

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

Cáncer de mama hereditario por mutación patológica del gen
BRCA y terapias de reducción de riesgo

Autor:

Jaime Pérez-Crespo Gilabert

Director:

Dr. José Manuel Alarte Garví

Murcia, mayo de 2022

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

Cáncer de mama hereditario por mutación patogénica del gen
BRCA y terapias de reducción de riesgo

Autor:

Jaime Pérez-Crespo Gilabert

Director:

Dr. José Manuel Alarte Garví

Murcia, mayo de 2022

TRABAJO FIN DE GRADO



DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: PÉREZ-CRESPO GILABERT	Nombre: JAIME
DNI: 23314429L	Grado: MEDICINA
Facultad: CIENCIAS DE LA SALUD	
Título del trabajo: Cáncer de mama hereditario por mutación patogénica del gen BRCA y terapias de reducción de riesgo	

El Dr. José Manuel Alarte Garví, tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 9 de Mayo de 2022

Fdo.: José Manuel Alarte Garví

Agradecimientos

Gracias a mis padres por darme la oportunidad de cumplir mi sueño y acompañarme en este largo y bonito camino.

Gracias a mis hermanos por aconsejarme y cuidarme siempre.

Gracias a todos los españoles que hicieron de Polonia mi segunda casa, en especial Carol, Jorge, Paloma y Edu.

Gracias compañeros y profesores de la UCAM por recibirme a mitad de camino con los brazos abiertos

Gracias a mi tutor el Dr. José Manuel Alarte Garví por su infinita paciencia y sus buenos consejos que hicieron posible poder finalizar esta andadura con un trabajo del que sentirse orgulloso.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
1. EDAD DE LAS PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	12
2. EDAD RECOMENDADA PARA CIRUGÍA	12
a. CIRUGÍA MAMARIA.....	12
b. CIRUGÍA OVÁRICA.....	12
3. REDUCCIÓN DE RIESGO DE CANCER DE MAMA SEGÚN CIRUGÍA REALIZADA.....	13
a. MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL (MPB)	13
b. MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA CONTRALATERAL (MPC).....	13
c. SALPINGO-OFORECTOMÍA.....	13
4. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS MÁS UTILIZADAS EN LA MPC	14
5. COMPLICACIONES TRAS CIRUGÍA.....	14
6. RECAÍDA TRAS CIRUGÍA DE MAMA	15
7. REDUCCIÓN DE MORTALIDAD ESPECÍFICA Y GENERAL	15
8. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A LOS 5 Y A LOS 10 AÑOS.....	16
9. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO REDUCTOR DE RIESGO	17
CONCLUSIONES	19
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	23
TÍTULO:.....	23
HIPÓTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	23
OBJETIVOS:.....	23
METODOLOGÍA.....	23
PLAN DE TRABAJO	24
ASPECTOS ÉTICOS	24
BIBLIOGRAFÍA	27
TABLAS Y FIGURAS	33
FIGURA 1: PROCEDIMIENTO / DIAGRAMA DE FLUJO EN BÚSQUEDA PARA ELECCIÓN DE ARTÍCULOS	33
FIGURA 2: PORCENTAJE DE PACIENTES Y MOTIVOS PARA NO INICIAR TAMOXIFENO.....	34

.....	36
TABLA 1: AUTORES, NACIONALIDAD, AÑO DE PUBLICACIÓN, TIPO DE ESTUDIO Y N.º DE PACIENTES	36
TABLA 2: EDAD PACIENTES INCLUIDAS, MOMENTO CIRUGÍA Y REDUCCIÓN DE RIESGO Y RECAÍDAS TRAS MPB Y MPC	37
TABLA 3: MORTALIDAD, SUPERVIVENCIA TRAS QX Y COMPLICACIONES.....	38
TABLA 4: REDUCCIÓN DE RIESGO, RECAÍDA, MORTALIDAD GENERAL Y COMBINACIÓN DE CIRUGÍAS PARA RRSO	39

Abreviaturas:

CM: Cáncer de mama

MPB: Mastectomía profiláctica bilateral

MPC: Mastectomía profiláctica contralateral

RRSO: Salpingo-oforectomía reductora de riesgo

CRR: Cirugías reductoras de riesgo

RRCM: Reducción de riesgo de cáncer de mama

NSM: Mastectomía ahorradora de piel y pezón

SSM: Mastectomía ahorradora de piel

MS: Mastectomía simple

RMI: Reconstrucción mamaria inmediata

IA: Inhibidores de la aromatasa

MRSE: moduladores de receptor de estrógeno selectivo

inhibidores PARP: inhibidores de la enzima poli ADP ribosa polimerasa

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente entre las mujeres de nuestro país, siendo originado por las mutaciones de la línea germinal BRCA1 o BRCA2 un 3-4% de los casos. A través de las terapias de prevención, y en especial a través de las cirugías profilácticas, las mujeres portadoras de mutación encuentran una alternativa fiable a la vigilancia estrecha y detección precoz.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las distintas terapias de reducción de riesgo con objeto de conocer su eficacia, complicaciones y repercusión en la supervivencia de las pacientes portadoras de mutación en el protooncogén BRCA.

Métodos

Para esta revisión bibliográfica, se llevó a cabo una estrategia de búsqueda concreta de la literatura científica, publicada los últimos 10 años y aquellas que por su relevancia está justificada su inclusión, a través de las bases de datos generales y bases de datos de informes.

Los criterios de inclusión para este estudio son: estudios publicados en los últimos 10 años, y aquellos publicados con anterioridad que por su relevancia este justificada su inclusión, que tengan como objeto de estudio a pacientes mayores de edad portadoras de mutación BRCA en la que se hayan realizado terapias de prevención de riesgo tanto en español como en inglés.

Los criterios de exclusión han sido los trabajos que no referían suficientemente los resultados de los tratamientos realizados, sin adecuados seguimientos, duplicados, etc.

Resultados

Los artículos seleccionados señalan una reducción de riesgo significativa de cáncer de mama en pacientes sanas portadoras de mutación BRCA tras las cirugías profilácticas: Tanto tras mastectomía profiláctica bilateral (MPB) en pacientes portadoras de mutación sin CM (reducción del 89-98%), tras mastectomía profiláctica contralateral (MPC) (reducción del 90-98%) y tras salpingo-forectomía (RRSO por sus siglas en inglés) (reducción del 45-90%). Globalmente el riesgo de aparición o recaída de CM tras las técnicas quirúrgicas es de un 1-5%. La mortalidad específica por CM se reduce significativamente, sin embargo, la mortalidad general no muestra variación significativa. La supervivencia libre de enfermedad está entre el 83-98% a los 5 y 10 años según los autores estudiados. Los tratamientos farmacológicos no poseen un respaldo suficiente en la literatura para su aplicación en el momento actual.

