRCA2 es dispar entre distintas poblaciones. En concreto, existen determinadas subpoblaciones que presentan una frecuencia de mutaciones en estos dos genes sorprendentemente elevada. Esta elevada incidencia se debe a un suceso evolutivo llamado efecto fundador, o mutación del fundador. Consiste en que, en una población pequeña y aislada geográficamente o culturalmente, se produjo antiguamente en una o varias mujeres la mutación de manera casual. Esta mujer o mujeres tuvieron una elevada descendencia, transmitiendo a sus hijas la mutación. Al ser una población pequeña y aislada, las hijas de esas mujeres a su vez han seguido transmitiendo a su descendencia la mutación, haciendo que la prevalencia sea muy superior a la de la población general. Esto es posible también gracias a que la mutación de estos genes no se manifiesta clínicamente hasta la edad posterior a la vida fértil, por lo que las mujeres ya han transmitido la mutación a la siguiente generación antes de que el cáncer se manifieste y fallezcan por esa causa. Este tipo de mutaciones del fundador se han identificado al menos en nueve subpoblaciones diferentes, situadas en diversos países: Islandia, Finlandia, Hungría, Rusia, Francia, Holanda y Bélgica, Israel, Suecia, Dinamarca y Noruega. Un ejemplo es la población judía Askenazi (sueca y polaca), en la que las mutaciones afectan al 59% y 64% de la población, respectivamente (5).

Una ventaja de estas subpoblaciones es que son muy útiles para investigar y obtener información acerca de estas mutaciones. En España, en general no existen mutaciones recurrentes.

→ **Otras mutaciones genéticas**

Además, se han descubierto mutaciones en otros genes que provocan síndromes genéticos que asocian una mayor predisposición a desarrollar cáncer de mama (aunque también pueden predisponer a otros tipos de tumores o patologías). Se resumen en la tabla 2.

La mayoría de genes implicados en síndromes que conllevan un aumento del riesgo de cáncer de mama son genes supresores tumorales. Estos genes, en condiciones normales, codifican proteínas que regulan negativamente el ciclo celular, ya sea inhibiendo el crecimiento celular o bien promoviendo la muerte celular. Por eso, si alguno de estos genes se muta, dejará de ejercer su efecto de supresor tumoral, facilitando que esa célula inicie una proliferación descontrolada y se vuelva tumoral.

Pese a ser tantos genes identificados, solo suponen menos de un 1% de los cánceres hereditarios. Existe un porcentaje de cánceres hereditarios en los que aún no se ha identificado la mutación responsable, seguramente debido a que se trate de genes de baja penetrancia. Seguro que en los años sucesivos se irán descubriendo nuevas mutaciones causantes de cáncer hereditario.

Tabla 2. Otras mutaciones genéticas asociadas a cáncer de mama.				
GEN	Tipo de HERENCIA:	SÍNDROME	Predispone a cáncer de:	OTRA CLÍNICA ASOCIADA
TP53	AD (autosómica dominante)	<b>Síndrome de Li-Fraumeni</b>	Mama, cerebro, sarcoma partes blandas, osteosarcoma, leucemia, carcinoma corticosuprarrenal, etc.	
PTEN	AD	<b>Síndrome de Cowden</b>	Mama, ovario.	Adenomas de tiroides, pólipos en tubo digestivo, cáncer de endometrio.
STK11/LKB1	AD	<b>Síndrome de Peutz-Jegher</b>	Tubo digestivo, mama.	Hamartomas intestinales, pigmentación mucosa oral, dedos manos y dedos pies.
ATM	AD	<b>Síndrome Ataxia-telangiectasia</b>	Mama	Leucemia, linfoma, ataxia cerebelosa, inmunodeficiencia, telangiectasias.
CHEK2	AD	<b>Lugares específicos</b>	Mama	Penetrancia baja
MSH2/MLH1	AD	<b>Síndrome de Lynch II</b>	Colorrectal, mama	
BLM	Autosómico recesivo (AR)	<b>Síndrome de Bloom</b>	Leucemia, osteosarcoma, mama, etc.	Talla baja, telangiectasias, hipogonadismo en varones, menopausa precoz, fenotipo facial característico, etc.

### **4.3 CRIBADO DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA**

El cribado genético está orientado a detectar a aquellas pacientes que presentan alguna de las mutaciones genéticas que otorgan un riesgo alto de desarrollar cáncer de mama. En estas pacientes no se puede seguir el protocolo de cribado de cáncer de mama que se realiza con la población general, ya que sería insuficiente para su riesgo (las mutaciones genéticas son el factor de riesgo que más incrementan el riesgo de cáncer). Por ello, es necesario identificar a estas pacientes, con las que se debe seguir un manejo diferente al del resto de la población.

El cribado se realiza mediante un estudio genético, el cual no está indicado para toda la población porque su precio es muy elevado y la prevalencia de estas mutaciones es muy baja en la población general, por lo que no sería un cribado costo- eficiente. Además, los resultados obtenidos son difíciles de interpretar.

Aunque se han elaborado diversos modelos matemáticos para tratar de identificar pacientes de alto riesgo en las que estaría indicado realizar el cribado genético (modelos de Gail, Claus, Couch, Frank, BRCAPRO, de la Hoya), ninguno ha sido adecuadamente validado. Por eso, muchos especialistas optan por recurrir a la presencia de determinados criterios de riesgo en sus pacientes que justifiquen la realización de un análisis genético. Según la Guía Clínica sobre el cáncer de mama y ovario hereditario elaborada por la Sociedad Española de Oncología Médica (1), actualizada en 2015, los criterios de selección para realizar el test genético de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son los siguientes:

1. Independientemente de la historia familiar, mujer con cáncer de ovario epitelial de alto grado no mucinoso, o cáncer de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario.
2. Mujer con 2 o más familiares de primer grado con alguna de las siguientes características de alto riesgo:
  - Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama a edad menor de 50 años.
  - Un cáncer de mama en un varón.
  - Cáncer de mama + cáncer de ovario
  - Dos casos de cáncer de mama diagnosticados en menores de 50 años.
3. Mujer con 3 o más familiares directos con cáncer de mama y/o cáncer de ovario.

Existen más indicaciones para realizar cribado genético, pero aquí se han recogido únicamente aquellos criterios aplicables a mujeres que no han sido diagnosticadas aún de cáncer de mama, y por tanto subsidiarias de mastectomía profiláctica bilateral (BPM). No se han incluido por tanto las indicaciones relacionadas con características de un cáncer de mama en la propia paciente, ya que en dicho caso no estaría indicada la BPM, por ser un tratamiento profiláctico.

También se podrían incluir a aquellas pacientes con familiares a los que se les haya diagnosticado una mutación de BRCA1/2, o algún síndrome de los indicados como factores de riesgo para cáncer de mama (Li-Fraumeni, etc). También aquellas mujeres de grupos de alto riesgo, como judías Askenazi.

Estos criterios permiten seleccionar a aquellas pacientes que realmente presentan un riesgo elevado de poseer una mutación genética que las predisponga al cáncer de mama. Así, al realizar las pruebas genéticas únicamente a las pacientes que cumplan dichos criterios, se consigue una relación óptima entre las ventajas que supone el diagnóstico genético y las limitaciones técnicas de dicho cribado. Hay que tener en cuenta que el cribado no es infalible y deja a mujeres sin diagnosticar.

→ **Técnicas de cribado de mutaciones genéticas**

En los test de cribado genético disponibles actualmente se puede investigar la presencia de mutaciones en los genes que actualmente se conoce su asociación con el cáncer de mama: BRCA1, BRCA2, PTEN, etc. Las mutaciones que más se exploran en los test genéticos son las de los genes BRCA1 y 2, con pruebas que detectan variantes de la línea germinal patógena en estos dos genes. Actualmente se sabe que la realización de cribado genético para mutación de BRCA1/2 en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama o de ovario, seguida de cirugía profiláctica cuando se obtienen resultados positivos en la prueba, es un procedimiento costo-efectivo, en comparación con no hacerles cribado de BRCA1/2 (6).

Sin embargo, estudios clínicos recientes han demostrado que las pruebas con paneles de genes expandidos, que incluyen la detección de más mutaciones genéticas (además de BRCA1 y 2), permiten identificar a más individuos susceptibles de profilaxis, y que continúa siendo una medida costo-efectiva en el incremento de supervivencia (7). Por lo tanto, estaría indicado realizar test de cribado con paneles expandidos.

Existen diferentes técnicas de screening para detectar mutaciones en los genes BRCA. La técnica más sensible y específica es la secuenciación automática del ADN del paciente, pero apenas se hace debido a que es una técnica compleja y muy costosa.

Las técnicas existentes pueden analizar ADN o ARN del paciente (8).

Las técnicas más utilizadas son SSCP y DGGE, pero dejan sin diagnosticar un tercio de las mutaciones que sí son detectadas con la secuenciación directa del DNA. La principal limitación de las técnicas de análisis de ARN es que solo detectan tipos específicos de mutaciones.

Técnicas de análisis de ADN	Técnicas de análisis de ARN
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polimorfismos de conformación de cadenas sencillas (SSCP)</li> <li>- SSCP asociado a análisis de heterodúplex (SSCP/HA)</li> <li>- Electroforesis en gel sensible a la conformación (CSGE)</li> <li>- Electroforesis en geles de gradiente desnaturizante (DGGE)</li> <li>- Etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hibridación de oligonucleótidos alelo-específico (ASO)</li> <li>- Test de truncamiento de proteínas (PTT)</li> </ul>

La utilidad de la predicción de las pruebas genéticas requiere de una adecuada asesoría para la interpretación de sus resultados, ya que es complicado entender las implicaciones reales de los resultados en el test genético. En las pruebas de cribado se pueden obtener tres posibles resultados (9):

- **Resultado positivo:** es mujer tendrá un riesgo aumentado para los cánceres asociados a esa mutación. Esta indicado ofrecer a estas pacientes tratamiento profiláctico, así como un seguimiento adecuado a su condición.
- **Resultado negativo:** confirma que esta persona no ha heredado la mutación específica para esa familia. Sin embargo, la persona debe saber que un resultado negativo no elimina la posibilidad de que exista un factor hereditario en la familia, que puede ser debido a otra mutación que no se detecte en el cribado, por ejemplo.
- **Resultado no concluyente:** puede ser debido a alguna variación en el material genético de la cual no se sepa con certeza si supone un significado clínico. Por ejemplo, puede deberse a un cambio en un nucleótido, y no se sabe si ese cambio condiciona una disfunción en la proteína que ese ADN codifica o no. En ocasiones el laboratorio podrá requerir otras muestras de ADN, del propio paciente o de familiares, y así averiguar si la variante es una mutación patológica o es un polimorfismo que no supone clínica a nivel familiar

Se recomienda que toda la mujer que presente criterios de derivación para screening genético reciba asesoramiento genético antes y después de realizarse el estudio genético. En el asesoramiento previo a la prueba, se debe obtener el consentimiento informado de la prueba y explicarle a la mujer claramente las expectativas que debe tener respecto al análisis, así como sus posibles implicaciones, riesgos, beneficios y limitaciones. Se le debe dejar tiempo suficiente para reflexionar si desea o no realizarse el análisis y para que lo discuta con sus

familiares. En el asesoramiento post-test se le deben explicar las implicaciones del resultado, así como las opciones de manejo existentes.

A la hora de hacer el asesoramiento genético de las pacientes con mutaciones genéticas que las predisponen a cáncer de mama, deben tenerse en cuenta también el riesgo que su mutación le otorga para otros tipos de cáncer. De este modo, se le podrán ofrecer a cada paciente las medidas de prevención y manejo más adecuado para ella, de manera individualizada.

#### **4.4 SEGUIMIENTO Y MANEJO DE PACIENTES DE ALTO RIESGO**

El objetivo principal de la identificación de mujeres portadoras de mutaciones genéticas que asocian un alto riesgo de cáncer de mama es poder incluirlas en un manejo específico, cuyo objetivo es evitar que desarrollen ese cáncer al que están fuertemente predisuestas, o al menos diagnosticarlo en estadios precoces. El manejo y control en estas pacientes debe ser mucho más estricto y en muchos casos estará indicado el tratamiento profiláctico, ya que en ocasiones el riesgo de cáncer de mama (o de otros tipos de cáncer) es elevadísimo.

A día de hoy, existen una serie de estrategias que pueden agruparse en dos grupos:

1. Seguimiento intensivo: mediante autoexploración, mamografía, resonancia magnética y ecografía transvaginal.

2. Medidas reductoras de riesgo: quimioprevención, cirugías profilácticas (mastectomía profiláctica, salpingo-ooforectomía profiláctica, histerectomía profiláctica).

→ **Medidas de seguimiento intensivo**

Están destinadas a reducir la morbimortalidad mediante la realización de un diagnóstico precoz del cáncer, de modo que sea potencialmente curable.

En general, se recomienda a todas las pacientes:

- Autoexploración de la mama por la propia paciente, mensualmente, desde que la paciente cumple 18 años.
- Exploración clínica de la mama por un especialista, cada 6 meses, a partir de que la paciente cumpla 25 años.
- Mamografía anual a partir de los 30 años, hasta los 70 años.
- RMN anual a partir de los 25 años, hasta los 75 años.

Las cuatro medidas tienen un grado de evidencia científica II y un grado de recomendación A. Está indicado la realización conjunta de mamografía y RMN, ya que aumenta la sensibilidad en la detección del cáncer en mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2 (sensibilidad del 93'4%), en comparación con realizar únicamente mamografía (sensibilidad 39,6%) (10).

Además, dependiendo de la mutación genética que posea el paciente, se hará también profilaxis y vigilancia individualizada para el resto de tipos de cánceres para el que este predispuesto: ovario, próstata, etc. Así por ejemplo, las mujeres con mutación BRCA 1 o 2, se podrán someter a salpingo-ooforectomía profiláctica, o si no se les hará seguimiento mediante determinación de CA125 y ecografía transvaginal desde los 35 años de edad.

En cuanto a medidas reductoras de riesgo, existen dos modalidades fundamentales:

- Quimioprevención con quimioterapia: tamoxifeno, raloxifeno. Son fármacos empleados para tratar de prevenir la carcinogénesis.
- Cirugía profiláctica: salpingo-ooforectomía, mastectomía reductora de riesgo bilateral o contralateral, e histerectomía. La histerectomía está únicamente indicada en aquellas mujeres que van a recibir tratamiento con tamoxifeno, ya que éste fármaco aumenta el riesgo de cáncer de endometrio.

Los mejores resultados para el cribado de los casos con mutación BRCA son los obtenidos con la unión de mamografía y RM, asociando posteriormente mastectomía bilateral profiláctica, la cual reduce significativamente el riesgo de cáncer aunque no lo elimina totalmente.

#### → Quimioprevención

Actualmente, no hay estrategias de quimioprevención que claramente reduzcan el riesgo de padecer cáncer en mujeres portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2, y ninguno indicado para prevención en mujeres que no hayan padecido cáncer de mama previamente. Fundamentalmente se emplean los siguientes fármacos:

- Tamoxifeno: fármaco modulador selectivo de los receptores estrogénicos, que tiene simultáneamente efecto de análogo estrogénico en unos tejidos (hueso, metabolismo de lípidos) y efecto antiestrogénico en otros tipos de tejidos (mama). Se emplea como tratamiento en el cáncer de mama estrógeno-dependiente, y también con fines profilácticos de cáncer de mama contralateral en mujeres que ya han padecido un cáncer de mama, aunque todavía no hay datos concluyentes en la literatura sobre su utilidad. Se aprobó su uso profiláctico en base al ensayo clínico NSABP-P1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project). Este estudio llevado a cabo en 13.338 mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama, seleccionadas mediante un modelo de predicción de riesgo, mostró una reducción del 50% de la incidencia de cáncer de mama en el grupo intervención (tamoxifeno) frente al grupo control (placebo) tras 5 años de tratamiento ( $p < 0,001$ ) (11). Sin embargo, no se emplea de manera generalizada porque posee potenciales efectos adversos graves, siendo los más importantes que incrementa el riesgo de cáncer de endometrio (0,9 casos por 1.000 mujeres-

año con placebo vs 2,3 con tamoxifeno) y los fenómenos tromboembólicos (11).

- **Raloxifeno**: es también un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, al igual que el tamoxifeno, y actúa de la misma manera. Su ventaja frente al tamoxifeno es que no incrementa el riesgo de cáncer de endometrio, además de que presenta menos riesgo de procesos tromboembólicos. Es igual de efectivo que el tamoxifeno en cuanto a reducción del riesgo del cáncer de mama invasivo (12). Sus efectos secundarios más importantes son que incrementa el riesgo del cáncer de mama no invasivo respecto al tamoxifeno. Este fármaco todavía no está aprobado por la FDA para su uso con fines preventivos.

Existen otros fármacos que han comenzado a investigarse como agentes preventivos, como el Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fenretide, etc. Se están probando en ensayos clínicos actualmente.

→ **Ooforectomía y salpingo-ooforectomía profiláctica**

Esta estrategia tiene doble función en las mujeres portadoras de mutación BRCA1/2, ya que por un lado disminuye notablemente el riesgo de cáncer de ovario y trompas asociado a la mutación, y por otro lado disminuye el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas porque elimina el estímulo de las hormonas ováricas sobre el tejido mamario.

La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) recomienda la ooforectomía reductora de riesgo a las portadoras de mutaciones en BRCA1/2. Está indicada la ooforectomía como medida preventiva en mujeres con riesgo alto de cáncer de ovario tras cumplir su deseo genésico, o si son mayores de 35 años. No está indicada esta cirugía en mujeres más jóvenes porque una de sus consecuencias más negativas es que la deprivación estrogénica provoca una menopausia prematura que se asocia a morbilidad importante que afecta mucho a la calidad de vida.

Gonzalez et al (13) realizaron una revisión bibliográfica en la que concluyeron que la ooforectomía profiláctica es útil en la prevención del cáncer ovárico y de mama en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, ya que disminuye el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario en un 95% y de mama en un 50%, aunque nunca llega a eliminar al 100% el riesgo de cáncer de ovario. El riesgo se reduce aún más si se realiza salpingo-ooforectomía bilateral, en vez de solo ooforectomía.

- **Mastectomía profiláctica o mastectomía reductora de riesgo**: consiste en la extirpación de la glándula mamaria sana, para reducir la probabilidad de que en ella se genere un cáncer de mama.

Existen dos modalidades principales de mastectomía profiláctica, asociadas a dos tipos de pacientes que con mayor probabilidad se beneficiarían de la mastectomía profiláctica:

- Mastectomía profiláctica bilateral (BPM): consiste en la mastectomía profiláctica de ambas mamas, en mujeres que no tienen un diagnóstico previo de cáncer de mama en ninguna de las mamas, pero con alto riesgo de cáncer de mama en el futuro. Este trabajo se centra exclusivamente en la BPM
- Mastectomía profiláctica contralateral (CPM): consiste en la mastectomía profiláctica de la mama contralateral a la mama en la que se ha diagnosticado previamente un cáncer de mama unilateral. Por lo tanto, esta técnica se realiza en mujeres que ya tienen un diagnóstico previo de cáncer de mama, y el carácter profiláctico de la cirugía se aplica únicamente en la mama contralateral, no afecta. Esta cirugía se basa en que se ha demostrado que las mujeres que han sido diagnosticadas de un cáncer de mama y presentan alto riesgo de cáncer de mama, tienen un riesgo aún mayor de acabar desarrollando cáncer en la mama contralateral.

## **5. MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL**

El empleo de la mastectomía profiláctica bilateral como terapia preventiva del cáncer de mama ha aumentado significativamente durante la última década. Esto se debe a varios motivos:

- Las pruebas genéticas para identificar la susceptibilidad hereditaria para el cáncer de mama cada vez están más ampliamente disponibles, y se las realizan sobre todo mujeres jóvenes, las cuales a menudo optan por la cirugía profiláctica.
- Las nuevas opciones quirúrgicas profilácticas y reconstructivas han hecho que el procedimiento sea más atractivo, al conseguir mejores resultados estéticos.
- Creciente popularidad de esta técnica, gracias a su difusión en medios de comunicación.
- Incremento de la conciencia social de la morbimortalidad por cáncer de mama, lo que conlleva aumento del miedo a padecer cáncer, el cuál es muy sensible en el caso del cáncer de mama. En varios estudios se ha demostrado como las mujeres sobreestiman su riesgo de padecer cáncer de mama, estimación que disminuía tras intervención educativa por parte de los médicos. Por eso, los médicos deben proporcionar a las pacientes estimaciones precisas de su riesgo de desarrollar cáncer, para poder discutir cual es el mejor manejo como estrategia de prevención de cáncer, y que las mujeres puedan tomar una decisión en consonancia a su riesgo real.

El uso de mastectomía profiláctica contralateral también hay aumentado mucho en la última década, llegando a duplicarse. Esto posiblemente es debido en parte a que a menudo tanto las pacientes como los médicos sobreestiman el riesgo de cáncer de mama contralateral. También se tienden a sobreestimar los beneficios derivados de la cirugía, ya que basándonos en los resultados de los estudios realizados hasta el momento, aunque la CPM ha demostrado reducir la incidencia de cáncer de mama contralateral, es cuestionable su efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad, y sobre todo, sobre la supervivencia global.

### **5.1 INDICACIONES**

La adecuada selección de pacientes subsidiarias de mastectomía profiláctica es esencial por dos motivos:

- La cirugía profiláctica no está exenta de riesgos: riesgos derivados de la anestesia general, complicaciones de la mastectomía, complicaciones derivadas de la reconstrucción de la mama, etc. Además, el resultado final puede tener un impacto negativo en la autoimagen del cuerpo y/o la satisfacción psicosexual.

- El factor más importante como determinante de los resultados de la cirugía es la adecuada selección de la paciente.

Por ese motivo, existen unos criterios de inclusión y exclusión que es imprescindible tener en cuenta para obtener unos buenos resultados.

En primer lugar, solo se ha demostrado que la cirugía profiláctica tiene efecto en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, por diversos factores. Por lo tanto, las indicaciones son únicamente para mujeres de alto riesgo, no recomendándose en mujeres sin alto riesgo de cáncer de mama.

Los criterios de selección de las pacientes susceptibles de BPM son todavía objeto de debate, y no hay un consenso universal. La Sociedad de Oncología Quirúrgica (en su declaración de 2007) (14) indica que se podría plantear mastectomía bilateral reductora de riesgo en pacientes que presenten alguna de las siguientes situaciones:

- Pacientes con **predisposición hereditaria** conocida o sospechada: mutación BRCA 1, mutación BRCA 2, síndrome de Cowden (mutación PTEN), síndrome de Li-Fraumeni (mutación p53), o de cualquier otro gen de susceptibilidad hereditaria. Este grupo de pacientes son las que más frecuentemente se someten a BPM.
- Fuertes **antecedentes familiares** de cáncer de mama y/o de ovario (especialmente si el cáncer de mama fue bilateral o premenopáusico): pacientes con historia familiar convincente y fuerte, sin mutación demostrable. En estas familias es probable que haya una mutación responsable, pero todavía no se haya descubierto la asociación de dicha mutación con el riesgo de cáncer de mama.
- Factores de **riesgo histológicos**: hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica, carcinoma lobulillar in situ. Son hallazgos patológicos de actividad proliferativa anormal, que se ha asociado a riesgo de transformación maligna, pero no son lesiones malignas en sí.
- **Vigilancia difícil**: pacientes en las que las modalidades convencionales de detección precoz de cáncer de mama (mamografía y/o examen clínico de los senos) tiene menor sensibilidad para la detección temprana, especialmente si se asocia con un historial de múltiples biopsias diagnósticas (14). Esto se debe a mamas con tejido fibronodular extremadamente denso, o bien con nodularidad fibroquística. Sin embargo, esta guía indica que aunque la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma lobulillar in situ están asociados a un riesgo incrementado de cáncer de mama, en pocas mujeres está indicado realizar BPM si solo presentan este factor de riesgo, sin ningún otros factores de riesgo asociado.

La guía de reducción del riesgo de cáncer de mama del National Comprehensive Cancer Network (15), añaden una indicación más de las que indica la Sociedad de Oncología Quirúrgica:

- Pacientes que previamente han recibido **irradiación de la pared torácica** a dosis terapéutica durante la adolescencia o la vida adulta temprana (menores de 30 años): por ejemplo, la irradiación del manto para la enfermedad de Hodgkin.

Existen además una serie de características de la paciente que la hacen idónea para la BPM, ya que aumentan la probabilidad de un buen resultado y minimizan el riesgo de complicaciones (16):

- Mujer joven
- Saludable, sin comorbilidades importantes.
- IMC < 30.
- No fumadora
- Con mamas de tamaño pequeño-mediano, con mínima o ninguna proptosis de las mamas.
- Que no hayan recibido previamente ninguna cirugía ni radiación de la mama.

Los cirujanos con poca experiencia en la realización de esta técnica deben comenzar operando a aquellas pacientes que presenten el perfil ideal, porque cumplan las condiciones que las hacen del grupo favorable, y conforme más experiencia tenga podrá asumir mayor grado de dificultad técnica e indicaciones.

Es importante destacar que no existen indicaciones absolutas para la mastectomía profiláctica: debe ser siempre presentada a la paciente únicamente como una alternativa terapéutica más, nunca como una necesidad médica, informándole a su vez del resto de alternativas profilácticas. Si bien es cierto que la mastectomía profiláctica es la estrategia más efectiva disponible actualmente para reducir el riesgo de cáncer de mama, también es la estrategia profiláctica más agresiva. Es importante que todas las pacientes que se van a someter a esta cirugía o se lo están planteando conozcan las posibles consecuencias, así como que es una técnica que no reduce el 100% el riesgo de cáncer.

## **5.2 CONTRAINDICACIONES**

Contraindicaciones absolutas (17):

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama: en este caso, habrá que hacer una cirugía con intención curativa, no profiláctica.
- Pacientes que no son candidatas para reconstrucción inmediata de la mama.
- Tabaquismo activo: no todos los cirujanos lo consideran contraindicación absoluta.

Contraindicaciones relativas: se consideran contraindicaciones porque incrementan la tasa de complicaciones y pueden disminuir los resultados estéticos.

- Obesidad.
- Múltiples comorbilidades médicas.
- Mamas grandes y/o ptósicas (18).
- Radiación previa del tórax: realmente es una contraindicación para la reconstrucción inmediata de la mama, la cual a su vez es contraindicación para la mastectomía profiláctica. Este tema es controvertido, y hay diversos estudios que apuntan a que no debe ser considerada una contraindicación, ya que si bien es cierto que asocia tasas mayores de complicaciones que en pacientes no irradiadas, el fracaso de la reconstrucción y complicaciones asociadas continúan siendo poco frecuentes. En un estudio se vio que la tasa de complicaciones en mujeres que recibieron RT previa o bien RT post-mastectomía, la proporción de complicaciones fue del 13.4% sin factores de riesgo adicionales, mientras que ascendió al 17.5% con un factor de riesgo adicional, al 50% con dos factores, y al 66'7% con tres factores o más (p <0.001). Por lo tanto, si se optimiza la elección de las pacientes, evitando los factores de riesgo asociados (edad >50 años, volumen de la mama ≥800 cm<sup>3</sup>, tabaquismo, incisión periareolar), la RT podría no ser una contraindicación para esta cirugía.
- Cirugía previa de la mama, sobre todo mastopexia de aumento o reducción de pecho.

### **5.3. EFECTOS DE LA CIRUGÍA**

En la revisión de los estudios sobre mastectomías profilácticas bilaterales realizadas en los últimos 15 años se ha determinado que la BPM reduce el riesgo de padecer cáncer de mama primario en mujeres de riesgo moderado a alto: reduce el riesgo hasta en un 95% en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1/BRCA2, y hasta un 90% en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. Sin embargo, ninguna técnica de BPM consigue actualmente eliminar por completo el riesgo. Este punto es esencial trasmitírsele claramente a las pacientes antes de que decidan someterse a la cirugía profiláctica, ya que deben comprender que la cirugía reduce el riesgo, pero no confiere el 100% de protección contra el futuro desarrollo de cáncer de mama.

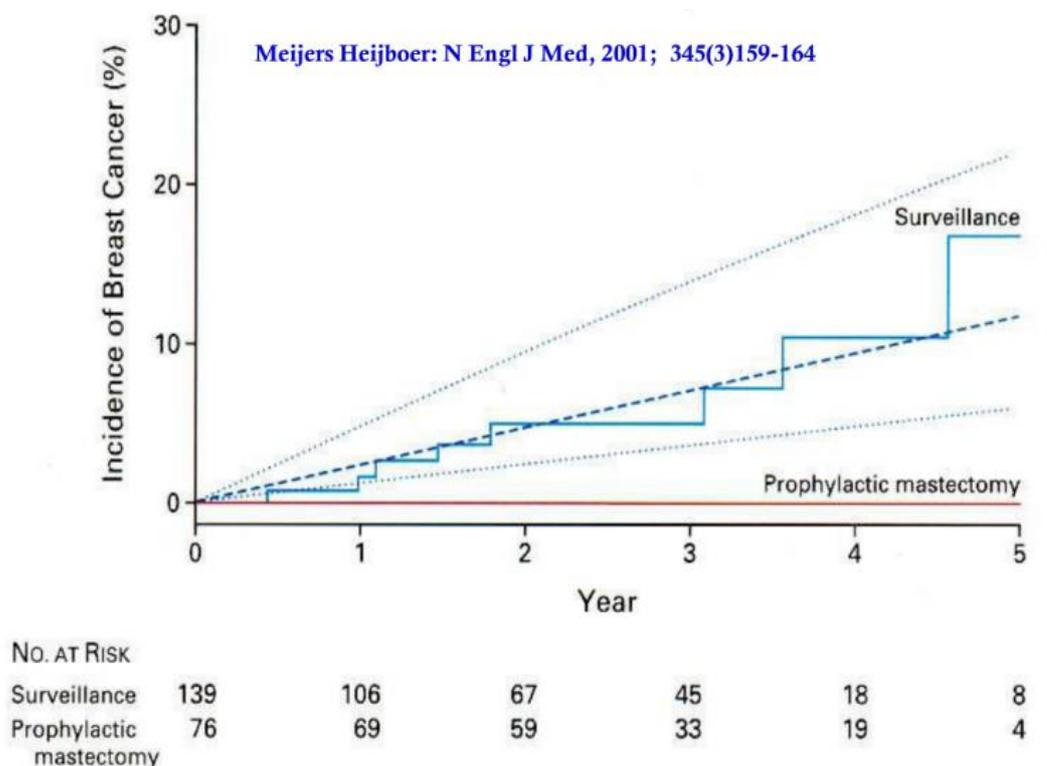
Además, se ha visto que la BPM supone un beneficio en la supervivencia. Algunos estudios apuntan a que la BPM puede aumentar la esperanza de vida en 2,8 años para las portadoras de BRCA1 y en 2,0 años para las portadoras de BRCA2 (19, 20). Las pacientes que más se beneficiarían del incremento en la supervivencia son las más jóvenes: se estima que una mujer promedio de 30 años portadora de BRCA1/2 de alto riesgo, ganará con esta cirugía una esperanza de vida adicional de 2.9-5.3 años (21, 22). Por el contrario, en mujeres más mayores, la mejora en la supervivencia está muy cuestionada.

Sin embargo, la mayoría de estudios apuntan a que la mastectomía profiláctica contralateral no supone un incremento en la supervivencia, y que en aquellos casos en que la supervivencia ha aumentado es debido a la mejora de las terapias sistémicas y no a la CPM en sí. (23, 24, 25).