Conclusiones

La reducción de riesgo de cáncer de mama en pacientes portadoras de mutación BRCA a través de las cirugías profilácticas ha demostrado ser realmente eficaz, consiguiéndose con ella reducir la mortalidad específica por CM en estas pacientes, sin embargo, no se ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad global de las mismas. Respecto al tratamiento farmacológico la falta de estudios y datos concluyentes, junto con la gran cantidad de efectos adversos hacen de estos medicamentos un recurso poco fiable en el tratamiento de pacientes portadoras de mutación BRCA

palabras clave: "prophylactic mastectomy" "breast cancer" "genes BRCA1" "genes BRCA2" "chemoprevention" "chemoprophylaxis"

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer (CM) is the most frequent tumor among women in our country, being caused by germline mutations BRCA1 or BRCA2 in 3-4% of cases. Through preventive therapies, and especially through prophylactic surgeries, women carrying mutations find a reliable alternative to close surveillance and early detection.

Objective

The objective of this work is to carry out an updated bibliographic review on the different risk reduction therapies in order to know their efficacy, complications and impact on the survival of patients with mutation in the BRCA proto-oncogene.

Methods

For this bibliographic review, a specific search strategy was carried out for the scientific literature, published in the last 10 years and those that due to their relevance their inclusion is justified, through the general databases and reporting databases.

The inclusion criteria for this study are: studies published in the last 10 years, and those previously published that due to their relevance are justified their inclusion, which have as their object of study adult patients carrying a BRCA mutation in which risk prevention therapies have been performed in both Spanish and English.

The exclusion criteria have been the works that did not sufficiently refer to the results of the treatments carried out, without adequate follow-up, duplicates, etc.

Results

The selected articles indicate a significant reduction in the risk of breast cancer in healthy patients with a BRCA mutation after prophylactic surgeries: Both after bilateral prophylactic mastectomy (MPB) in patients with mutation without CM (reduction of 89-98%), after contralateral prophylactic mastectomy (MPC) (reduction of 90-98%) and after salpingo-oophorectomy (RRSO) (reduction of 45-90%). Overall, the risk of onset or relapse of CM after surgical techniques is 1-5%. CM-specific mortality is significantly reduced, however, overall mortality shows no significant variation. Disease-free survival is between 83-98% at 5 and 10 years according to the authors studied. Pharmacological treatments do not have sufficient support in the literature for their application at the present time.

Conclusions

The reduction of breast cancer risk in patients with BRCA mutation through prophylactic surgeries has proven to be really effective, achieving a reduction in specific mortality due to CM in these patients, however no significant reduction in their overall mortality has been demonstrated. Regarding pharmacological treatment, the lack of studies and conclusive data, together with the large number of adverse effects, make these drugs an unreliable resource in the treatment of patients with BRCA mutation

Key Words: "prophylactic mastectomy" "breast cancer" "genes BRCA1" "genes BRCA2" "chemoprevention" "chemoprophylaxis"

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente entre las mujeres de nuestro país, por delante de muchos otros como el colorrectal, el de útero u ovario, diagnosticándose en España alrededor de unos 34.088 casos al año, representando a cerca del 30% de las mujeres diagnosticadas de cáncer. Según los datos publicados por el Centro de Investigación del Cáncer en 2021, el cáncer de mama ya es el cáncer más diagnosticado en el mundo, superando por primera vez al cáncer de pulmón. En cuanto a la tasa de incidencia, se estima en 132 casos por cada 100.000 habitantes La probabilidad estimada de padecer cáncer de mama en mujeres es de una cada ocho. Este tipo de tumor suele aparecer entre los 35 y los 80 años, aunque la incidencia es mayor entre los 45 y los 65 años, por lo que se presenta en esta época, durante el periodo peri y posmenopáusico y a medida que la mujer envejece.⁽¹⁾

Cualquier tipo de cáncer, cuenta con un componente genético, pero solamente del 1-10%, es hereditario, dependiendo en muchos casos del tipo de cáncer. En el caso del CM, aproximadamente en un 5-10% son de origen hereditario, es decir una pequeña proporción se debe a mutaciones germinales, heredadas de los progenitores, de forma autosómica dominante. El 95-90% restante se producen de forma esporádica asociadas a distintas alteraciones genéticas somáticas.⁽²⁾ Entre los factores ambientales que contribuyen de manera más importante a dicha etiología esporádica, cabe destacar: el tabaquismo y consumo de alcohol, aumento del índice de masa corporal, bajo consumo de frutas y verduras e inactividad física.^{(3) (4)}

Existen varios genes con susceptibilidad patogénica conocida, pudiendo dividirse según su grado de penetrancia, es decir, según la proporción de individuos que, teniendo determinado genotipo, lo expresan.

Determinan una alta susceptibilidad al CM con **alta penetrancia**:

- Las mutaciones de la línea germinal en BRCA1 o BRCA2 se encuentran en el 3 % al 4 % de todas las mujeres con cáncer de mama, incluido el

10 % al 20 % de las mujeres con cáncer de mama triple negativo (TNBC) y el 10 % al 15 % de las mujeres judías. El riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida en las portadoras de la mutación BRCA es de aproximadamente el 70 %, pero se estima que el riesgo informado es del 50 % al 90 %, con variabilidad según la población estudiada, los genes, el diseño del estudio y los métodos de análisis.

Entre los que presentan una **penetrancia intermedia** destacan:

- PTEN (síndrome de Cowden), que destaca por la formación de una gran cantidad de tumores benignos, especialmente hamartomas situados en boca, estómago y toda la piel y un riesgo de padecer cáncer; incrementado.
- TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) una rara entidad que incrementa el riesgo de padecer una amplia variedad de tumores malignos, en ocasiones presentándose con un fenotipo típico.
- STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) caracterizada por la formación de pólipos hamartomatosos en intestino y lesiones peribucales características.
- CDH1 que se trata de un cáncer gástrico.
- El riesgo de por vida de CM asociado con mutaciones en PALB2 es de aproximadamente 35 % a 60 %.

Entre los genes con **baja penetrancia** cabe destacar:

- las mutaciones de ATM y el truncamiento de CHEK2, el riesgo de por vida es de 25 % a 30 %, aunque los modificadores genéticos y no genéticos afectan en gran medida las estimaciones de riesgo. En estos casos más leves, los genes de penetrancia como PALB2, CHEK2 y ATM ocurren en un 5-6% por ciento de los pacientes con CM.