En cuanto a las diferencias en seguridad oncológica entre las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas para realizar mastectomía profiláctica, los estudios realizados hasta la fecha apuntan a que no existen diferencias significativas entre las diferentes técnicas. A pesar de que la mastectomía preservadora del complejo areola-pezones no elimine el complejo areola pezones, los datos obtenidos en los estudios de esta técnica son prometedores, y no parecen asociar un riesgo mayor (26), aunque todavía no se puede afirmar con seguridad.

Respecto a los hallazgos de anatomía patológica de las muestras obtenidas en la BPM, en menos del 5% de los casos se encuentran hallazgos de carcinoma invasivo y/o carcinoma ductal in situ.

Debido a los beneficios de supervivencia sustanciales, la NCCM apoya el uso de BPM en pacientes cuidadosamente seleccionadas, que cumplan criterios de inclusión para la cirugía, y que la deseen (27). Además, la esperanza de vida en mujeres portadoras de mutación BRCA de 30 años de edad que se someten a mastectomía profiláctica junto con ooforectomía profiláctica proporcionan una ganancia de supervivencia global mayor, de 3,3 a 6,0 años. En cuanto a años de vida ajustados por calidad, se ganan 1'9 años de vida de media (28).



(22) Grafica de efecto de la mastectomía profiláctica en la incidencia de cáncer de mama y supervivencia, del estudio de Meijers et al.

## **5.4 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**

Las tres principales opciones de técnica quirúrgica en la cirugía reductora de riesgo-cirugía profiláctica del cáncer de mama son:

- Mastectomía simple o total.
- Mastectomía ahorradora de piel o "skin-sparing" mastectomy (SSM).
- Mastectomía subcutánea o "nipple-areolar sparing" mastectomy (NSM)

En la mastectomía profiláctica nunca se asocia linfadenectomía ni biopsia del ganglio centinela, ya que es una cirugía con intención preventiva, no curativa.

### → **Mastectomía simple o total**

Es la primera técnica que comenzó a realizarse con finalidad profiláctica. Consiste en la extirpación de toda la mama en su conjunto: glándula mamaria en su totalidad, complejo areola-pezón y piel que recubre la glándula mamaria. En esta cirugía, únicamente se preservan los músculos pectorales y el contenido axilar. Aunque su objetivo es eliminar el 100% del tejido mamario, esto nunca es posible, aunque sí que asegura la extirpación de más del 95% del tejido mamario. Pueden quedar focos microscópicos de tejido glandular mamario en la dermis de la piel conservada, en el músculo pectoral, en la línea media torácica y en la porción superior de la pared abdominal, los cuales son susceptibles de desarrollar un tumor en el futuro, aunque el riesgo es mínimo.

Esta técnica es la que menor cantidad de tejido residual deja, pero a expensas de ser la opción quirúrgica más radical, aun con la reconstrucción posterior de la mama. Sin duda, es la opción que peores resultados estéticos proporciona.

Hoy en día apenas se emplea como cirugía reductora de riesgo, ya que se han desarrollado otras técnicas menos agresivas.

### → **Mastectomía preservadora de la piel o "skin sparing mastectomy" (SSM)**

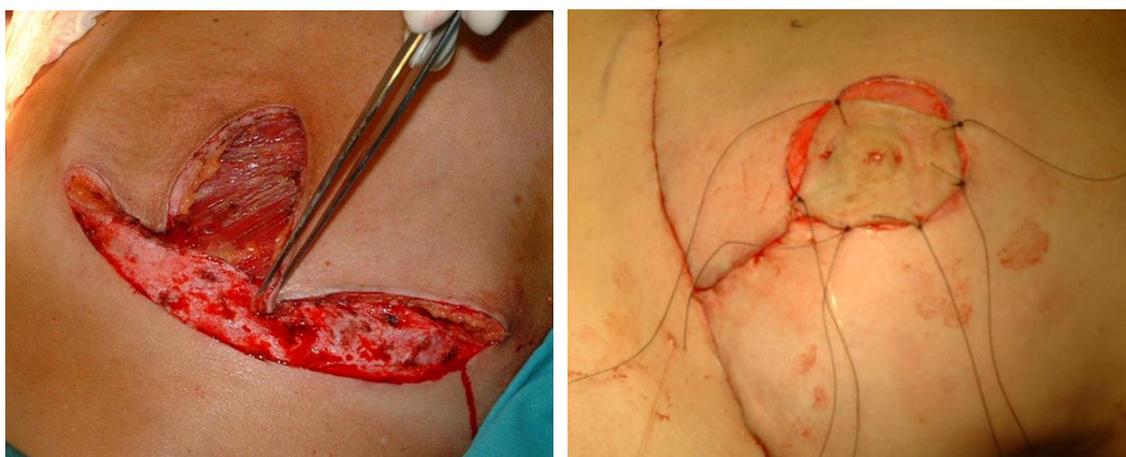
Esta técnica se desarrolló posteriormente a la mastectomía simple, en 1991 por Toth y Lambert. Surgió por el deseo de encontrar una cirugía que mejorara los resultados estéticos de la mastectomía simple, pero intentando no perder eficacia como cirugía reductora de riesgo de cáncer. Esta técnica tiene como ventaja, frente a la mastectomía simple, que conserva la máxima cantidad de piel posible y el surco submamario. Consiste en la extirpación completa de la glándula mamaria, el complejo areola-pezón y cualquier cicatriz de biopsia previa (ya que aparecen más frecuentemente tumores sobre las cicatrices). Al igual que la técnica anterior, conserva los músculos axilares y el contenido axilar. Sin embargo, al igual que la mastectomía simple, extirpa alrededor del 95% de la glándula mamaria, no el 100%, por lo que las pacientes sometidas a esta cirugía son susceptibles de desarrollar posteriormente cáncer de mama sobre el complejo areola-pezón, sobre la cicatriz, sobre la piel residual, etc.

El abordaje se realiza mediante una incisión periareolar, que puede extenderse caudal o lateralmente si es necesario (incisión en "raqueta"). La glándula mamaria se extirpa por vía subcutánea, preservando una fina capa de tejido subcutáneo adyacente a la piel (para mantener la vascularización de la piel), que junto con la piel conformará la cubierta cutánea. El colgajo de piel debe tener un grosor de <5 mm (29).

Esta técnica facilita la reconstrucción inmediata de la mama y consigue buena simetría de las mamas, aspecto natural de la mama y gran satisfacción por parte de la paciente. La reconstrucción se lleva a cabo en el mismo acto quirúrgico. Se realiza rellenando el hueco que ha dejado la extirpación de la glándula con tejidos autólogos, prótesis o ambos (30).

El gran resultado estético ha llevado al aumento de la popularidad de esta técnica tanto en los Estados Unidos como en Europa (31).

Esta técnica también puede emplearse como mastectomía curativa, en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. Se ha demostrado que parece oncológicamente segura, comparándola con la mastectomía simple, en tumores invasivos T1-T2, multicéntricos y carcinomas ductales in situ, además de por supuesto como cirugía reductora de riesgo.



Imágenes 1 y 2. Skin sparing mastectomy tipo SPIRA con incisión con patrón de Wise y reconstrucción con implante.

→ **Mastectomía subcutánea o "nipple-areolar sparing mastectomy" (NSM)**

Esta técnica es muy similar a la SSM, con la diferencia de que en la mastectomía subcutánea se conserva además el complejo areola-pezones. Por lo tanto, se extirpa la glándula mamaria, dejando la envoltura cutánea y el complejo areola pezón, además del contenido axilar y los músculos pectorales.

En esta técnica quirúrgica, el abordaje puede hacerse a través de una incisión inframamaria, radial o bien periareolar semicircular. Tras extirpar la glándula mamaria, debe diseccionarse todo el tejido posible posterior al complejo areola-

pezón, pero dejando un grosor de 2-3 mm del colgajo del complejo areola para que conserve vascularización y así reducir el riesgo de necrosis. La preservación del complejo areola-pezón se consigue mediante la técnica de eversión del pezón durante la disección, y el uso de disección con bisturí frío en vez de electrocauterización, para limitar la lesión térmica y aumentar las tasas de preservación del complejo areola-pezón. Al igual que en la SSM, el colgajo cutáneo debe tener un grosor de < 5 mm. (29)

Generalmente se extirpa el tejido mamario ductal situado debajo del pezón y se remite intraoperatoriamente al servicio de Anatomía Patológica para su análisis. Si en el tejido se detecta un carcinoma ductal in situ o un cáncer invasivo, se procede a extirpar en esa misma intervención el complejo areola-pezón. Por el contrario si se informa como no afecto, se continuará con el plan quirúrgico inicial, preservando el complejo areola-pezón.

Al igual que en la SSM, la NSM se sigue de la reconstrucción inmediata de la mama, en el mismo procedimiento quirúrgico. Los resultados estéticos de esta cirugía asociada a reconstrucción son excelentes, motivo por el que un número cada vez mayor de pacientes escoge esta técnica como cirugía reductora de riesgo.



Imágenes 3 y 4. Mastectomía subcutánea con patrón de Wise y reconstrucción mamaria inmediata con prótesis

Tanto la SSM como la NSM suponen opciones muy superiores a la mastectomía simple desde el punto de vista del resultado estético y el nivel de satisfacción de las pacientes. Sin embargo, la duda que surge respecto a ambas es acerca de su seguridad oncológica, ya que es su principal objetivo y en ambas técnicas queda mayor cantidad de tejido glandular mamario residual, susceptible de malignizar. Sin embargo, en los estudios realizados hasta la fecha se ha comprobado que la tasa de incidencia de cáncer de mama en pacientes sometidas a SSM o NSP no es significativamente mayor que si se emplea mastectomía simple, si se realiza en pacientes cuidadosamente seleccionadas (32).

Tras el complejo areola-pezón quedan remanentes más unidades de ductos lobares terminales que en el colgajo cutáneo que quedaría como remanente en la skin sparing mastectomy, de modo que posiblemente pueda aumentar el riesgo de cáncer

de mama postoperatorio en comparación con la mastectomía skin-sparing (33) Sin embargo, en términos globales, el desarrollo de cáncer en el complejo areola-pezón tras NSM es extremadamente raro.

## **5.5 RECONSTRUCCIÓN DE LA MAMA**

A la realización de una mastectomía profiláctica se puede asociar posteriormente una técnica de reconstrucción de las mamas. La técnica de reconstrucción puede realizarse inmediatamente después a la mastectomía, en el mismo acto quirúrgico, o bien de manera diferida, en un segundo tiempo quirúrgico meses o años después.

El objetivo de la reconstrucción es evitar tener que usar prótesis externas de relleno. La reconstrucción recrea una mama de un aspecto lo más natural posible, otorgando un mejor resultado estético, evita la deformidad, restaura la imagen corporal y mejorar la calidad de vida de la paciente. La reconstrucción de la mama ayuda a que las mujeres tengan una mejor imagen de ellas mismas, lo que facilita una mayor estabilidad emocional, llevar una vida social y sexual más activa. Además, las mejoras de las técnicas de reconstrucción de los últimos años están permitiendo crear mamas cada vez más similares en forma, textura y características a las mamas naturales. La reconstrucción mamaria tras MPB, tanto inmediata como diferida, está incluida en el catálogo de prestaciones de la Sanidad Pública en todas las Comunidades Autónomas del territorio español. También se incluye la reconstrucción de la areola y el pezón

La inmensa mayoría de las mujeres que deciden someterse a una BPM eligen asimismo realizarse la reconstrucción mamaria, siendo la reconstrucción mamaria posterior a BPM cercana al 100% en todos los estudios publicados. La CPM también asocia una elevada tasa de reconstrucción mamaria, pero inferior a la de la BPM. La mayoría de mujeres eligen someterse a reconstrucción porque así consiguen un mejor resultado estético, menor impacto en la imagen corporal y mayor calidad de vida.

Sin embargo, la reconstrucción también asocia aspectos negativos que las mujeres deben conocer antes de decidir a qué tipo de cirugía desean someterse. Así, la reconstrucción se asocia a mayor tasa de complicaciones tras la BPM, así como a mayor tasa de reintervención postquirúrgica no prevista (como se detallará en el siguiente apartado).

En cuanto al momento de realización de la reconstrucción, lo más habitual en la mastectomía profiláctica es realizar la reconstrucción en el mismo acto quirúrgico de la mastectomía, justo a continuación de ésta. De este modo, se disminuye el número de complicaciones respecto a realizar la reconstrucción en un segundo tiempo. Además, las mujeres suelen optar por ella porque proporciona una mejor calidad de vida, ya que parece disminuir la morbilidad psicológica al no verse en ningún momento mutiladas, y se obtienen unos buenos resultados estéticos. Así

mismo, la reconstrucción inmediata, comparada con la diferida, mejora la relación coste/efectividad ya que requiere una sola operación y un único ingreso hospitalario, y disminuye las bajas laborales por enfermedad.

La reconstrucción de la mama no afecta a la eficacia oncoprofiláctica de la BPM, ni interfiere en la sensibilidad y/o especificidad de las pruebas de imagen que pueda ser necesario realizar en las revisiones de la mama tras la BPM. Únicamente se debe tener en consideración a la hora de realizar la mamografía de control periódica el hecho de que la paciente es portadora de implantes, de modo que la prueba se pueda realizar en un centro radiológico con experiencia en la interpretación de mamografías en mujeres con implantes.

La reconstrucción tampoco interfiere en la efectividad del tratamiento quimioterápico ni radioterápico, en el caso de que la mujer desarrollara un cáncer en esa mama y requiriera de dichos tratamientos. Sin embargo, la RT tanto previa a la colocación de prótesis como posterior a ella sí que incrementa el riesgo de desarrollo de complicaciones asociadas a la prótesis, concretamente incrementa el riesgo de contractura capsular severa, la cual afecta a la forma y consistencia de la mama, y con ello al resultado estético. En ocasiones, incluso es necesario retirar los implantes por este motivo. Por lo tanto, si la mama ya ha sido tratada con RT o se sospecha que pueda ser necesaria en un futuro, es preferible realizar una reconstrucción con tejidos autólogos, en vez de con implantes.

La elección de la reconstrucción debe ser siempre una elección personal de la paciente, ya que no es imprescindible su realización.

Existen dos modalidades principales de reconstrucción mamaria:

- Reconstrucción con implantes protésicos: se emplean distintos tipos de implantes de diversos materiales para rellenar el hueco que deja la extirpación de la glándula. Estas técnicas son menos complejas que las autólogas y obtienen mejores resultados estéticos, y por ello su uso está más extendido, siendo la técnica de elección en la mayoría de mujeres.
- Reconstrucción con injerto de tejido autólogo: consiste en extraer tejido (piel, grasa, músculo) procedente de la propia paciente para realizar el colgajo. Se extirpa el tejido en la zona donante y después se injerta en la región torácica para que forme las nuevas mamas reconstruidas. Existen una gran variedad de zonas de la superficie corporal de las que se pueden extraer colgajos para reconstruir las mamas: glúteos, abdomen, espalda, etc.

Una tercera modalidad sería la reconstrucción mixta, que combina las dos técnicas anteriores. Mediante la prótesis se obtiene el volumen mamario, y la cobertura cutánea se obtiene con el injerto de tejido de la propia paciente.

Existen dos tipos de colgajos:

- Colgajos miocutáneos: se hace un colgajo libre, por lo que se deben

anastomosar los vasos sanguíneos del colgajo con los de la zona corporal receptora. Los dos tipos principales de colgajos miocutáneos son: de TRAM (músculo recto anterior del abdomen) y de músculo dorsal ancho.

COLGAJO	CARACTERÍSTICAS	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<b>Dorsal ancho</b>	Colgajo de pequeño tamaño  Sirve para reconstruir mamas de mediano-pequeño tamaño.	Técnica segura y sencilla	Muchas veces hay que asociar la colocación de un implante (reconstrucción mixta) para darle volumen a la mama.
<b>TRAM</b>	Colgajo de músculo recto abdominal + exceso de piel y tejido blando de zona infraumbilical anterior a recto anterior	Ideal en mujeres con exceso de tejido adiposo y cutáneo abdominal.  Ideal en mamas grandes y ptoticas	No factible en mujeres con poca grasa abdominal

- *Colgajos micropediculados*: el tejido donante se deja unido a su aporte vascular propio, y se injerta en la zona mamaria pero sin perder su vascularización propia. El tejido se obtiene del TRAM libre, DIEP o SIEA.

En general, la reconstrucción con injerto de tejido autólogo se realiza mucho menos debido a que presenta una serie de desventajas que la hacen menos atractiva para las mujeres:

- Cirugía larga y compleja.
- Mayor frecuencia de complicaciones, al estar implicados dos sitios quirúrgicos.
- Deja cicatriz en la zona donante, que dependiendo la zona puede resultar bastante inestética.
- El tejido aportado es de diferente calidad y color a la piel local, dando un peor resultado estético.

Las ventajas principales de este tipo de reconstrucción respecto a la reconstrucción con implantes son:

- Al no haber implantes, no hay riesgo de contractura capsular, sobre todo asociada a RT pre o postoperatoria. Esta técnica es de elección en mujeres que van a recibir o ya han recibido RT mamaria, ya que la RT es factor de riesgo para sufrir contractura capsular.
- Indicada en mujeres que ya han tenido un implante previamente y han sufrido contractura capsular.

- Única opción de reconstrucción en mujeres que rechazan llevar prótesis.

Las técnicas de mastectomía más empleadas en la mastectomía profiláctica son la SSM y la NSM, ya que son las que permiten asociar en el mismo tiempo quirúrgico la reconstrucción de la mama, lo cual es el deseo de la mayoría de pacientes que se someten a la BPM. Dentro de la SSM y la NSM, existen diversos tipos de técnicas quirúrgicas posibles, que varían en función del abordaje, el colgajo empleado, la localización de la prótesis, etc. La elección de una técnica u otra se basa principalmente en las características de la paciente. A continuación se describen las más empleadas.

- Mastectomía con incisión lateral pura: es la técnica más adecuada para aquellas mujeres con mamas de pequeño tamaño.
- Incisión radial superoexterna: indicada en mujeres con mamas de tamaño medio, a las que se les va a realizar también biopsia del ganglio centinela. Mediante una misma incisión, permite la extirpación de la glándula mamaria y la estadificación ganglionar mediante biopsia del ganglio centinela, al cual se accede a través de una mínima incisión en la línea axilar anterior.
- Mastectomía con patrón wise corto: idónea para mujeres con mamas de tamaño intermedio, a las que no se les va a realizar biopsia del ganglio centinela.
- Mastectomía circular o "round block": este patrón permite disminuir la proyección mamaria con una mínima repercusión en el tamaño y altura del complejo areola-pezones, mediante la realización de una modificación leve en la altura del complejo areola-pezones, realizando una descentralización cefálica del mismo.



Imágenes 5 y 6. Reconstrucción tras nipple-sparing mastectomy a través de incisión tipo round block.

- Mastectomía tipo Spira: es una modalidad de mastectomía ahorradora de piel, que se la denomina también SSM tipo IV de la clasificación de Carlson. En esta técnica se extirpa todo el tejido glandular mamario, junto con una pequeña porción de la piel y todo el tejido retroareolar. Se extrae el CAP (complejo areola pezón) y se elimina todo el tejido subareolar posible, para

posteriormente reinjertar el CAP en la nueva mama creada. La mama se reconstruye empleando una prótesis de silicona subpectoral cubierta por músculo y un colgajo dérmico de base inferior. Esta técnica está indicada en mujeres con mamas de mediano-gran tamaño y con un cierto grado de ptosis. Existe un grado mínimo de ptosis que es necesario para poder ejecutar esta técnica, consistente en que el CAP alcance al menos la altura del surco submamario (equivale a ptosis grado I o ptosis leve). La técnica SPIRA asocia menos complicaciones que otras técnicas, una buena estética y proporciona una eliminación más completa de la glándula mamaria, lo que la convierte en una técnica en auge.

## **5.6 COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS**

Son muchas las potenciales complicaciones que pueden surgir derivadas de una mastectomía profiláctica bilateral. Además, dependiendo de si se realiza reconstrucción de la mama posterior o no, mediante qué técnica se realiza la reconstrucción, en qué momento se realiza la reconstrucción (en el mismo acto quirúrgico que la BPM o en un segundo tiempo), qué técnica de BPM se emplea, etc. las complicaciones y su tasa de incidencia puede variar significativamente.

Existen diversas maneras de clasificar las complicaciones postoperatorias:

- Complicaciones tempranas ( de aparición en  $\leq$  30 días post cirugía) /Complicaciones tardías (de aparición en  $>$  30 días post cirugía)
- Complicaciones locales (limitadas a la mama)/Complicaciones sistémicas

<b>Complicaciones locales</b>	<b>Complicaciones sistémicas</b>
Infección de la herida quirúrgica	Coagulación intravascular diseminada
Dolor	Neumonía
Hematoma	Neumotórax
Seroma	Linfedema
Pérdida de líquido linfático	Hemorragia
Dehiscencia de la sutura	Fiebre
Etc.	Sepsis
	Retención urinaria aguda
	Infección del tracto urinario
	Etc.

- Complicaciones relacionadas con la reconstrucción en sí: mal resultado estético, asimetría mamaria, etc.
- Complicaciones relacionadas concretamente con la técnica de reconstrucción de la mama empleada: prótesis/injerto autólogo

Complicaciones relacionadas con la <b>prótesis</b>	Complicaciones relacionadas con el injerto autólogo
Contractura capsular Pérdida del implante Ruptura del implante Necesidad de revisión del implante	Necrosis mayor del colgajo cutáneo Infección de la herida de la zona donante del injerto Dehiscencia de la sutura de la zona donante del injerto



Imagen 7. Extrusión de la prótesis mamaria.



Imagen 8. Contractura capsular de la prótesis.

- Complicaciones psicológicas/psiquiátricas: ansiedad, depresión, insatisfacción con el resultado estético, persistencia del miedo a padecer cáncer de mama, etc.
- Complicaciones derivadas del acto quirúrgico en sí y la anestesia/Complicaciones derivadas de la BPM

Complicaciones inherentes del <b>acto quirúrgico</b> en sí y la <b>anestesia</b>	Complicaciones inherentes de la <b>BPM</b>
Sepsis Reacción alérgica Reacción anafiláctica Hipertermia maligna	Necrosis del complejo areola-pezón (exclusiva de NSM) Necrosis del pezón (exclusiva de NSM) Síndrome de la mama fantasma Síndrome de dolor postmastectomía

- Complicaciones que han requerido reintervención para su reparación/Complicaciones que no han requerido reintervención para su reparación.

<b>Complicaciones que <b>SI</b> han requerido <b>reintervención</b></b>
Queloides en la cicatriz Necrosis del colgajo Contractura capsular

- Complicaciones de naturaleza permanente-irreversible/Complicaciones de naturaleza temporal-reversible

<b>Complicaciones irreversibles</b>	<b>Complicaciones reversibles</b>
Linfedema Limitación de la movilidad del brazo Plexopatía braquial	Hematoma Infección Etc

Con los datos existentes hasta el momento es difícil sacar conclusiones muy representativas acerca de las complicaciones derivadas de la BPM, debido a que hay pocos estudios que hayan recogido las complicaciones, y la mayoría de los estudios que tratan sobre el tema presenta alguna o varias de las siguientes limitaciones:

- En cada estudio se han considerado como complicaciones diferentes sucesos, no habiendo consenso sobre lo que se debe considerar como complicación, y eso dificulta comparar los resultados de diferentes estudios. Así por ejemplo, en estudios que han considerado el dolor como complicación, este suele ser la complicación más frecuente, mientras que en otros no se ha considerado como tal y por tanto la complicación más frecuente en ese estudio es otra: necrosis, hematoma, etc.
- Como es una cirugía poco frecuente, para obtener muestras de elevado tamaño se han incluido a mujeres que han sido operadas a lo largo de varias décadas. Esto aún se acentúa más cuando se emplean únicamente los datos de las mujeres operadas en un solo centro médico, lo cual es bastante frecuente, habiendo muy pocos estudios multicéntricos. El problema que esto conlleva es que a lo largo de esas décadas las técnicas quirúrgicas han ido variando, pero los resultados de los estudios unifican los resultados. Por eso, cabe la posibilidad de que si esos estudios hubieran recogido solo pacientes de la última década por ejemplo, los resultados variarían.
- La mayoría de estudios no separan en sus muestras mujeres sometidas a mastectomía profiláctica bilateral de mujeres sometidas a mastectomía profiláctica contralateral. Uno de los motivos por lo que se debe separar a las mujeres que se someten a CPM es que, en ese grupo, la cantidad de mujeres que no se someten a reconstrucción suele ser bastante mayor que en las mujeres sometidas a BPM, y como muchas complicaciones están fuertemente asociadas a la reconstrucción, es esperable que en las mujeres sometidas a CPM la tasa de complicaciones sea menor.
- Los plazos de seguimiento varían mucho de unos estudios a otros. En general, cuanto más tiempo se sigue a las pacientes, mayor tasa de complicaciones se observa.
- Como es una cirugía poco frecuente, es habitual que las muestras sean pequeñas, y eso puede condicionar que no aparezcan representadas

determinadas complicaciones poco frecuentes pero importantes a tener en cuenta, como el linfedema.

- Algunos estudios solo incluyen como complicaciones aquellas que conllevaron reintervención, omitiendo por ejemplo el linfedema por no tener solución quirúrgica.

Si bien, en los últimos años se han realizado algunos estudios que carecen de muchos de los sesgos citados anteriormente, y son los empleados como referencia para conocer las principales complicaciones post-BPM.

El primero es un estudio (34) realizado a nivel nacional en Suecia en el que se recogieron los datos aportados por los 6 principales hospitales del país. Se trata de un estudio retrospectivo en el que se evalúan las complicaciones asociadas a BPM en mujeres intervenidas entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2005, recogiendo información hasta finales de 2008 sobre las complicaciones derivadas de la cirugía, así como los hallazgos histológicos en las piezas de biopsia. La muestra consta de un total de 223 pacientes, y el seguimiento medio fue de 6'6 años post-cirugía. Su muestra está constituida únicamente por mujeres sometidas a BPM, procedentes de diversos centros médicos, operadas por diversos cirujanos con diferentes técnicas, y suponen una muestra representativa de la población del país.

En estas mujeres se emplearon dos tipos de técnicas quirúrgicas diferentes: SSM con eliminación del complejo areola-pezón y retrasplante del pezón tras haber realizado una biopsia de la base del pezón que haya sido negativa (45%, 101 pacientes), con posterior tatuaje de la areola; y NSM (68 pacientes). La mayor parte de mujeres se sometieron a reconstrucción inmediata, ya sea con implantes (n=208) o con reconstrucción de tejido autólogo (n=12). Solo en 4 mujeres (2%) no se realizó reconstrucción inmediata.

Sin embargo, el estudio también posee algunas limitaciones a tener en cuenta:

- Algunas de las mujeres incluidas en el estudio tenían un riesgo relativamente bajo (riesgo menor del <30%) de desarrollar cáncer de mama, lo cual puede falsear los resultados. El principal beneficio que presenta este tipo de cirugía en estas pacientes de la ansiedad derivada del miedo a padecer cáncer de mama. Por lo tanto, es un beneficio más relacionado con el ámbito psicológico, que con el oncológico en sí. A día de hoy está a debate si es aceptable o no plantear en estas pacientes la cirugía. Como es una cirugía mutilante e irrevocable, que afecta a la sexualidad y al sentimiento de feminidad, es esencial sobre todo en estas mujeres informarles adecuadamente preoperatoriamente y orientarlas durante todo el proceso. En general, muchas mujeres que optan por BPM tienen en su entorno casos de morbilidad y mortalidad por cáncer de mama, y por lo tanto pueden ser emocionalmente vulnerables y plantearse la BPM sin pensar objetivamente en las consecuencias y en su beneficio real. Sería valioso predecir aquellos en riesgo de una gran angustia emocional para proporcionar apoyo adicional. Una de las

carencias de la mayoría de estudios es que las mujeres no recibieron apoyo psicológico previo a la cirugía y a la toma de decisiones, y el apoyo emocional fue nulo. También sería interesante apoyo emocional posterior a la cirugía, que les ayude a afrontar las complicaciones y consecuencias negativas de la cirugía de una manera más optimista. Lo ideal sería ver a estas pacientes en el marco de un equipo multidisciplinar.

- Menos de la mitad de las pacientes tenían pruebas de imagen de cribado de cáncer de mama recientes, realizadas en los 6 meses previos a la cirugía. Además, en el estudio preoperatorio de rutina no se incluyó la RMN de la mama, solo se les realizó mamografía. Se cree que esto puede justificar el diagnóstico en los 6 meses posteriores a la cirugía de cáncer de ovario en tres de las pacientes, siendo posible que ya estuvieran enfermas previamente a la cirugía.

El segundo estudio empleado como referencia es el realizado por Barton et al. (35) Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo que se realizó con 269 mujeres procedentes de seis planes de salud comunitarios distintos, en EEUU. Es el primer estudio que recoge las complicaciones derivadas de mastectomía profiláctica bilateral simultáneamente en más de un centro sanitario. En ese estudio se evaluó la aparición de complicaciones posteriores a mastectomía profiláctica bilateral con y sin reconstrucción mamaria posterior. Las pacientes fueron seguidas durante una media de 7'4 años, y tenían una edad promedio de 44'9 años. Varios cirujanos han intervenido, lo que aumenta la probabilidad de que varias variaciones en la técnica quirúrgica estén representadas.

Los principales resultados obtenidos en ambos estudios son los siguientes:

En cuanto a la incidencia de lesiones malignas en el examen histopatológico de las piezas de mastectomía (CDIS, cáncer invasor), varía de unos estudios a otros entre 1'4% en el estudio de Heemskerk-Gerritsen (23), hasta el 4'8% observado por Kaas et al (24), siendo en general una incidencia considerable teniendo en cuenta que la BPM en teoría se efectúa en mujeres sanas. En el estudio Sueco la incidencia fue del (3,6%), y sus autores creen que es debido a que no tenían un protocolo establecido de pruebas de imagen preoperatorias. Para disminuir la incidencia de cánceres incidentales en las piezas de mastectomía el objetivo primordial será establecer un adecuado protocolo de pruebas de imagen preoperatorias de cribado, para detectar posibles cánceres de mama ya presentes.

Además, la presencia constante en todos los estudios de lesiones malignas ocultas es un recordatorio de que se debe hacer siempre examen histológico de las piezas quirúrgicas, a pesar del carácter profiláctico de la cirugía, ya que el hallazgo incidental de un cáncer invasivo requeriría del vaciamiento axilar y el tratamiento adyuvante posterior. Sin embargo, la baja frecuencia corrobora que no está indicado la biopsia del ganglio centinela en estas pacientes.

En general, no se produce ningún cáncer de mama primario en el postoperatorio en los estudios. En el estudio Sueco, se estima que durante el seguimiento medio de 6'6 años se deberían haber producido 12 cánceres de mama si no se hubiera realizado la BPM (de acuerdo con el cálculo del riesgo empleando BOADICEA, basado en 204 mujeres y 1362 años-mujer). Además, se estima que si todo el grupo de mujeres llegara a cumplir 80 años, se habrán evitado 74 cánceres de mama. Relativamente pocos estudios han intentado estimar el número de casos de cáncer evitados al optar por BPM, y en los que si se ha estimado, los resultados son difíciles de comparar debido a los diferentes modelos de estimación de riesgo empleados en los diferentes estudios.