Las mutaciones patógenas de BRCA1/2 están asociadas con un mayor riesgo de CM, ovario y de peritoneo en mujeres, cáncer de mama y próstata en

hombres y, en menor medida, cáncer de páncreas. Entre los judíos Ashkenazi, la frecuencia de BRCA1/2 es de aproximadamente 1 en 40. La penetrancia, es variable, incluso dentro de familias con la misma variante. Las portadoras de la mutación BRCA1/2 presentan una estimación de riesgo del 8 al 62% de sufrir cáncer a lo largo de su vida y a menudo desarrollan CM a una edad más temprana. Esta mutación afecta predominantemente al sexo femenino, siendo el porcentaje en hombres mucho menor, pero no despreciable. Sin embargo, el pronóstico del CM asociado con BRCA es relativamente similar al del CM esporádico.⁽⁵⁾

Ante una paciente BRCA nos podemos encontrar con 2 escenarios a partir de los cuales nuestra estrategia de prevención se enfocará de forma diferente:

-En primer lugar, podemos encontrarnos una paciente portadora de la mutación BRCA a la que se ha detectado CM, realizándose en este caso un determinado tipo de cirugía en la mama afecta dependiendo del estadio, y centrando la estrategia preventiva en una mastectomía profiláctica contralateral (MPC) o una vigilancia estrecha de la mama sana a través de un cribado específico para pacientes de alto riesgo. ⁽⁶⁾

-En segundo lugar, podemos estar ante una mujer portadora de la mutación BRCA sin CM diagnosticado, en este caso la estrategia de prevención de CM consistirá principalmente en 3 técnicas mencionadas a continuación:

1.- **La detección precoz** a través de una vigilancia estrecha específica, más frecuente que en la población sin mutación. La técnica de cribado para el CM es a partir de los 50 años hasta los 69 y consiste en una mamografía cada 2 años. Para la población portadora de la mutación BRCA se pueden realizar pruebas para detectar la enfermedad lo antes posible. Estas pruebas consisten en: Autoexámenes mamarios mensuales a partir de los 18 años; exámenes clínicos cada 6-12 meses desde los 25 años; resonancia magnética nuclear (RMN) anual y exámenes mamarios anuales (hasta los 50 años) Mamografías (a partir de los 30 años o 35 hasta los 75 años si los senos son muy densos. Para las menores de 30 años, si no es posible realizar una resonancia magnética, se debe hacer una ecografía mamaria y, a partir de los 70 años, una mamografía anual⁽⁷⁾

2.-las cirugías de reducción de riesgo. Tienen como objetivo la extirpación de la mayoría de la mama propensa a lesiones malignas. Entre las cirugías que podemos realizar esta la mastectomía profiláctica bilateral (MPB) que consiste en la extirpación de ambas mamas en pacientes portadoras sin CM diagnosticado, la mastectomía profiláctica contralateral (MPC) que consiste en la extirpación de la mama sana contralateral en la paciente portadora de la mutación ya diagnosticada de CM en la otra mama y la Salpingo-oforectomía (RRSO por sus siglas en inglés) que consiste en la extirpación de ambos ovarios, al reducir de igual forma el CM y el cáncer de ovario. Por otra parte, las mastectomías profilácticas pueden realizarse de forma completa a través de la mastectomía simple (MS) o realizarse mediante abordaje de piel y pezón lo que permitiría la reconstrucción mamaria inmediata de la paciente. ⁽⁸⁾

3.- La quimioprevención, que consiste en el empleo de medicamentos como profilaxis ante el CM. Pueden encontrarse los moduladores de receptor de estrógeno selectivo (MRSE) y en especial el uso de Tamoxifeno o Raloxifeno, al igual que el uso de inhibidores de la aromatasa como el anastrozol o el exemestano, en ambos casos aún hay datos limitados disponibles sobre su uso en pacientes portadoras de la mutación BRCA. En España el uso de MRSE como prevención primaria está contraindicado por falta de evidencia de su verdadera eficacia. Actualmente varios fármacos se encuentran en estudio, tales como los inhibidores PARP (inhibidores de la enzima poli ADP ribosa polimerasa). ^(6,7)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una estrategia de búsqueda concreta de la literatura científica, publicada los últimos 10 años y aquella que por su relevancia está justificada su inclusión, a través de las bases de datos generales y bases de datos de informes. Con el fin de alcanzar la mayor actualización, se seleccionaron solamente los artículos centrados en dichas estrategias de prevención en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos de guías de práctica clínica

-Guía salud: <https://portal.guiasalud.es>

- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del sistema nacional de salud: <https://redets.sanidad.gob.es/>

- Bases de datos de informes de evaluación tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas

-Cochrane library y Cochrane library en español: <https://www.cochranelibrary.com> / <https://www.cochranelibrary.com/es>

- Bases de datos generales

-Medline (PubMed): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

-Embase (Ovid): <https://www.elsevier.com/online-tools/embase>

-Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/search>

-sciencedirect: <https://www.sciencedirect.com/>

Las palabras clave o **descriptores** utilizados para las bases de datos mencionadas incluyeron los siguientes términos: "prophylactic mastectomy" "breast cancer" "genes BRCA1" "genes BRCA2" "chemoprevention" "chemoprophylaxis"

De igual forma, se realizó búsqueda concreta y específica sin límite temporal a través de metabuscadores como Google académico, páginas web científicas y diferentes fuentes de evaluación sanitaria a nivel nacional e internacional. También se consultó las bases de datos epidemiológicas a nivel nacional: SEOM. Para esta revisión también se utilizaron varias guías de práctica clínica.

Se utilizó un gestor de referencias Mendeley para el almacenamiento de los resultados de estas búsquedas y su conversión a un formato de citas Vancouver, también con el fin de eliminar referencias ya mencionadas y facilitar el orden de esta revisión bibliográfica.

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se han tomado como referencia los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

-Criterios de inclusión: estudios publicados en los últimos 10 años, y aquellos publicados con anterioridad que por su relevancia este justificada su inclusión, aquellos que tienen como objeto de estudio a pacientes mayores de edad portadoras de mutación BRCA, que traten sobre las terapias de prevención de riesgo en pacientes portadoras de mutación BRCA, desde guías de práctica clínica hasta estudios de casos y controles. Publicados tanto en español como en inglés.

-Se han excluido los estudios que no han detallado suficientemente los tratamientos profilácticos realizados y sus resultados, los que no han tenido un seguimiento adecuado, ni han referido complicaciones, aquellos centrados en la etiología y el tipo de mutación BRCA únicamente, duplicados, publicaciones del mismo trabajo en diferente revista, etc.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 2600 artículos analizados, según se recoge en la *figura 1*, los artículos que reúnen criterios de inclusión y que finalmente han sido estudiados son 26, de los cuales 11 son revisiones sistemáticas, 3 meta-análisis (de los cuales 2 son al mismo tiempo revisiones sistemáticas), 4 estudios de cohortes, 2 estudios de casos y controles, 3 guías de práctica clínica y 3 artículos de investigación. Dichos estudios de investigación proceden de 10 países diferentes y algunos de ellos de origen internacional al contar con autores y/o organizaciones a nivel global. La diferencia en el número de pacientes ha oscilado entre los 18 y los 15077 como se puede apreciar en la *Tabla 1*.