Todos los estudios apuntan a que en general es frecuente la aparición de complicaciones en las mujeres que se someten a este tipo de intervención. Así por ejemplo, Barton et al registraron una o más complicaciones postquirúrgicas en el 64% de las mujeres sometidas a mastectomía profiláctica bilateral (incluyendo como parte de la cirugía el procedimiento reconstructivo de la mama posterior, en el caso de que se realizase), lo que supone un promedio de 1'8 complicaciones por mujer, con un rango de 0-15.

En la mayoría de estudios las complicaciones son predominantemente de aparición temprana (se producen en los primeros 30 días tras la intervención inicial). Por ejemplo, en el estudio sueco la tasa de complicaciones tempranas fue del 52%, mientras que en el estudio de Barton et al el 68% de las de las complicaciones ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a la cirugía inicial, y el 86% de complicaciones ocurrieron en los 90 días posteriores a la cirugía inicial. En general, la inmensa mayoría de complicaciones ocurren en los tres primeros meses postcirugía.

Además, las complicaciones generalmente son de naturaleza aguda, locales y autolimitadas (97% en estudio Sueco y 88% en el de Barton) siendo pocos los casos de complicaciones recurrentes, que puedan considerarse potencialmente crónicas. La complicación recurrente más frecuente suele ser el dolor en aquellos estudios en los que se tiene en cuenta como complicación (afectando al 36% de pacientes en Barton et al). Si no, las complicaciones más frecuentes suelen ser la necrosis cutánea parcial/epidermólisis, la infección de la herida quirúrgica y el hematoma, con una frecuencias de 30%, 17% y 8% respectivamente en el estudio sueco. En el estudio de Barton, el porcentaje de infección de la herida quirúrgica fue también del 17%, y asimismo del 17% la aparición de seroma o pérdida de tejido linfático, una complicación aguda también recurrente en los estudios sobre el tema.

Las complicaciones sistémicas y complicaciones crónicas son mucho menos frecuentes en general.

- Complicaciones sistémicas: afectaron al 12% de mujeres en Barton. Dentro de estas complicaciones se incluyen coagulación intravascular diseminada

relacionada con la anestesia (0'4%), shock relacionado con la anestesia (0,4%). Es menor en el estudio Sueco, donde afecta exclusivamente al 3% de mujeres, siendo lo más frecuente la trombosis venosa profunda (1'3%). El resto (97%) fueron complicaciones locales.

- Complicaciones relacionadas con la salud mental (ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer): afectaron al 11 (4%) de mujeres en Barton.
- Complicaciones crónicas: la más representativa es el linfedema (que afecta al 3'7% de mujeres en Barton et al). Pese a su baja incidencia, debe tenerse muy en cuenta el linfedema, por ser una complicación crónica e incurable, provocada en una mujer sana.

Otra complicación que se ha tenido en algunos estudios es la pérdida de sangre que requiere transfusión. En el caso del estudio sueco, el 9% de las mujeres requirió transfusión, siendo la tasa de transfusión considerablemente superior en las pacientes reconstruidas con tejido autólogo (67%) respecto a las reconstruidas con implantes (6%), siendo por tanto la reconstrucción con tejido autólogo factor de riesgo para pérdida sanguínea intraoperatoria médicamente significativa.

La necrosis cutánea o del complejo areola-pezones es una de las complicaciones típicamente asociadas a NSM. Esta complicación no afecta a las pacientes sometidas a MS o SSM ya que en ambas se elimina el complejo areola-pezones. En general, la necrosis suele ser parcial, siendo muy rara la necrosis que comprometa tanto el complejo areola-pezones que requiera su escisión. En general, la necrosis parcial suele rondar el 5% (5'9% en Headon et al.) (36), mientras que la necrosis total es por ejemplo en el estudio sueco del 1'3%. Es fundamental evitar la aparición de esta complicación para lograr un buen resultado estético. El Instituto Europeo de Oncología ha descrito algunos factores de riesgo para desarrollar necrosis del complejo areola-pezones tras NSM: gran volumen de la mama, obesidad (37), pecho ptótico, tabaquismo activo (38), radioterapia previa de la mama y realización de incisión periareolar al realizar la NSM, grosor del colgajo, tipo de reconstrucción (36). Es fundamental evitar esta complicación para lograr un buen resultado estético. Por ello, se debe identificar a aquellas pacientes con un alto riesgo de necrosis y evaluarlas individualmente para determinar su idoneidad con las opciones de un colgajo de tejido autólogo o una reconstrucción en dos etapas discutida para minimizar la posibilidad de una cirugía de revisión. Se deben preparar meticulosamente los colgajos de mastectomía: deben tener un grosor uniforme en todo su extensor para evitar su desvitalización. Además, en aquellas pacientes en las que se les vaya a realizar la reconstrucción con un expansor (sobre todo si poseen factores de riesgo para la necrosis del colgajo), es aconsejable cubrir el implante con una matriz dérmica acelular (39) o con un bolsillo muscular completo, para minimizar las consecuencias de una complicación cutánea (40). Ser fumadora activa es una contraindicación relativa para realizar reconstrucción de la mama.



Imágenes 9 y 10. Necrosis cutánea que requiere reintervención.

En ambos estudios ninguna mujer murió a consecuencia de las complicaciones.

Uno de los datos más significativos, que se observa de manera constante en todos los estudios hasta la fecha, es la considerablemente elevada frecuencia de necesidad de realizar procedimientos de revisión y reintervención posterior. Hay que tener en cuenta dos tipos de procedimientos de revisión/reintervención:

- Ya previstos previamente a la BPM: por ejemplo, las reconstrucciones de la mama con expansores conllevan varios procedimientos quirúrgicos posteriores a la colocación inicial del expansor: reemplazo con expansores progresivamente mayores, reemplazo del expansor por material del implante definitivo y reconstrucción del pezón, cada uno de estos procedimientos realizados en ambos senos).
- No previstos previamente: son los que más afectan a la satisfacción de las pacientes con la cirugía.

Aunque la tasa de reintervención imprevista varía de unos estudios a otros, en todos ellos es elevada. Así por ejemplo, en el estudio Sueco, durante el seguimiento el 64% de pacientes (n=152) requirieron de al menos 1 reintervención no prevista. En otros estudios, se han descrito tasas de 52% (41) y del 82% (35). La gran probabilidad de reintervenciones imprevistas es algo de lo que las mujeres deben ser informadas durante la toma de decisiones. Los investigadores apuntan a que en la mayoría de casos la alta tasa de reoperación en parte refleja la gran demanda de un buen resultado estético.

Las causas de la reintervención son diversas. Un dato observado es que parece que en una gran proporción, la tasa de reintervención está relacionada con la reconstrucción. Así por ejemplo, en el estudio realizado por Barton et al, solo un 13% de las mujeres que no se sometieron a reconstrucción requirieron procedimientos quirúrgicos posteriores, respecto al 25% de las que si se sometieron a reconstrucción. En Zion, la tasa sin reconstrucción es el 12'8%,

respecto al 17'5% en las mujeres con reconstrucción. En general, en los estudios la tasa de reintervención en mujeres con reconstrucción es siempre mayor.

En los estudios realizados hasta el momento se ha visto que la reconstrucción se asocia a mayor tasa de complicaciones en comparación con las que no se han realizado reconstrucción. Así por ejemplo, en el estudio Barton la tasa de complicaciones en mujeres con reconstrucción fue del 66% (reconstrucción con implantes) y del 75% (reconstrucción con injerto tejido autólogo), con un promedio de 2-2'4 complicaciones por mujer, mientras que en las que no se reconstruyeron fue del 53%, con un promedio de 0'9 complicaciones por mujer (con un  $p=0'04$ ). Así, aunque en ambos casos la tasa de complicaciones es considerable, en la asociada a reconstrucción es sustancialmente más alta. Esto concuerda con lo observado en otros estudios y apoya que muchas de las complicaciones están más bien asociadas a la reconstrucción y no a la mastectomía profiláctica en sí. Con los datos que se tiene hasta el momento, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones asociadas a cada tipo de reconstrucción, aunque en general se observa que la reconstrucción con injerto de tejido autólogo se asocia a mayor tasa de complicaciones en comparación con la reconstrucción con implante protésico. Así por ejemplo, 23.7% (42) hasta el 38% (43). Esto se explica principalmente porque en este tipo de reconstrucción, están implicados dos sitios quirúrgicos distintos en el mismo paciente: el sitio donante del injerto y el área de reconstrucción.

Existen una serie de complicaciones que están relacionadas exclusivamente con el empleo de implantes en la reconstrucción, y por tanto afectan únicamente a mujeres que se someten a ese tipo de cirugía. La más importante es la contractura capsular, la cual suele llevar a la necesidad de reintervención, y que afectó a un 13'9% de las mujeres en el estudio Sueco. De las mujeres reconstruidas con implantes, 94 (45%) se sometió al menos a 1 procedimiento relacionado con el implante.

Además, se vio que la realización de la reconstrucción mamaria en un segundo tiempo a la mastectomía se asocia a mayor riesgo de complicaciones (80'6%), en comparación con la reconstrucción simultánea (64%), aunque esta diferencia fue de significación estadística marginal ( $P = .055$ ), en Barton et al. Esto se explica porque, a corto plazo, si no hay reconstrucción la mujer se somete en un primer tiempo únicamente a un procedimiento quirúrgico (la BPM), mientras que si asocia reconstrucción supone dos procedimientos quirúrgicos realizados en una misma cirugía. Sin embargo, a largo plazo, si se hace la reconstrucción en un segundo tiempo, esa mujer se está sometiendo a dos intervenciones quirúrgicos distintas con su morbilidad individual sumada, en comparación con la mujer a la que se le ha hecho todo en un único tiempo y por lo tanto se somete exclusivamente a una cirugía.

La tasa de pérdida de uno u ambos implantes e algún momento del seguimiento fue del 10% en el estudio Sueco, debido principalmente a infección temprana o tardía (8'6%) o por necrosis e la herida (1'4%). Otras causas fueron contractura capsular (13'9%), rotura del implante (7%), o por estética insatisfactoria. Generalmente las mujeres que pierden el implante se someten posteriormente a una nueva reconstrucción con implante.

También la reconstrucción con injertos autólogos se asocia a complicaciones y mayor tasa de reintervención. Entre los 12 pacientes reconstruidos con colgajos del estudio Sueco, 4 (33%) tuvieron que someterse a revisión microquirúrgica debido al fallo de la anastomosis, 2 de ellos dos veces. Uno de estos pacientes experimentó un fallo completa del colgajo.

Un hecho muy llamativo es que se ha observado que en los estudios realizados en los últimos años, al contrario de lo que cabría esperar, las tasas de complicaciones tras BPM son cada vez mayores, y hay una tendencia cada vez mayor a la necesidad de más reintervenciones (41). Así por ejemplo, la tasa de complicaciones en el estudio de Holzgreve et al (44) realizado en 1987 fue del 14%, y del 30% en el estudio realizado por Contant et al (45) en 2002. Las hipótesis elaboradas para explicar este poco esperable hallazgo es la creciente complejidad de los procedimientos de reconstrucción, además de que hay un número creciente de cirujanos que comienzan a dedicarse a realizar estas cirugías pero tienen aún poca experiencia. Antes la realización de estas cirugías estaba más centralizada en un pequeño número de cirujanos, los cuales tenían más experiencia y mejores resultados. Por eso, una posible medida para disminuir la incidencia de complicaciones sería centralizar la ejecución de esta técnica quirúrgica de modo que haya cirujanos concretos que se dediquen a ellas, y que se emplee en un mismo centro siempre la misma técnica quirúrgica. De este modo, los cirujanos tendrán mucha mayor experiencia y los resultados serán mejores.

Se han detectado varios factores de riesgo que influyen en la aparición de complicaciones postoperatorias:

- **Sobrepeso:** se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar infección de la herida quirúrgica. En el estudio Sueco, se vio una incidencia de infección de la herida quirúrgica del 15% en mujeres con IMC < 25, mientras que la incidencia era del 36% en mujeres con IMC 25-30, y ascendía al 73% si IMC > 30, con una  $p < 0.001$ . Realizando un análisis de regresión logística multivariante, se obtuvieron los siguientes resultados consistentes: las probabilidades de desarrollar una infección de la herida fueron 3,3 veces mayores en mujeres con un IMC de 25 a 30 en comparación con el IMC <25 (IC del 95%: 1.5-7.0,  $P = 0.002$ ) y el aumento más de 18.5 veces para mujeres con IMC > 30 (95% IC 4.3-78.8,  $P < 0.001$ ).
- El sobrepeso también se ha relacionado con mayor riesgo de pérdida de los implantes mamarios. En el estudio sueco se vio mayor proporción de

pérdida de implantes a mayor peso: 5% si IMC <25, 16% si IMC 25-30, y 27% si IMC > 30, P = 0.008); las probabilidades de pérdida de implante se incrementaron 3.1 veces para el IMC de 25 a 30 (IC del 95% 1.0-9.3, P = 0.043) y 5.9 veces para el IMC > 30 (IC del 95% 1.2-29.5, P = 0.032) comparado con IMC <25.

- **Tabaquismo** de la paciente: se ha relacionado con mayor incidencia de necrosis de la piel. Así, en el estudio Sueco, la necrosis fue del 16% en no fumadoras, respecto al 68% en fumadoras; las probabilidades de necrosis de la herida / la epidermólisis fue 2,9 veces mayor en fumadores que en no fumadores (CI 1.5-5.9, 0.003).
- **Radioterapia de la mama** previa o posterior a la cirugía: incrementa principalmente el riesgo de necrosis del colgajo cutáneo y de la contractura capsular, así como empeora el resultado final, sobre todo a nivel estético. Sin embargo, pese a elevar la tasa de ambas complicaciones, siguen sin ser muy altas (pérdida del pezón inferior al 5%, fracaso de la reconstrucción del 3% con RT previa y 8% con RT posterior a la cirugía).

Se continúa estudiando y tratando de identificar otros factores de riesgo, siendo sin duda un campo de estudio sobre el que se investigará mucho en los próximos años. Por el momento, aunque no hay evidencias claras, parecen tener cierta influencia los siguientes factores: edad > 55 años, volumen de la mama  $\geq 800$  cm<sup>3</sup>, incisión periareolar. Muchos de estos factores pueden ser identificados previo a la cirugía, lo que permite a los cirujanos considerar y analizar estos riesgos con los pacientes antes de la cirugía o modificar sus planes de reconstrucción en consecuencia. Una manera de mejorar los resultados de esta cirugía y disminuir las complicaciones postoperatorias se basa en optimizar la condición física de las pacientes que se van a someter a ella previo a la intervención, de modo que se reduzcan los factores de riesgo identificados como asociados a mayor tasa de complicaciones. Así, se debe informar a las mujeres del riesgo adicional por padecer sobrepeso y fumar, y alentarlas a bajar de peso o dejar de fumar, proporcionándoles toda la ayuda posible. Otra opción sería retrasar la reconstrucción mamaria en pacientes obesas.

En resumen, se puede concluir que el procedimiento es seguro pero es frecuente que asocie complicaciones postoperatorias que además requieran procedimientos quirúrgicos posteriores, algo que las pacientes que estén valorando someterse a esta cirugía deben conocer previamente a tomar la decisión. Además, se debe seguir trabajando para intentar mejorar la técnica quirúrgica de reconstrucción, ya que es la que más complicaciones asocia.

Se ha visto que conforme pasa el tiempo y mejora la experiencia de los cirujanos realizando la NSM, también se reduce la tasa de complicaciones

## **5.7 SATISFACCIÓN DE LAS PACIENTES**

La mastectomía profiláctica es una modalidad de cirugía muy particular, ya que es una técnica mutilante y no exenta de complicaciones, que se aplica a mujeres en principio sanas. Por lo tanto, la satisfacción de las pacientes con los resultados de la cirugía cobra una importancia clave, ya que no va a tener el aliciente de la curación de una enfermedad, porque realmente no estaba aún enferma. Aunque los resultados de la cirugía sean óptimos, puede afectar negativamente el bienestar psicosocial, la función sexual y la calidad de vida. (46)

En la satisfacción de las pacientes con la cirugía no solo influye la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama, sino también otros muchos factores, como el resultado estético, la reducción de la ansiedad, la sensibilidad del pezón, los cambios en la imagen corporal, las complicaciones postoperatorias, etc. Por lo tanto, aunque la mastectomía profiláctica bilateral puede ser una opción atractiva en términos de reducción del riesgo de cáncer de mama, la decisión de proceder quirúrgicamente puede tener consecuencias significativas y requiere una deliberación cuidadosa. No se debe informar a las pacientes solo del impacto que la cirugía profiláctica tiene en la incidencia y supervivencia del cáncer, sino también sobre los diversos aspectos de la calidad de vida.

A pesar de que la mastectomía profiláctica bilateral (BPM) es una técnica que lleva ya bastantes años realizándose, existen datos limitados acerca de la satisfacción de las pacientes con los resultados de la cirugía, tanto en calidad de datos como en cantidad. La metodología de la recogida de datos respecto a la satisfacción en los estudios realizados hasta el momento no ha sido la idónea: en muchos estudios no se ha incluido ningún instrumento de medida de la satisfacción de las pacientes tras la cirugía, y en los que sí que se han empleado, no se ha hecho de manera uniforme, ya que cada estudio ha medido diversos parámetros y con diferentes instrumentos de medida. Además, los cuestionarios empleados no han sufrido un proceso formal de desarrollo ni de validación, y en muchos estudios se han empleado instrumentos de medida genéricos, que no recogen de forma lo suficientemente específica los cambios físicos y mentales relacionados específicamente con la cirugía de BPM con o sin reconstrucción.

Otras limitaciones son que muchos estudios carecen de poder estadístico debido al pequeño tamaño de la muestra, muchos no especifican la edad de las mujeres (un dato importante, ya que dependiendo de la edad pueden variar las prioridades, roles, necesidades psicológicas y emocionales), al ser retrospectivos existe mucho sesgo de recuerdo, en muchos se recogieron los datos mediante encuestas autoinformadas (riesgo de sesgo del voluntario), suelen ser datos transversales que no informan sobre cambios en la percepción de la calidad de vida con el paso del tiempo, etc. Por todos estos motivos, es complicado obtener datos fiables del grado de satisfacción real de las pacientes.

En los diversos estudios se han empleado principalmente cuestionarios de dos tipos para evaluar la satisfacción de las pacientes en cuanto a calidad de vida asociada a la salud:

- Herramientas generales: WHOQOL-100, SF-36, McGill Quality of Life questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), imagen corporal con la escala de imagen corporal (BIS) de Hopwood, etc.
- Herramientas específicas para el análisis de resultados a partir de la evaluación subjetiva de pacientes que se hayan sometido a una intervención quirúrgica de la mama: BREAST-Q questionnaire, Breast Reconstruction Satisfaction questionnaire (BRECON-31), el Breast-Related Symptoms Questionnaire (BRSQ), Body Image after Breast Cancer (BIBC), etc.

Los factores que más se han investigado para tratar de establecer el grado de satisfacción subjetiva de las mujeres tras la BPM son:

- Grado de satisfacción general de la paciente con la cirugía.
- Arrepentimiento.
- Bienestar sexual.
- Autopercepción de la imagen corporal.
- Reducción de la ansiedad respecto a la previa a la cirugía.
- Sensibilidad del pezón.

En la mayoría de revisiones sistemáticas que se han realizado sobre este tema se ha observado que, en términos generales, la mayoría de las pacientes que se someten a esta intervención declaran altos niveles de satisfacción con su decisión a posteriori (49, 46, 47, 48palme), así como con los resultados de la cirugía, declarando una buena calidad de vida tras la cirugía, con un elevado bienestar psicosocial e imagen corporal.

Así, declaran estar satisfechas o extremadamente satisfechas con la cirugía un 60-100%. Más concretamente dentro de las pacientes sometidas a BPM, en la revisión realizada por Shantanu con 22 estudios, concluyeron que la satisfacción de mujeres era del 84% de pacientes. (50). Sin embargo, pese a que en términos generales las mujeres están contentas con la cirugía, si se analizan por separado los diversos aspectos relacionados con la satisfacción, se encuentran respuestas contradictorias, lo que resalta naturaleza multifacética de la satisfacción.

Un 15-20% de pacientes que manifestó estar insatisfecha. En la mayoría de casos en que las mujeres estaban insatisfechas, asociaban complicaciones postoperatorias, por lo que las complicaciones postquirúrgicas es un elemento determinante en la satisfacción (51). Sin embargo, a pesar de la insatisfacción de cierta proporción de pacientes, menos de un 5% indicó arrepentirse de haberse sometido a la cirugía (50, 52). Por lo tanto, la mayoría de pacientes están satisfechas con la decisión y la cirugía, y las que tienen ciertos motivos de insatisfacción, aun así no se arrepienten de la decisión tomada. Este dato lo

sustenta que el 67-100% volvería a someterse a la cirugía, o la recomendaría a otra mujer (50).

El 66% de las pacientes informaron efectos favorables en su imagen corporal después de BPM. Si bien algunas mujeres informan que notan sus senos con aspecto diferente o los sienten antinaturales (más duros, fríos), otras relatan que la cirugía ha mejorado el aspecto de sus pechos, en cuanto a forma, simetría o tamaño. Se declaran satisfechas con la apariencia del pezón un 66-88% de mujeres. No se observaron cambios significativos en la imagen corporal a lo largo del tiempo tras la cirugía.

La satisfacción con la imagen corporal no ha aumentado en los últimos años, lo que cuadra con las expectativas crecientes de los pacientes sobre los resultados estéticos, dadas las mejoras constantes en los procedimientos quirúrgicos, y la manera en que los resultados se comparten y se comparan cada vez más en línea.

En cuanto al bienestar sexual, el 62% de las pacientes informaron resultados favorables. Además, en general, la mayoría de las pacientes presentan una alta satisfacción sexual y no sufren incomodidad sexual (50).

El dominio de calidad de vida más afectado negativamente es sin duda la función somatosensorial de la mama y el pezón tras la BPM y reconstrucción. Tan solo el 10-40% de las mujeres valoran la sensibilidad del pezón como buena o excelente (53), y el resto relatan un grado variable de pérdida de sensibilidad y malestar en los senos reconstruidos. Este es uno de los motivos que puede afectar al bienestar sexual.

En general, las mujeres experimentan una reducción significativa de la ansiedad psicológica asociada al miedo de padecer cáncer a los 6 y 18 meses después de la cirugía, en comparación con el valor inicial de ansiedad ( $p < 0'05$ ) (50).

En cuanto a las diferencias respecto a la técnica quirúrgica, por el momento los resultados obtenidos son que la percepción de la imagen corporal no difiere significativamente en función de si se ha hecho NSM o SSM. Sí que se han observado diferencias en algunos estudios, pero se cree que son debidas a que los resultados varían mucho en función de la medida de satisfacción que se explore. (51) Sí que hay diferencia en cuanto a la sensibilidad residual de la mama, que aunque en ambos casos es baja, los resultados son peores en la NSM.

En los estudios de revisión también se han identificado una serie de factores que parecen ser predictores de satisfacción de las mujeres tras la BPM. Es decir, son factores que están presentes previamente a la cirugía y que pueden influir positiva o negativamente en los resultados en cuanto a satisfacción con la intervención. (51) Son los siguientes:

- Iniciativa para plantear la BPM: por parte del facultativo vs. por parte de la propia paciente. (54) Se ha visto que es más más probable que las mujeres

- acaben lamentando su decisión de someterse a la BPM si el proceso de decisión fue promovido por el médico (55), en vez de por la propia paciente.
- Participación de la paciente en la toma de decisiones sobre el tratamiento: activa o pasiva. En general, están más satisfechas las pacientes que consideran que tuvieron una participación más activa en la toma de decisiones.
  - Grado de información de la paciente acerca de la intervención, previa a ella: la percepción de insuficiente información recibida previa a la cirugía (en cuanto a completa y adecuada) se asocia a insatisfacción con los resultados. Es esencial una información adecuada y completa de las pacientes previa a la toma de decisión de la cirugía, ya que esta operación conlleva importantes componentes, sobre todo a nivel de estética, ya que son mujeres sanas, por lo que todos los inconvenientes que se asocian a la cirugía son muy tenidos en cuenta. Un asesoramiento apropiado de las pacientes con respecto a las implicaciones de la reconstrucción tras la mastectomía profiláctica implica información veraz acerca de la repercusión de la cirugía en la calidad de vida y sus resultados estéticos. También es importante advertir acerca de la seguridad oncológica, ya que no es del 100%. La consulta psicológica antes y después de la cirugía parece útil para preparar a las mujeres para el BPM y ayudarlas a manejar emocionalmente los resultados. Muchas mujeres sobreestiman su riesgo de desarrollar cáncer de mama y particularmente las mujeres jóvenes reportan niveles muy altos de percepción de riesgo.
  - Reconstrucción de la mama: si/no.
  - Salud física preoperatoria: medida con la escala SF-36.
  - Vulnerabilidad: medida con la Escala de Imagen Corporal.
  - Condiciones psicológicas de la paciente previas a la cirugía: no estar en condiciones psicológicas de tolerar la cirugía es un predictor de insatisfacción. Algunas pacientes pueden beneficiarse del asesoramiento psicosocial preoperatorio.
  - Ansiedad preoperatoria: medida con el Índice de Gravedad Global de BSI.
  - Índice de masa corporal: bajo se asocia a satisfacción, y alto a insatisfacción.
  - Volumen de las mamas: un volumen elevado se asocia a insatisfacción (51).

Es importante conocer que factores influyen negativamente en los resultados, ya que algunos son modificables: información correcta de la paciente, buen asesoramiento acerca de qué esperar, etc. Y aquellos que no son modificables pueden ser tenidos en cuenta a la hora de aconsejar o no la cirugía a la paciente.

Uno de los factores que se ha planteado que podría afectar negativamente al grado de satisfacción de estas pacientes es la no realización de reconstrucción de las mamas tras la cirugía. Sin embargo, en la mayoría de estudios realizados se ha visto que los resultados en cuanto a satisfacción tras BPM son bastante equiparables entre mujeres que se sometieron a reconstrucción tras la cirugía y

aquellas que rechazaron la reconstrucción. Incluso en algunos aspectos se ha detectado mayor satisfacción en las mujeres que no tuvieron reconstrucción de las mamas. Así por ejemplo, Frost et al. (54) informó que el 69% de los pacientes con reconstrucción postmastectomía estaban satisfechas (n=534), frente al 100% de las mujeres sin reconstrucción (n=19). Este dato concuerda con los hallazgos obtenidos en las pacientes sometidas a mastectomía profiláctica contralateral sin reconstrucción, que también califican su satisfacción como mayor que las que si se reconstruyeron la mama (56). Sin embargo, en los estudios con mujeres sometidas a mastectomía como tratamiento de cáncer, presentaban mayor satisfacción aquellas mujeres que si se habían hecho reconstrucción, debido a que esta se asociaba a una mayor satisfacción estética y menos deterioro de la imagen corporal y de la sexualidad (57).

Se han elaborado diversas hipótesis para tratar de explicar este sorprendente hallazgo: que no eligieran reconstrucción porque les dieran menos importancia a sus senos o su imagen corporal, que no experimentan las complicaciones y preocupaciones asociadas a la reconstrucción (como por ejemplo la pérdida de los implantes); o bien que las mujeres que escogieron reconstrucción quizás tenían unas expectativas más altas y por lo tanto más difíciles de cumplir. Además, hay que tener en cuenta que los datos que se tienen hasta el momento tampoco son muy representativos, ya que en la mayoría de estudios realizados hasta la fecha el número de mujeres que no se sometieron a reconstrucción era muy pequeño (de 11 a 38 pacientes).

## **6. MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA**

### **6.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Tras haber efectuado una revisión bibliográfica de la información publicada hasta el momento más representativa acerca de mastectomía profiláctica bilateral, se procede a comparar las conclusiones observadas en esos estudios con los resultados obtenidos en las mujeres operadas de esta misma intervención en el Hospital Clínico Lozano Blesa. El objetivo es analizar los resultados obtenidos en el hospital zaragozano para poder compararlos con los publicados a nivel global y ver si hay concordancia, o bien si existe alguna diferencia significativa, así como analizar posibles causas de las diferencias observadas.

Los principales aspectos analizados son:

- Complicaciones postoperatorias observadas, y posible relación con tipo de cirugía, características de la paciente, etc.
- identificación de potenciales factores de riesgo para complicaciones.
- Hallazgos malignos en piezas de mastectomía.
- Incidencia de cáncer tras mastectomía profiláctica bilateral: cálculo de reducción de incidencia de cáncer con respecto a la esperada si no se hubiera realizado la mastectomía profiláctica.
- Supervivencia post-mastectomía profiláctica bilateral.

El segundo objetivo del estudio es identificar aquellas limitaciones de la información recogida en la base de datos, con el objetivo de poder indicar que modificaciones y mejoras se podrían hacer, de modo que en el futuro los datos registrados de las pacientes permitan realizar un estudio más completo y optimizar la metodología y los resultados obtenidos en estudios posteriores. De este modo, en el futuro se podría realizar con esos datos un ensayo con considerable evidencia científica.

### **6.2. MATERIAL Y MÉTODOS**

Con el fin de recabar la información necesaria para la realización de este estudio, los datos han sido recogidos de la base de datos de la Unidad de Cirugía de la Mama, que forma parte del servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se han recopilado los datos de todas las mujeres operadas desde Enero de 2000 a Diciembre de 2016 (la primera cirugía de este tipo data del 15 de febrero de 2000, y la última del 27 de mayo de 2016). No ha sido necesario el acceso a las historias clínicas de las pacientes para recabar la información perdida debido a que toda la información que se ha empleado para realizar el estudio formaba parte de la base de datos citada.

En el estudio se han incluido a todas aquellas pacientes que cumplían los criterios de inclusión que se exponen a continuación, además de no poseer ningún criterio considerado de exclusión.

Criterios de inclusión de las pacientes en el estudio:

- Sexo femenino.
- Pacientes intervenidas de mastectomía profiláctica bilateral desde Enero de 2000 a Diciembre de 2016.
- No diagnóstico previo de cáncer de mama.
- Realización de screening previo para descartar cáncer de mama, de resultado negativo, siguiendo el protocolo de cribado propio del hospital.

Los criterios de exclusión fueron:

- Varones.
- Diagnóstico actual de cáncer de mama.
- Antecedente personal de cáncer de mama.

Las indicaciones para la cirugía fueron:

- Mutación BRCA1
- Mutación BRCA2
- Historia familiar de cáncer de mama de primer grado.
- Dificil seguimiento de las mamas con las pruebas de imagen disponibles (por gran modularidad, mamas muy fibrosas).
- Mastopatía fibroquística
- Lesiones histopatológicas premaligna: hiperplasia ductal atípica.
- Mastodinia intensa.
- Galactoforesis.
- Cancerofobia.
- Decisión de la paciente.

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo retrospectivo.

Las variables a estudio se han clasificado en los siguientes grupos según su naturaleza:

- Características sociodemográficas: edad en el momento de la intervención, paridad, menarquia, edad en la primera gestación, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, cirugía de la mama previa.
- Factores de riesgo para padecer cáncer de mama: antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama, antecedentes familiares de segundo grado de cáncer de mama, mutación BRCA1, mutación BRCA2.
- Características anatómo-patológicas: hallazgo de lesión maligna en pieza de mastectomía.
- Tratamiento quirúrgico: técnica quirúrgica, complicaciones derivadas, reconstrucción, mortalidad, complicaciones.