Para la descripción de los resultados hallados, se relatan de forma agrupada a continuación los aspectos más importantes de los artículos estudiados, como son: la edad de las pacientes incluidas en el estudio, la edad a la que se recomienda la cirugía profiláctica, si existe o no reducción del riesgo de aparición de cáncer de mama y el porcentaje del mismo, en su caso, según la técnica quirúrgica reductora de riesgo utilizada, las técnicas quirúrgicas para mastectomía más frecuentes, así como las complicaciones postoperatorias más importantes, el riesgo de recaída de la enfermedad tras la cirugía profiláctica cuando ya existía CM previo, la reducción de la mortalidad específica por cáncer de mama y general de las pacientes sometidas a cirugía profiláctica, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a las cinco y a los 10 años de la cirugía reductora de riesgo y las evidencias existentes sobre el tratamiento farmacológico en la reducción del riesgo

1. EDAD DE LAS PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

La edad de las pacientes de esta revisión oscila entre los 25 y los 75 años ⁽⁹⁻²⁶⁾. La edad más frecuente a la que los pacientes reciben el tratamiento son los 35 años (Moda = 35) y la edad media de los pacientes incluidos en los estudios es de 43 años (Media =43).

Cantero et al⁽⁹⁾ presenta las pacientes con media de edad más joven, 37 años.

En los estudios de *Paluch-Shimon et al.*⁽¹³⁾, *Heemskerk-Gerritsen et al.*⁽¹⁶⁾, *Franceschini et al.*⁽¹⁷⁾, *Metcalfe et al.*⁽¹⁸⁾, *Giannakeas et al.*⁽¹⁹⁾, *Metcalfe et al.*⁽²⁰⁾ *Eleje et al.*⁽²¹⁾ la edad de sus pacientes llega hasta los 75 años.

2. EDAD RECOMENDADA PARA CIRUGÍA

a. CIRUGÍA MAMARIA

La edad a la que es preferible indicar las técnicas quirúrgicas preventivas de cáncer de mama asociado al BRCA, tanto la mastectomía profiláctica bilateral en mujeres sanas portadoras, como la mastectomía profiláctica contralateral en las pacientes con cáncer de mama asociado al BRCA, es de menos de 50 años para todos los autores revisados ^(9,10,12,16,17,19-24,26,28,29,31).

Giannakeas et al. ⁽¹⁹⁾ va más allá en su revisión sistemática marcando los 25 años como la edad idónea para llevar a cabo la MPB en pacientes sanas portadoras de la mutación BRCA.

b. CIRUGÍA OVÁRICA

Según refieren *Paluch-Shimon et al.*, *Franceschini et al.*, *García et al.*, *Chai et al.* y *Daly et al.* ^(13,17,24,27) la salpingo-forectomía (RRSO, por sus siglas en inglés) ha de realizarse antes de los 40 años. *González-Santiago et al.*, *Giannakeas, et al.* y *Ludwig et al.* ^(19,28,29) la indican antes de los 45 años. En

cualquier caso, todos concuerdan con *Eleje et al* y *Domchek et al* .^(21,22) señalando que se debe hacer antes de los 50 años, edad premenopáusica en la mayoría de pacientes.

3. REDUCCIÓN DE RIESGO DE CANCER DE MAMA SEGÚN CIRUGÍA REALIZADA

a. MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL (MPB)

Los artículos seleccionados señalan una reducción de riesgo significativa de cáncer de mama en pacientes sanas portadoras de mutación BRCA tras MPB, aportando diferentes resultados.

Domchek et al y *Chai et al*.^(14,19) muestran una reducción significativa sin especificar cifras en la aparición de CM tras MPB. Oscilando en el resto de autores entre un **89%** de reducción de CM tras MPB para *Cantero et al*.⁽⁹⁾, hasta un **98%** para *Heemskerk-Gerritsen et al*.⁽¹⁶⁾

b. MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA CONTRALATERAL (MPC)

La reducción de riesgo de CM tras MPC ha obtenido resultados parecidos en los artículos estudiados, encontrando entre ellos una diferencia de un 8% entre el menor y el mayor. *Paluch-Shimon et al*. y *Metcalfe et al*.^(13,18) encuentran una reducción de riesgo de CM tras MPC cercana al **90%** llegando a alcanzar un **98%** para *Carbine et al*.⁽¹⁰⁾

c. SALPINGO-OFORECTOMÍA

En los estudios objeto de análisis los resultados son acordes con una reducción de CM tras RRSO.

De Felice et al y *Chai et al*.^(27,30) obtienen en sus estudios un 45% de RR de CM tras RRSO, siendo un 50% para *González-Santiago et al*. y *Franceschini et al*.^(17,28) Los trabajos de *Xiao et al*. y *Li et al*.^(11,15) apuntan que la reducción

puede llegar a un 60%, llegando a alcanzar hasta un 90% en la revisión sistemática de *Tung et al.*⁽¹²⁾

Carbine et al.⁽¹⁰⁾, *Xiao et al.*⁽¹¹⁾ y *Li et al.*⁽¹⁵⁾ a través de sus meta-análisis y revisiones sistemáticas muestran un incremento de la supervivencia en pacientes con **MPC y RRSO** de hasta un 40%.

4. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS MÁS UTILIZADAS EN LA MPC

Hasta hace pocos años la técnica quirúrgica utilizada en estos pacientes era la Mastectomía simple (MS), viéndose desplazada con la llegada de las técnicas de reconstrucción mamaria, que pueden valorarse en el mismo acto quirúrgico (siendo esta la reconstrucción mamaria inmediata, RMI). Dos técnicas quirúrgicas, la mastectomía ahorradora de piel (**SSM**, de sus siglas en inglés *skin-sparing mastectomy*) y la cirugía conservadora de complejo areola-pezones (**NSM**, de sus siglas en inglés *nipple-sparing mastectomy*) han obtenido resultados similares en comparación con la MS pudiendo dar la opción de RMI en las pacientes afectas de cáncer con la mutación BRCA.^(17,25,28,31)

Paluch-Shimon et al.⁽¹³⁾ afirma resultados similares con ambas técnicas en su GPC de 2016.

Sin embargo, aun siendo el "gold standard", *Galimberti et al.*⁽³²⁾, muestra en su revisión sistemática un 22% de complicaciones con la técnica NSM y un 6% de recurrencia.

5. COMPLICACIONES TRAS CIRUGÍA

Las **complicaciones quirúrgicas post-MPB** tanto tempranas como tardías, se dan en un 30-65% de los pacientes para las revisiones sistemáticas de *Cantero et al.* y *Carbine et al.*^(9,10). En su revisión sistemática, *Franceschini et al.*⁽¹⁷⁾ muestra un 15-20% de complicaciones post-Quirúrgicas en sus pacientes.

En sus revisiones sistemáticas, *Cantero et al.* y *Carbine et al.* llegaron a cifras similares de **complicaciones post quirúrgicas tras MPC** oscilando entre un 30-50%, tanto de origen temprano como tardío. ^(9,10)

6. RECAÍDA TRAS CIRUGÍA DE MAMA

Otro aspecto analizado es la recaída de cáncer de mama tras cirugía.

-La **aparición de cáncer de mama tras MPB** es del 1% para *Cantero et al.* ⁽⁹⁾ y *Heemskerk-Gerritsen et al.* ⁽¹⁶⁾. A través de su revisión sistemática *Carbine et al.* describe un 2% y en su estudio de cohortes con 1499 pacientes *Chai et al.* ⁽²⁷⁾ obtiene un 3% en sus resultados. Llega a ser descrito como < 5% para *Franceschini et al.* y *De Felice et al.* ^(17,23).

-Según indica *Cantero et al.* ⁽⁹⁾ la **aparición de CM tras MPC** es del 1,3% de los casos, mostrando un 2% en el trabajo de *Carbine et al.* ⁽¹⁰⁾.

Metcalf et al. y *Chai et al.* ^(18,27) suben la incidencia a < 3% de los pacientes, llegando a alcanzar según *Davey et al.* ⁽²³⁾ < 5%.

7. REDUCCIÓN DE MORTALIDAD ESPECÍFICA Y GENERAL

Existe controversia en la reducción de mortalidad específica y general en los estudios analizados.

Para *Cantero et al.*, *Li et al.* y *Ludwig et al.* ^(9,15,29) la reducción de riesgo de mortalidad general y específica de la **MPB** es inexistente. Otros estudios, sin embargo, si opinan que existe reducción, según *Giannakeas et al.* ⁽¹⁹⁾ hasta un 20% de reducción de riesgo de mortalidad específica, siendo para *Domchek et al.* ⁽²²⁾ de un 30 % y alcanzando hasta un 42% en el trabajo de *Davey et al.* ⁽²³⁾.

Heemskerk-Gerritsen et al. mediante su estudio de cohortes relata que un 99% de sus pacientes estaban vivos a los 65 años tras MPB ⁽¹⁶⁾.

Existe variedad de opiniones respecto a la reducción de la mortalidad específica tras **MPC** siendo de un 30% de reducción para *Li et al.* ⁽¹⁵⁾, de un 43% para *Cantero et al.* ⁽⁹⁾ y llegando a un 73% en su GPC para *Tung et al.* ⁽¹²⁾.

Para otros estudios simplemente hay reducción significativa^(6,33-35). Según *Li et al.* ⁽¹⁵⁾ en su meta-análisis, la MPC no reduce significativamente (sin concretar cifras) la mortalidad general

8. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A LOS 5 Y A LOS 10 AÑOS

Tras la realización de MPB y MPC en las mujeres portadoras de mutación BRCA se han visto diferentes resultados según la cirugía y los años transcurridos libres de enfermedad.

A través de su revisión sistemática *Co et al.* ⁽³⁶⁾ demuestran un 97% de **supervivencia a los 5 años** en los pacientes que llevaron a cabo una **MPB**, viéndose incrementada hasta un 98% para *Davey et al.* en su revisión. ^(23,28).

Para *Co et al.* ⁽³⁶⁾ hay un 83% de **supervivencia a los 10 años tras MPB**. En su revisión sistemática, *Co et al.* ⁽³⁶⁾ obtiene un 87% de supervivencia. Subiendo para *Carbine et al.* ⁽¹⁰⁾ la supervivencia a los 10 años tras MPB a un 98% de sus pacientes.

Según *Giannakeas et al.* ⁽¹⁹⁾ la MPB incrementa en 3,3 años la supervivencia global de las pacientes.

Tras la **MPC la supervivencia de los pacientes a los 10 años** es elevada para la mayoría de autores que describen resultados, siendo un 85% para *Cantero et al* y *Tung et al.* ^(9,12) , llegando a lograr un 93% para *Metcalfe et al.* ⁽²⁰⁾ en un estudio de casos y controles con 390 pacientes.

9. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO REDUCTOR DE RIESGO

Para Singer et al⁽³⁷⁾ y Daly et al, la falta de estudios y de datos concluyentes, junto con la gran cantidad de efectos adversos hacen de estos medicamentos un recurso poco fiable en el tratamiento de pacientes portadoras de mutación BRCA. El fármaco más utilizado es el **Tamoxifeno**. Este tratamiento, según *Kandagatla et al.*⁽¹⁴⁾ en su artículo de investigación con 67 mujeres premenopáusicas, ha sido rechazado por las pacientes por varias razones: un 66,7% perciben poco beneficio, un 37,8% no ven suficiente la información sobre el producto, un 10,4% les preocupa su fertilidad, un 4,5% les preocupan los efectos adversos, un 6% por otras causas (*Figura 2*)

En cuanto a los **inhibidores de la aromatasa** (IA) están presentando buenos resultados en diferentes estudios, pero aún son escasos los datos obtenidos⁽³⁷⁾

Los **anticuerpos RANKL** han obtenido prometedores resultados en varios ensayos clínicos, convirtiéndose en un posible futuro tratamiento⁽³⁶⁾.

CONCLUSIONES

1. La reducción de riesgo de cáncer de mama (RRCM) en pacientes portadoras de la mutación BRCA a través de las cirugías profilácticas ha demostrado ser realmente significativa, oscilando entre un 89-98% en la mastectomía profiláctica bilateral (MPB), un 90-98% en la mastectomía profiláctica contralateral (MPC) y un 45-90% en la salpingo-ooforectomía (RRSO).
2. La edad recomendada para llevar a cabo las cirugías reductoras de riesgo de cáncer de mama en pacientes portadoras de mutación en el protooncogén BRCA (MPB, MPC y RRSO) es antes de los 50 años. En edad premenopáusica se ha visto que aumenta el beneficio y más aún cuanto mayor precocidad quirúrgica.
3. La mastectomía ahorradora de piel y pezón (NSM) y la mastectomía ahorradora de piel (SSM) han desplazado a la mastectomía simple (MS) como técnicas quirúrgicas más utilizadas en la MPC y en la MPB, dando también la opción de una Reconstrucción mamaria inmediata (RMI) a las pacientes con CM portadoras de mutación BRCA.
4. Para los autores estudiados, las complicaciones tras las cirugías reductoras de riesgo en pacientes portadoras de la mutación BRCA siguen siendo elevadas, oscilando entre un 15-60% tanto tempranas como tardías.
5. Se observa un porcentaje muy bajo de recaída de CM tras mastectomías profilácticas, que oscila entre un 1-5% de los casos, validando más aún la eficacia de estas.

6. Las técnicas quirúrgicas muestran reducción de mortalidad específica en hasta 73% de las pacientes, sin observarse cambios en la mortalidad general.

7. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años tras la MPB y MPC se incrementa para todos los estudios revisados, llegando a verse hasta en un 98% de las pacientes.

8. Respecto al tratamiento farmacológico la falta de estudios y de datos concluyentes, junto con la gran cantidad de efectos adversos hacen de estos medicamentos un recurso poco fiable en el tratamiento de pacientes portadoras de mutación BRCA.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO:

Determinación de la eficacia de la utilización de inhibidores de la aromatasa como profilaxis de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación patogénica del gen BRCA

HIPÓTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

La utilización profiláctica de inhibidores de la aromatasa en pacientes portadoras de mutación patogénica BRCA puede proporcionar el mismo beneficio clínico y de supervivencia a 10 años que la cirugía de reducción de riesgo en dichos pacientes

OBJETIVOS:

Determinar la utilidad y no inferioridad de la profilaxis farmacológica con inhibidores de la aromatasa respecto a la cirugía reductora de riesgo, en la recidiva o aparición de cáncer de mama primario en pacientes portadoras de mutación patogénica BRCA

METODOLOGÍA

Ensayo clínico prospectivo y aleatorizado de no inferioridad en pacientes portadores de mutación patogénica de BRCA, con diseño de 2 grupos de estudio: uno con pacientes a las que se les realiza cirugía reductora de riesgo (CRR) y otro de pacientes a las que se les administra el fármaco. Pondremos como grupo control el grupo de las cirugías y el seguimiento será el mismo en ambos grupos.