→ Análisis estadístico:

Se ha realizado una descripción de todas las variables analizadas. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se han descrito mediante la media y la desviación estándar, mientras que las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se han descrito mediante la mediana y el recorrido intercuartílico. Las variables cualitativas se han descrito mediante porcentajes.

Para el análisis estadístico se utilizó el IBM SPSS Statistic ®.

El estudio fue realizado con las pautas de la declaración de Helsinki de 1964.

### 6.3. RESULTADOS

Desde Enero de 2014 a Diciembre de 2016 han sido intervenidas de mastectomía profiláctica bilateral un total de 53 pacientes que cumplían criterios de inclusión y no poseían ningún criterio de exclusión, además de tener alguna de las indicaciones para la cirugía citadas.

El perfil de las pacientes se corresponde con una edad media de 41'8 años, teniendo la paciente de menor edad 20 años, y 67 la de mayor edad.

A continuación se relatan las características sociodemográficas de las pacientes:

CARACTERÍSTICA SOCIODEMOGRÁFICA	PORCENTAJE/MEDIA
HTA	SI: 3 pacientes (5'66%) NO: 50 pacientes (94'3%)
Tabaquismo	SI: 11 pacientes (20'75%) NO: 42 pacientes (79'2%)
Obesidad	SI: 1 paciente (1'88%) NO: 52 pacientes (98'1%)
Diabetes mellitus	SI: ningún paciente (0%) NO: 53 pacientes (100%)
Paridad	Nulípara: 25 pacientes (47%) Múltipara: 28 pacientes (52%)
Menarquia	Edad media: 12'78 ±5 años
Edad con la primera gestación	Edad media: 26'2 ±11 años

En los resultados destaca un porcentaje similar de múltiparas y nulíparas, en parte relacionado con la variabilidad de edad de las mujeres en el momento de la intervención (desde 20 años de la más joven hasta 67 años de la mayor edad). En cuanto a comorbilidad, son en su inmensa mayoría mujeres sanas, algo predecible teniendo en cuenta la edad media de 41 años. Únicamente destaca el tabaquismo como hábito tóxico, siendo fumadoras activas el 20'75% de mujeres.

En la siguiente tabla se recogen los factores de riesgo que presentan las mujeres y que les otorgaba un riesgo elevado de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, motivo por el cual se plantea la cirugía profiláctica:

<b>FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Antecedentes familiares de 1er grado de cáncer de mama	SI: 29 pacientes (54'7%) NO: 24 pacientes (45'3%)
Antecedentes familiares de cáncer de mama de 2º grado	SI: 16 pacientes (30'2%) NO: 37 pacientes (69'8%)
Portadora de mutación en BRCA1	SI: 4 pacientes (7'54%) NO: 49 pacientes (92'45%)
Portadora de mutación en BRCA2	SI: 15 pacientes (28'3%) NO: 38 pacientes (71'7%)
Difícil seguimiento con pruebas de imagen por presencia de microcalcificaciones, papilomatosis.	SI: 4 pacientes (7'54%) NO: 49 pacientes (93'45%)

Respecto a antecedentes familiares de cáncer de mama, el 54'7% de mujeres refería antecedentes de primer grado de cáncer de mama, y el 30'2% refería antecedentes familiares de segundo grado de cáncer de mama. En cuanto a la detección de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, el 7'54% de mujeres era portadora de mutación BRCA1, siendo más alto el porcentaje de mujeres portadoras de mutación de BRCA2 con un 28% de afectación.

Además de los motivos de indicación de cirugía profiláctica bilateral propuestos por la Sociedad de Oncología Quirúrgica en su declaración de 2007 (predisposición hereditaria, fuertes antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ovario, factor de riesgo histológico y vigilancia difícil) y por la guía de reducción del riesgo de cáncer de mama del National Comprehensive Cancer Network (añade la irradiación torácica a dosis terapéuticas), algunas de las mujeres operadas presentaban otra serie de motivos de indicación de la cirugía profiláctica:

- Cáncerofobia: 1 paciente.
- Mastodinia: 2 pacientes.
- Hiperplasia ductal atípica: 2 pacientes
- Mastopatía fibroquística: 10 pacientes
- Nódulo con biopsia sin signos de malignidad: 2 pacientes.

Estos motivos no están considerados actualmente como determinantes de un riesgo alto de padecer cáncer de mama. Por lo tanto, no todas las mujeres incluidas en el estudio presentaban alto riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, ya que algunas no cumplían criterios.

No se han recopilado datos sobre el tamaño de las mamas de las pacientes.

Ninguna de las mujeres había sido operada previamente por un cáncer de mama, ya que este es un criterio de exclusión tanto para el tipo de mastectomía como para el estudio. Sí que algunas mujeres habían sido operadas previamente de la mama,

pero ninguna intervención estuvo relacionada con el cáncer de mama. Los motivos de la cirugía fueron variados: reducción de tamaño mamario, aumento de tamaño mamario, extirpación de fibroadenomas, etc.

<b>Cirugía de la mama previa</b> - SI 18'86% (10 pacientes) - NO 81'1% (43 pacientes)	<b>Cirugía de mama unilateral</b> - SI 13'2% (7 mujeres) - NO 86'79% (46 mujeres)
	<b>Cirugía de mama bilateral</b> - SI 5'66% (3 mujeres) - NO 94'3% (50 mujeres)

Ninguna mujer recibió radioterapia de la mama ni previa a la cirugía ni posterior. Tampoco recibió ninguna quimioterapia, ni anterior ni posteriormente a la cirugía, ni ningún otro tratamiento profiláctico adyuvante.

Todas las mujeres se operaron mediante la técnica de mastectomía denominada mastectomía preservadora del complejo areola-pezón (NSM). El tipo de abordaje varió, empleándose las técnicas quirúrgicas siguientes:

- Mastectomía subcutánea: 27 pacientes (51%)
- Mastectomía tipo SPIRA: 17 pacientes (32%)
- Mastectomía por incisión WISE corto: 7 pacientes (13'2%)
- Mastectomía por incisión radial externa: 1 paciente (1'88%)
- Mastectomía tipo Round block: 1 paciente (1'88%)

La mastectomía más realizada fue la mastectomía subcutánea, efectuándose en el 51% de pacientes, seguida de la mastectomía tipo SPIRA en el 32% de pacientes.

En ninguna mujer se efectuó linfadenectomía, debido al carácter profiláctico (y no curativo) de la cirugía. Sin embargo, sí se efectuó en biopsia del ganglio centinela en 2 pacientes (3'77%). En ambos casos, la biopsia fue negativa para tumor.

En todas las mujeres se extrajo la pieza de mastectomía para analizarla histopatológicamente y poder detectar la posible presencia de una lesión maligna oculta o bien una lesión premaligna, que no se hubiera identificado con las técnicas de cribado por imagen efectuadas previo a la mastectomía profiláctica. Los resultados se describen en la siguiente tabla:

HALLAZGO HISTOPATOLÓGICO	PORCENTAJE
Hiperplasia atípica	SI: 10 pacientes (18'9%) NO: 43 pacientes (81'1%)
Carcinoma lobulillar in situ	SI: 5 pacientes (9'4%) NO: 48 pacientes (90'6%)
Hiperplasia ductal in situ	SI: 3 pacientes (5'7%) NO: 50 pacientes 94'3%)

En 18 pacientes (34%) se encontraron lesiones premalignas de cáncer de mama, siendo el hallazgo más frecuente la hiperplasia atípica (18'9%), seguido del carcinoma lobulillar in situ (9'4%) y la hiperplasia ductal in situ (5'7%). No se

encontró hiperplasia plana, hiperplasia infiltrante, carcinoma ductal in situ ni carcinoma infiltrante de mama (todas ellas lesiones malignas) en ninguna paciente, no siendo necesario por tanto realizar linfadenectomía posterior ni adyuvancia en ninguna de ellas.

Todas las mujeres optaron por la reconstrucción de la mama, y en todas ellas la reconstrucción se realizó de manera inmediata, en el mismo acto quirúrgico de la mastectomía profiláctica bilateral. Además, en todas las mujeres se realizó reconstrucción con prótesis mamaria, no escogiendo ninguna la reconstrucción con injerto de tejido autólogo.

En cuanto a complicaciones en general, el 22'6% de pacientes presentó algún tipo de complicación postquirúrgica (12 pacientes) a lo largo de todo el seguimiento realizado, mientras que el 77'3% no presentaron ninguna complicación de las recogidas (41 pacientes).

COMPLICACIONES	PORCENTAJE
Necrosis cutánea	SI: 8 pacientes (15%) NO: 45 pacientes (84'9%)
Hematoma	SI: 4 pacientes (7'5%) NO: 49 pacientes (92'45%)
Infección de la herida quirúrgica	SI: 1 (1'88%) NO: 52 (98'1%)
Seroma	SI: 1 (1'88%) NO: 52 (98'1%)
Linfedema	SI: ninguna paciente (0%) NO: 53 pacientes (100%)

La complicación más frecuente fue la necrosis cutánea en grado variable, afectando al 15% de mujeres. La segunda complicación en frecuencia fue la aparición de hematoma, que afectó al 7'5% de pacientes.

Ninguna mujer experimentó linfedema durante el seguimiento realizado. Tampoco hubo ninguna mujer que presentara complicaciones sistémicas o complicaciones derivadas de la anestesia.

Complicaciones que requirieron <b>reintervención temprana</b> ( $\leq 30$ días post-BPM)	SI: 3 pacientes (5'6%) NO: 50 pacientes (94'3%)
Complicaciones que requirieron <b>reintervención tardía</b> ( $> 30$ días post-BPM)	SI: 17 pacientes (32%) NO: 36 pacientes (68%)

De las complicaciones aparecidas, 3 requirieron reintervención quirúrgica temprana para corregirla, lo que supuso una reintervención temprana en el 5'6% de mujeres: dos de ellas debido a hematoma y la otra por necrosis de la piel.

Requirieron reintervención quirúrgica tardía para corregir alguna complicación el 32% de pacientes (17 pacientes). De ellas, dos ya habían tenido que ser reintervenidas de manera temprana: una es intervenida temprana mente por hematoma y tardíamente por retracción capsular bilateral, mientras que la otra es intervenida tempranamente por necrosis del colgajo epigástrico y tardíamente por dehiscencia de la sutura del colgajo epigástrico. Dentro de las pacientes que requirieron reintervención tardía, las causas fueron:

- Rotura de la prótesis: 4 pacientes
- Extrusión de la prótesis: 3 pacientes
- Contractura capsular: 3 pacientes (5'66%)
- Status: 3 pacientes
- Dehiscencia de la sutura del colgajo: 1 paciente
- Absceso: 1 paciente
- Necrosis complejo areola-pezones: 1 paciente
- Asimetría mamaria: 1 paciente

Tras la cirugía, pacientes y cirujanos valoraron subjetivamente el resultado estético de la cirugía, y en 11 casos se valoró como mal resultado estético.

Fue necesario retirar la prótesis en 15 pacientes (28'3%). Los motivos de la retirada de la prótesis se describen a continuación:

- Rotura de la prótesis: 7 pacientes.
- Extrusión: 3 pacientes.
- Status: 2 pacientes
- Necrosis cutánea: 1 paciente.
- Contractura capsular: 2.

En todos los casos que fue necesario retirar las prótesis se cambiaron por prótesis nuevas, excepto en dos pacientes, en las que se realizó injerto con colgajo autólogo: uno con TRAM y el otro con colgajo epigástrico.

Ninguna mujer falleció a lo largo de todo el seguimiento realizado.

## **6.4 DISCUSIÓN**

El seguimiento medio de las pacientes ha sido de 7'7 años, por lo que se pueden sacar conclusiones fiables sobre todo en cuanto a complicaciones postoperatorias. Sin embargo, en cuanto a los resultados de incidencia de cáncer, el periodo de seguimiento puede ser escaso, y que haya pacientes que desarrollarán cáncer de mama posteriormente pero que el hecho no quede reflejado en este estudio. En este estudio, en efecto, ninguna mujer desarrollo cáncer de mama durante el seguimiento, aunque no se puede saber con seguridad si es debido al efecto de la cirugía o a que no se ha dado tiempo a la aparición de cáncer.

El mayor porcentaje de pacientes presentaban factores que les conferían un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida (mutación BRCA1, mutación BRCA2, etc.) y presentaban indicación de plantear mastectomía profiláctica. Sin embargo, existe un considerable porcentaje de pacientes (20 pacientes, 37'7%) que no presentaban un elevado riesgo de padecer cáncer de mama, y en las que los motivos por los que se indicó la cirugía no están recogidos como indicaciones por la Sociedad de Oncología Quirúrgica y la National Comprehensive Cancer Network. Estos ejemplos son la cancerofobia, lesiones histológicas no premalignas (fibroadenomas), etc.

Por el momento está muy discutido si en estas pacientes el principal beneficio de la cirugía (reducción de ansiedad principalmente) compensa los efectos secundarios de esta, y por lo tanto si realmente se benefician de este tipo de cirugía. Además, su inclusión puede falsear los datos a largo plazo en cuanto a incidencia de cáncer de mama postmastetcomía profiláctica.

Se encontraron lesiones premalignas o atipias en el 34% de pacientes. Sin embargo, en ninguna paciente se detectó una lesión maligna (cáncer invasor, carcinoma ductal in situ), siendo la incidencia de lesión maligna menor que en otros estudios (1'4% en Heemskerk-Gerritsen et al (23), 4'8% en Kaas et al)(24), aunque en general es baja. En los estudios con incidencias más altas se ha solido relacionar con un protocolo de cribado con pruebas de imagen previo a la cirugía insuficiente o inadecuada. Por eso, parece que dicho protocolo en el Hospital Clínico es adecuado, porque permite diagnosticar a la mayoría de pacientes previo a realizar BPM.

El porcentaje de complicaciones obtenido ha sido del 22'6%, considerablemente más bajo que los detectados en otros estudios, que suelen rondar el 50-60% (64% en Barton) (35). La explicación más probable para este hecho es que, en el estudio, se han considerado como complicaciones muy pocos sucesos, excluyendo complicaciones que en los otros estudios si se han considerado, como el dolor. Además, por ejemplo el dolor, en los estudios en que se considerado, suele ser la complicación más frecuente. Tampoco hay mujeres con antecedentes de RT de la mama, o que se hayan reconstruido con colgajo autólogo excepto una, y ambos se asocian a mayor tasa de complicaciones. Por lo tanto, no se puede saber si la diferencia es significativa. Esta es una gran limitación del estudio, ya que no permite obtener resultados concluyentes respecto a la tasa general de complicaciones.

En este estudio la complicación más frecuente es la necrosis cutánea, con una incidencia del 15%, seguida del hematoma (7'5%). La infección de la herida quirúrgica tuvo una incidencia tan solo del 1'88%, y también la proporción de seroma fue de 1'88%.

La tasa de hematoma es similar a otros estudios (8% en Barton)(35). Sin embargo, la incidencia de necrosis cutánea es bastante menor (15% respecto al 30% del

estudio de Barton) (35). Una posible explicación es la ausencia de comorbilidad importante en las pacientes, que conlleva la ausencia de factores de riesgo para necrosis cutánea. Llama especialmente la atención la diferencia de incidencia de la infección de la herida quirúrgica, ya que en general suele rondar el 17%.

Al ser una muestra relativamente pequeña, es probable que algunas complicaciones no hayan aparecido representadas por este motivo, sobre todo aquellas complicaciones con una incidencia generalmente baja: linfedema, complicaciones sistémicas, etc. Pero hay que tener en cuenta que aunque no se hayan producido en estas pacientes, son potenciales complicaciones de la cirugía, como muestras estudios con muestras más grandes. Así, en el estudio de Barton et al (35), el porcentaje de linfedema fue del 37%, y aparecieron complicaciones sistémicas en el 12% de paciente.