Criterios de inclusión: mujeres portadoras de mutación BRCA sanas o con cáncer de mama, menores de 50 años

Criterios de exclusión: varones y mujeres de menos de 25 años o mayores de 50.

Estimación de tamaño muestral necesario de 60 pacientes, 30 en cada grupo (control y ensayo) a las que se les realizará un seguimiento a 10 años, con una revisión para primeras conclusiones de resultados a los 5 años.

PLAN DE TRABAJO

- 1). Resolución para aprobación por parte del comité de ética del hospital.
- 2). Obtención del consentimiento informado de cada paciente del estudio.
- 3). Aleatorización de los pacientes para agruparlos en cada grupo
- 4). Se aplicará cirugía o se administrará un fármaco reductor de riesgo en función del grupo asignado.
- 5). Seguimiento de ambos grupos de pacientes durante 10 años con una revisión a los 5 años, determinando las diferencias entre ellos en aspectos como la aparición de cáncer de mama o recaída.

ASPECTOS ÉTICOS

Los efectos adversos y las complicaciones que presentan tanto las técnicas quirúrgicas como los fármacos reductores de riesgo, hacen estrictamente necesario una aprobación de este proyecto por parte del comité ético de cualquier hospital.

Al igual que informar a las pacientes de los posibles riesgos a los que se enfrentarían obteniendo de cada uno de ellos un consentimiento informado y la posibilidad de abandonar el tratamiento farmacológico en cualquier momento, optando por la cirugía si lo desean

El riesgo de no operarse se vería contrarrestado a través de un seguimiento exhaustivo, como si no hubiera recibido tratamiento alguno, con lo que en caso de aparecer un cáncer de mama se detectaría rápidamente, minimizando posibles perjuicios por parte de las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer en 27 países europeos | Registro de Cáncer de Granada [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.registrocancergranada.es/estimaciones-de-incidencia-y-mortalidad-del-cancer-en-27-paises-europeos/>
2. El origen genético del cáncer de mama | Offarm [Internet]. [cited 2022 Mar 11]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-origen-genetico-del-cancer-13049113>
3. Prevención del cáncer - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer>
4. MURCIA SALUD [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=118563&idsec=473&expand=1>
5. Hasson SP, Menes T, Sonnenblick A. Comparison of patient susceptibility genes across breast cancer: Implications for prognosis and therapeutic outcomes. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2020; 13:227–38.
6. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*. 2016;27: v103–10.
7. Cantero Muñoz P, Triñanes Pego Y. Mastectomía reductora de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en BRCA1/BRCA2 frente a otras opciones preventivas. 2017 [cited 2021 Dec 16]; Available from: <https://runa.sergas.gal/xmlui/handle/20.500.11940/13882>
8. Mastectomía preventiva | Breastcancer.org [Internet]. [cited 2021 Dec 18]. Available from: https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/cirugia/mast_preventiva
9. Cantero Muñoz P, Triñanes Pego Y. Mastectomía reductora de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en BRCA1/BRCA2 frente a otras opciones preventivas. 2017 [cited 2021 Dec 16]; Available from: <https://runa.sergas.gal/xmlui/handle/20.500.11940/13882>
10. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Apr 5;2018(4).
11. Xiao YL, Wang K, Liu Q, Li J, Zhang X, Li HY. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Dec 16];19(1):e48–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470623/>

12. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Jun 20;38(18):2080–106.
13. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*. 2016;27:v103–10.
14. Kandagatla P, Rizk NN, Dokic D, Kochkodan J, Estevez S, Yanik M, et al. Patient and provider factors associated with the noninitiation of tamoxifen for young women at high-risk for the development of breast cancer. *Breast Journal*. 2020 Mar 1;26(3):464–8.
15. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res [Internet]*. 2016 Aug 1 [cited 2021 Dec 18];22(15):3971–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26979395/>
16. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AIM, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2019 Oct 1 [cited 2021 Dec 18];177(3):723–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302855/>
17. Franceschini G, di Leone A, Terribile D, Sanchez MA, Masetti R. Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. Vol. 90, *Annali italiani di chirurgia*. NLM (Medline); 2019. p. 1–2.
18. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ [Internet]*. 2014 Feb 11 [cited 2022 Jan 13];348. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24519767/>
19. Giannakeas V, Narod SA. The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018 Jan 1;167(1):263–7.
20. Metcalfe K, Eisen A, Senter L, Armel S, Bordeleau L, Meschino WS, et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer* 2019 121:1 [Internet]. 2019 Apr 11 [cited 2022 Jan 25];121(1):15–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-019-0446-1>
21. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
22. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Gareth Evans D, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA [Internet]*. 2010 Sep 1 [cited 2022 Feb 3];304(9):967–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20810374/>

23. Davey MG, Davey CM, Ryan J, Lowery AJ, Kerin MJ. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis. *Breast* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Feb 9];56:26–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33582622/>
24. Garcia C, Wendt J, Lyon L, Jones J, Littell RD, Armstrong MA, et al. Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Feb 10];132(2):428–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355485/>
25. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, Greenup RA, Kiluk J v., Sacchini V, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Feb 10];153(2):123–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28903167/>
26. Hunsinger V, Marchac AC, Derder M, Hivelin M, Lecuru F, Bats AS, et al. A new strategy for prophylactic surgery in BRCA women: Combined mastectomy and laparoscopic salpingo-oophorectomy with immediate reconstruction by double DIEP flap. *Annales de chirurgie plastique et esthetique* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Feb 11];61(3):177–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946931/>
27. Chai X, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Use of risk-reducing surgeries in a prospective cohort of 1,499 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014 Nov 7;148(2):397–406.
28. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Dec 16];22(2):193–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31889241/>
29. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *The American Journal of Surgery*. 2016 Oct 1;212(4):660–9.
30. de Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, et al. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Sep 12 [cited 2022 Feb 4];22(9):2876–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808098/>
31. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Feb 14];34(Suppl 1):S82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803780/>
32. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Feb 14];34(Suppl 1):S82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803780/>
33. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Apr 5;2018(4).

34. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* [Internet]. 2014 Feb 11 [cited 2022 Jan 13];348. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24519767/>
35. Giannakeas V, Narod SA. The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018 Jan 1;167(1):263–7.
36. Co M, Liu T, Leung J, Li CH, Tse T, Wong M, et al. Breast Conserving Surgery for BRCA Mutation Carriers-A Systematic Review. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Dec 16];20(3):e244–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144082/>
37. Hasson SP, Menes T, Sonnenblick A. Comparison of patient susceptibility genes across breast cancer: Implications for prognosis and therapeutic outcomes. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2020;13:227–38.
38. Singer CF. Nonsurgical Prevention Strategies in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Breast Care* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Feb 14];16(2):144–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/507503>

TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1: PROCEDIMIENTO / DIAGRAMA DE FLUJO EN BÚSQUEDA PARA ELECCIÓN DE ARTÍCULOS

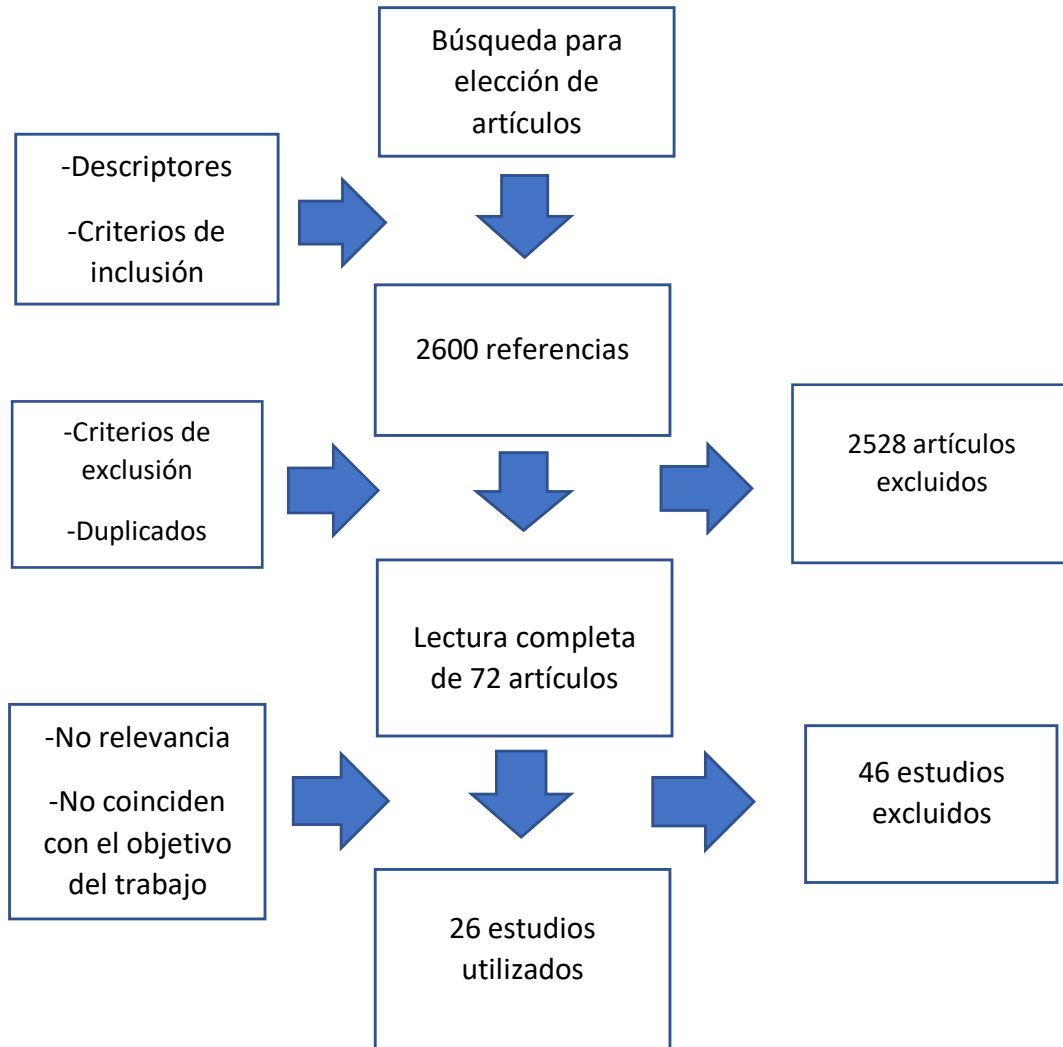


FIGURA 2: PORCENTAJE DE PACIENTES Y MOTIVOS PARA NO INICIAR TAMOXIFENO

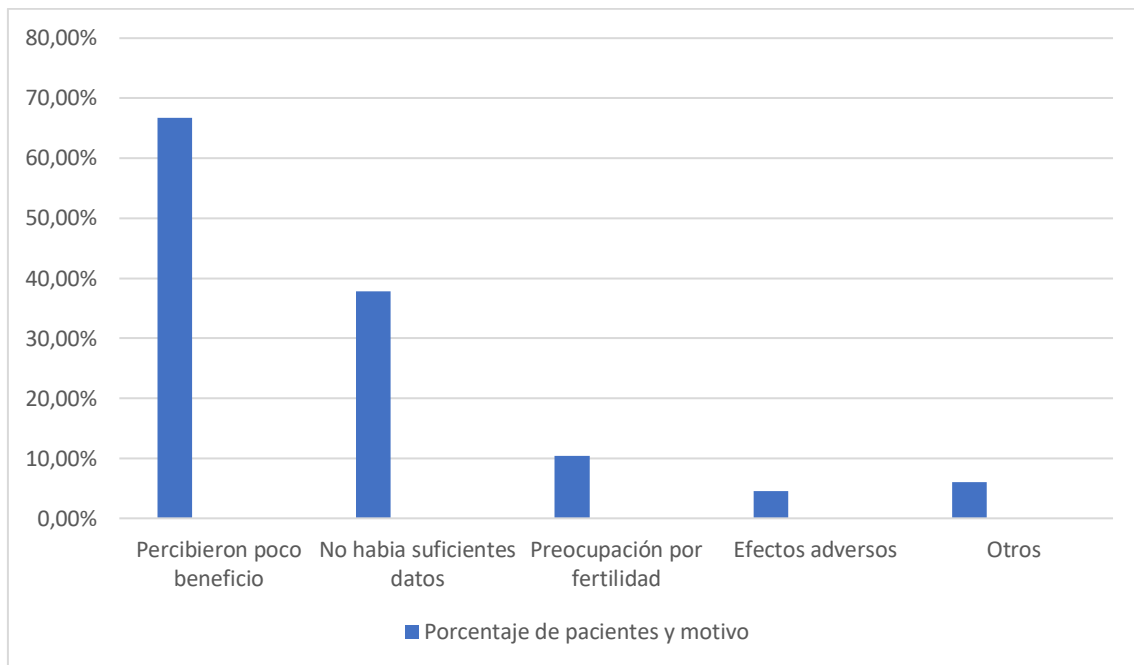


Figura 2: modificada de *Kandagatla, P., Rizk, N. N., Dokic, D., Kochkodan, J., Estevez, S., Yanik, M., Goranta, S., Huber-Keener, K., & Jeruss, J. S. (2020). Patient and provider factors associated with the noninitiation of tamoxifen for young women at high-risk for the development of breast cancer. Breast Journal, 26(3), 464–468. <https://doi.org/10.1111/TBJ.13528>*