El porcentaje de complicaciones tempranas ha sido de 56%, mientras que el porcentaje de complicaciones tardías que han requerido reintervención ha sido del 32%. Esto se contradice con lo encontrado en otros estudios, donde las complicaciones más frecuentes son las tempranas. Es probable que se deba a que no se han tenido en cuenta complicaciones que suelen ser tempranas, como el dolor. Sin duda el dolor es una complicación que debe incluirse en estudios posteriores.

La tasa de reintervención imprevista es del 32%, siendo bastante más baja que en otros estudios, donde se han descrito tasas del 52%-82%.

Como todas las mujeres del estudio se sometieron a reconstrucción de la mama en el mismo acto quirúrgico de la mastectomía profiláctica, no se pueden comparar los resultados en cuanto a complicaciones con las derivadas de la reconstrucción en un segundo tiempo. Además, como todas las mujeres optaron por reconstrucción, se puede comparar la diferencia de incidencia entre mujeres con reconstrucción y mujeres sin reconstrucción.

Como únicamente una paciente se sometió a reconstrucción con injerto autólogo (colgajo epigástrico), los resultados obtenidos no son representativos. Como esa única paciente presentó complicaciones que además requirieron reintervención, se concluye que el 100% han requerido reintervención y han presentado fallo del colgajo, lo cual evidentemente sobreestima el fracaso de esta técnica. Tampoco se puede comparar con los resultados de reconstruir con prótesis, debido a la desigualdad entre ambos grupos (1 paciente respecto a 52 pacientes).

Por el contrario sí que se pueden sacar conclusiones respecto a la reconstrucción con prótesis. La incidencia de contractura capsular es más baja que en otros estudios (566% versus 139% del estudio sueco). Hay varios datos que apuntan a unos mejores resultados sobre todo respecto a la reconstrucción que en otros estudios. Es posible que se deba a una mayor experiencia de los cirujanos, o al empleo de técnicas quirúrgicas más novedosas. Sin embargo, la pérdida de la

prótesis que requirió su retirada y recambio es más alta que en otros estudios, siendo del 28'3%, frente al 10% en el estudio sueco.

De los factores de riesgo que hasta el momento se han identificado para presentar complicaciones postquirúrgicas, en esta serie de pacientes únicamente se ha registrado el tabaquismo activo y la obesidad. Se ha visto que el 36'6% de las fumadoras sufrieron necrosis de la piel, respecto al 9'52% de las no fumadoras que sufrieron necrosis de la piel, siendo una diferencia importante y concordando con los datos obtenidos en otros estudios, aunque en ambos casos los porcentajes son más bajos que los obtenidos en otros estudios (en el estudio Sueco), la relación es del 16% en no fumadoras y del 68% en fumadoras).

También se ha registrado la presencia de obesidad, pero al haber únicamente una paciente con criterios de obesidad los resultados obtenidos no son muy representativos. Aun así la paciente obesa no ha presentado infección de la herida quirúrgica ni retirada de la prótesis, las dos complicaciones con las que se ha relacionado la obesidad en otros estudios.

En estudios futuros sería interesante recopilar información sobre los factores de riesgo descritos hasta el momento para padecer complicaciones: tamaño del tamaño de los senos, etc. para así poder comparar los resultados que se obtengan con otros estudios publicados. Así mismo, si se recopila información sobre otros posibles factores de riesgo se pueden hacer estimaciones para ver su existe relación, y son por tanto factores de riesgo, o factores protectores, o tienen influencia indiferente.

Existen diversas limitaciones en la base de datos, que dificultan comprara los resultados con otros estudios publicados, así como elaborar conclusiones estadísticamente significativas. Las principales limitaciones que se deben tener en cuenta para eliminarlas en la recogida de datos futura se describen a continuación:

- Mayor tamaño de la muestra: el auge que se prevé que probablemente sufrirán este tipo de tratamientos profilácticos en los próximos años facilitará obtener muestra de tamaño más significativo. De este modo, se facilitará que aparezcan también las complicaciones menos frecuentes, y en general los resultados tendrán más significación estadística.
- Indicaciones de la cirugía: indicar esta cirugía únicamente a aquellas pacientes que cumplan alguna de las indicaciones establecidas por la Sociedad de Oncología Quirúrgica y la National Comprehensive Cancer Network, pues son aquellas indicaciones para las que se considera que la cirugía presenta beneficios sustanciales. Por lo tanto, no se debería incluir a mujeres sin alto-moderado riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- Elaborar un estudio multicéntrico, donde las pacientes sean intervenidas en diferentes centros sanitarios y por lo tanto sean más representativas de la realidad de la población general, ya que en el estudio del Hospital Clínico únicamente se incluyen pacientes operadas en ese hospital.

- Registrar el dolor como complicación postoperatoria.
- Registrar todo tipo de signo o síntoma postoperatorio que aparezca, ya que podría haber clínica que sea una complicación postoperatoria y que al no haberla registrado, sea imposible demostrar una relación de causalidad.
- Incluir también complicaciones relacionadas con la salud mental, ya que la salud no es únicamente una cuestión física, sino también mental.
- Introducir instrumentos de medida de la satisfacción de las pacientes con los resultados de la cirugía. Debe ser instrumentos de medida específicos para este tipo de cirugía, y validados, de modo que se puedan comparar los resultados con los de otros estudios que hayan empleado ese mismo método.
- Sería óptimo que se incluyeran en el estudio pacientes que no se sometieran a reconstrucción y mujeres que si se reconstruyeran las mamas, mujeres que se reconstruyeran las mamas con prótesis y mujeres que se las reconstruyeran con injerto de tejido autólogo, así como mujeres con reconstrucción en un primer tiempo y mujeres con reconstrucción en un segundo tiempo. Sin embargo, es evidente que siempre se debe indicar a cada paciente lo más beneficioso para su caso concreto, independientemente de que eso dificulte que haya mayor variedad de técnica quirúrgica.
- Realizar apoyo psicológico a las paciente previo a la cirugía y a la toma de decisiones, de modo que estén más preparadas para el proceso al que se van a enfrentar y a sus potenciales inconvenientes, y así se optimicen los resultados en cuanto a satisfacción de las pacientes.

## 6.5 CONCLUSIONES

La mastectomía profiláctica bilateral es una técnica reductora del riesgo de padecer cáncer de mama cuya demanda se está incrementando mucho en los últimos años, debido principalmente a su difusión en los medios de comunicación y a la creciente cancerofobia en la población. Por eso, es esencial establecer un adecuado protocolo de indicación de la cirugía y procedimiento, así como un protocolo en la recogida de datos de las pacientes intervenidas, de modo que los datos obtenidos sean de calidad suficiente como para poder elaborar con ellos estudios con alto grado de evidencia científica.

La mastectomía profiláctica bilateral es la técnica preventiva de cáncer de mama más efectiva, reduciendo la incidencia de cáncer de mama en un 95% y aumentando la supervivencia de estas pacientes. Es una técnica segura, aunque las complicaciones postquirúrgicas y reintervenciones no previstas son frecuentes.

Es esencial informar adecuadamente a las pacientes de las ventajas, pero también de las posibles complicaciones e inconvenientes derivados de la cirugía, de modo que se tome una decisión meditada y así se minimice la insatisfacción de las

pacientes postcirugía. La satisfacción de las pacientes es fundamental y se ve muy influenciada por el resultado estético y por la aparición de complicaciones, y por lo tanto son dos cuestiones en las que se debe investigar para mejorarlas.

Se debe indicar la mastectomía profiláctica bilateral únicamente en aquellas mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, de acuerdo con las indicaciones propuestas por la Sociedad de Oncología Quirúrgica y la National Comprehensive Cancer Network.

La recogida de datos de las pacientes intervenidas de BPM debe ser concienzuda, prestando especial atención a los posibles factores de riesgo que presenten las pacientes para el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas, así como a la aparición de complicaciones postquirúrgicas en sí. De este modo, se podrán extraer a posteriori conclusiones estadísticamente significativas que contribuyan a la sociedad médica a conocer el potencial de esta cirugía.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1)** SEOM -Sociedad Española de Oncología Médica. (2016) Las cifras del cáncer en España 2016. [Internet], enero 2016[consultado 27 Feb 2016].
- (2)** Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 5(11): 1329–1333.
- (3)** Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks 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. *American Journal of Human Genetics*. 2003; 72(5): 1117–1130.
- (4)** Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016; 53(7):465-71.
- (5)** Satagopan JM, Offit K, Foulkes W et al. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):467-73.
- (6)** Goodman A. BRCA1/2 genetic testing found cost-effective in current era. *Am J Manag Care*. 2012; 18:SP133.
- (7)** PhD Y, Arellano AR, Lance BS et al. A Multigene Test Could Cost-Effectively Help Extend Life Expectancy for Women at Risk of Hereditary Breast Cancer. *Value in Health*. 2017; 20(4): 547-555.
- (8)** National Cancer Institute. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®) Health Professional Version [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [consulta 21 abril 2005]. Disponible en: [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-andovarian/healthprofessional/allpages/#Section\\_575](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-andovarian/healthprofessional/allpages/#Section_575).
- (9)** Petrucelli N, Daly M, Culver J et al. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast/Ovarian Cancer. *Medical Genetics Information Resource*. 2005. SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- (10)** Phi XA, Houssami N, Obdeijn IM et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age  $\geq$  50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):349-56.
- (11)** Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371-88.
- (12)** Cauley JA, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 65:125-34.
- (13)** González M, Larraín D, Figueroa M. ¿Se justifica la ooforectomía, como medida profiláctica en la disminución del riesgo de cáncer de ovario y de mama, en las pacientes portadoras de mutaciones en los genes brca1 o brca2?. *Rev chil obstet ginecol*. 2004;69(2):100-106

- (14)** Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A et al. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, 2007. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2425–7.
- (15)** National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Risk Reduction, in *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* 2012.
- (16)** Newman LA. Risk-reducing mastectomy: Who is a candidate and what are the outcomes? *Current Breast Cancer Reports.* 2013; 5(2): 73-85.
- (17)** Hieken TJ, Boolbol SK, Dietz JR. Nipple-Sparing Mastectomy: Indications, Contraindications, Risks, Benefits, and Techniques. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(10):3138-44.
- (18)** Krajewski AC, Boughey JC, Degnim AC et al. Expanded Indications and Improved Outcomes for Nipple-Sparing Mastectomy Over Time. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3317-23.
- (19)** Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:77–84.
- (20)** Domchek SM, Friebel TM, Singer CF et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Journal of the American Medical Association.* 2010; 304(9), 967–975.
- (21)** Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 22(6), 1055–1062.
- (22)** Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *New England Journal of Medicine.* 2010; 345(3), 159–164.
- (23)** Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 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.
- (24)** Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Ann Surg.* 2010;251(3):488–92.
- (25)** Arver B et al. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. *Ann Surg.* 2011;253:1147–54.
- (26)** Gerber B et al. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg.* 2009;249:461–8.
- (27)** Newman LA. Risk-Reducing Mastectomy: Who Is a Candidate and What Are the Outcomes? *Current Breast Cancer Reports.* 2013; 2 (5): 73-85.

- (28)** Gahm J et al. Patient satisfaction with aesthetic outcome after bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction with implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:332–8.
- (29)** Van Verschuer VMT, Maijers MC, Van Deurzen CHM et al. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surg.* 2015; 4(6): 467–475.
- (30)** Ramos Boyero M. La mastectomía ahorradora de piel como alternativa a la mastectomía estándar en el cáncer de mama. *Cir Esp.* 2008; 84:181-187.
- (31)** Kwong A, et al. Mastectomy: indications, types, and concurrent axillary lymph node management. *UpToDate*; 2016 [acceso 30 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/mastectomy-indications-types-and-concurrent-axillary-lymph-node-management>
- (32)** González AG, Rancati AO. Skin-sparing mastectomy. *Gland Surg.* 2015; 4(6): 541–553.
- (33)** van Verschuer VMT, van Deurzen CHM, Westenend PJ et al. Prophylactic Nipple-sparing Mastectomy Leaves More Terminal Duct Lobular Units In Situ as Compared With Skin-sparing Mastectomy. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2014; 38(5):706–712
- (34)** Arver B, Isaksson K, Atterhem H et al. Bilateral Prophylactic Mastectomy in Swedish Women at High Risk of Breast Cancer: A National Survey. *Annals of Surgery* Volume. 2011; 253(6): 1147-1154.
- (35)** Barton MB, West CN, Liu IL et al. Complications following bilateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005; 35:61–66.
- (36)** Headon HL, Kasem A, Mokbel K. The oncological safety of nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with a pooled analysis of 12,358 procedures. *Arch Plast Surg* 2016;43(4):32-38.
- (37)** Colwell AS, Tessler O, Lin AM, et al. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133:496–506.
- (38)** Pluvy I, Panouillères M, Garrido I, et al. Smoking and plastic surgery, part II. Clinical implications: a systematic review with meta-analysis. *Ann Chir Plast Esthet* 2015;60:e15-49.
- (39)** Gunnarsson GL, Borsen-Koch M, Wamberg P, et al. How to perform a NAC sparing mastectomy using an ADM and an implant. *Gland Surg.* 2014;3:252–257.
- (40)** Becker S, Saint-Cyr M, Wong C, et al. AlloDerm versus DermaMatrix in immediate expander-based breast reconstruction: a preliminary comparison of complication profiles and material compliance. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123:1-6; discussion 107-8.
- (41)** Zion SM, Slezak JM, Sellers TA et al. Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. *Cancer.* 2003; 98(10):2152 – 60.

- (42)** Chang DW, Reece GP, Wang B et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM fl ap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105: 2374 – 80.
- (43)** Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ et al. The free transverse rectus abdominis musculocutaneous fl ap for breast reconstruction: one center's experience with 211 consecutive cases. *Ann Plast Surg.* 1994; 32: 234 – 42.
- (44)** Holzgreve W, Beller FK. Surgical complications and follow-up evaluation of 163 patients with subcutaneous mastectomy. *Aesth Plast Surg* 1987; 11: 45 – 8.
- (45)** Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Verhoog LC, et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002 ; 28 : 627 – 32.
- (46)** Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret 2 years after surgery. *Breast.* 2010;19:462–9.
- (47)** Gopie JP, Mureau MA, Seynaeve C, et al. Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer. *Fam Cancer* 2013;12:479–487
- (48)** Isern AE, Tengrup I, Loman N et al. Aesthetic outcome, patient satisfaction, and health-related quality of life in women at high risk undergoing prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61:1177–1187.
- (49)** Razzaboni E, Tazzioli G, Andreotti A et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of developing breast cancer: issues and clinical implications. *Current Women's Health Reviews*, 2012, 8, 94-103
- (51)** Shantanu-N-Razdan MD, Patel BS, Jewell MLIS et al. Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: A systematic review of patient reported outcomes. *Qual Life Res.* 2016; 25(6): 1409–1421-
- (52)** Braude L, Kirsten L, Gilchrist J et al. A systematic review of women's satisfaction and regret following risk-reducing mastectomy. *Patient Educ Couns.* 2017;100(12):2182-2189.
- (53)** Geiger AM, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, et al. Quality of life after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:686–694.
- (54)** Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *Journal of the American Medical Association.* 2000;284(3); 319–324.
- (55)** D.K. Payne, C. Biggs, K.N. Tran, P.I. Borgen, M.J. Massie Women's regrets after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7:150-154.
- (56)** Frost MH, Slezak JM, N.V. Tran NV et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol.* 2005; 23:7849-7856.

**(57)** R. Jagsi, Y. Li, M. Morrow, N. Janz, A. Alderman, J. Graff, et al. Patient-reported quality of life and satisfaction with cosmetic outcomes after breast conservation and mastectomy with and without reconstruction: results of a survey of breast cancer survivors. *Ann. Surg.* 2015; 261: 1198-1206.