TABLA 1: AUTORES, NACIONALIDAD, AÑO DE PUBLICACIÓN, TIPO DE ESTUDIO Y N.º DE PACIENTES

Autor	Nacionalidad	Año	Tipo	Nº Pacientes
Cantero Muñoz, P. et al	Española	2017	Revisión sistemática	4304
Carbine, N. et al	Española	2018	Revisión sistemática Meta análisis y Revisión sistemática	15077
Xiao, Y. et al	China	2019	Revisión sistemática	
Co, M. et al	Estadounidense	2020	Revisión sistemática	
Tung, N. et al	Estadounidense	2020	Revisión sistemática	
Paluch-Shimon, S. et al	Internacional	2016	Guía de práctica clínica	
González-Santiago, S. et al	Española y Mexicana	2020	Guía de práctica clínica	
Kandagatla, Pridvi et al	Internacional	2020	Artículo de investigación Meta análisis y Revisión sistemática	67
Li, Xiao et al	Estadounidense	2016		
Heemskerk-Gerritsen, Bernadette A.M. et al	Holandesa	2019	Estudio de cohortes	1712
Franceschini, Gianluca et al	Italiana	2019	Revisión sistemática	
Metcalfe, Kelly et al	Inglesa	2014	Estudio de casos y controles	6223
Giannakeas, Vasily et al	Canadiense	2018	Revisión sistemática	
Metcalfe, Kelly et al	Inglesa	2019	Artículo de investigación	390
Eleje, George U. et al	Estadounidense	2018	Revisión sistemática	268
Domchek, Susan M. et al	Estadounidense	2010	Estudio de cohortes	2482
De Felice, Francesca et al	Italiana	2015	Meta análisis	2635
Ludwig, Kandice K. et al	Estadounidense	2016	Revisión sistemática	
Davey, M. G. et al	Escocesa	2021	Revisión sistemática	
Garcia, Christine et al	Estadounidense	2014	Estudio de casos y controles	305
Chai, Xinglei et al	China	2014	Estudio de cohortes	1499
Jakub, James W. et al	Estadounidense	2018	Artículo de investigación	346
Hunsinger, V. et al	Francesa	2016	Estudio de cohortes	18
Singer, Christian F. Et al	Estadounidense	2021	Revisión sistemática	
Galimberti, Viviana et al	Italiana	2017	Revisión sistemática	
Mary B. Daly et al	Estadounidense	2022	Guía de practica clínica	

TABLA 2: EDAD PACIENTES INCLUIDAS, MOMENTO CIRUGÍA Y REDUCCIÓN DE RIESGO Y RECAÍDAS TRAS MPB Y MPC

Autor	edad	MPB y MPC <50 años	RR MPB	RR MPC	Recaída a MPB	Recaída tras MPC
Cantero Muñoz, P. et al	37 años	si	89%	93%	1%	1,30%
Carbine, N. et al	< 50 años	si	94%	98%	2%	2%
Xiao, Y. et al	38-52 años					
Co, M. et al		si	93,50%			
Tung, N. et al	<40 años	si	90%	93%		
Paluch-Shimon, S. et al	25-70 años		90%	90%		
González-Santiago, S. et al			90%	92%		
Kandagatla, Pridvi et al	35-45 años					
Li, Xiao et al	35-55 años		93%			
Heemskerck-Gerritsen, Bernadette A.M. et al	25-70 años	si	98%		1%	
Franceschini, Gianluca et al	25-50 años	si	> 90%		< 5%	
Metcalfe, Kelly et al	25-50 años			90%		< 3%
Giannakeas, Vasily et al	25-55 años	si (edad cirugía idónea los 25 años)				
Metcalfe, Kelly et al	25-75 años	si				
Eleje, George U. et al	25-70 años	si	94-95% reduce significativamente			
Domchek, Susan M. et al	< 50 años	si	93%			
De Felice, Francesca et al		si	90-95%			
Ludwig, Kandice K. et al		si	92%		< 5%	< 5%
Davey, M. G. et al	41 años	si				
García, Christine et al	< 40 años	si				
Chai, Xinglei et al		si	significativamente		3%	<3%
Jakub, James W. et al	41 años	si				
Hunsinger, V. et al	38 años	si				

MPB y MPC <50 años: Mastectomía profiláctica bilateral y mastectomía profiláctica contralateral para menores de 50 años; **RR MPB:** Reducción de riesgo de cáncer de mama tras Mastectomía profiláctica bilateral; **RR MPC:** Reducción de riesgo de cáncer de mama tras Mastectomía profiláctica contralateral; **Recaída MPB:** Recaída cáncer de mama tras Mastectomía profiláctica Bilateral; **Recaída MPC:** Recaída cáncer de mama tras Mastectomía profiláctica contralateral

TABLA 3: MORTALIDAD, SUPERVIVENCIA TRAS QX Y COMPLICACIONES

Autor	ME	MG	SLE tras MPC a los 10 años	SLE tras MPB a los 10 años	Comp. Qx tras MPB	Comp. Qx tras MPC
Cantero Muñoz, P. et al	MPB no reduce	MPB no reduce un 49%	85% no encontró diferencias		30%-64%	50%
Carbine, N. et al Xiao, Y. et al	MPB reduce	Ambas reducen		98%	35-55%	30-50%
Co, M. et al				87%		
Tung, N. et al Paluch-Shimon, S. et al González-Santiago, S. et al Kandagatla, Pridvi et al	MPB reduce	MPC 73% ambas reducen	89%			
Li, Xiao et al Heemskerk-Gerritsen, Bernadette A..M. et al Franceschini, Gianluca et al Metcalfe, Kelly et al	MPB y MPC no reducen	MPB no reduce, MPC reduce un 30% MPB 99% vivos a los 65 años		incrementada no específica	15-20%	
Giannakeas, Vasily et al Metcalfe, Kelly et al		MPC reduce MPB 20% y MPC reducen	93%	incrementa en 3,3 años la supervivencia global		bajas no específica
Eleje, George U. et al Domchek, Susan M. et al De Felice, Francesca et al Ludwig, Kandice K. et al		MPB reduce 30%		incrementada no específica	bajas no específica	
Davey, M. G. et al Garcia, Christine et al		MPB no reduce MPB reduce 42%		incrementada incrementada		
Chai, Xinglei et al				incrementada		

elevada

ME: Mortalidad específica (causada por Cáncer de mama); **MG:** Mortalidad general (por cualquier causa); **SLE tras MPC:** supervivencia libre de enfermedad tras Mastectomía profiláctica contralateral ; **SLE tras MPB:** Supervivencia libre de enfermedad tras Mastectomía profiláctica bilateral; **Comp. Qx tras MPB y MPC:** Complicaciones quirúrgicas tras mastectomía profiláctica bilateral y tras Mastectomía profiláctica contralateral

TABLA 4: REDUCCIÓN DE RIESGO, RECAÍDA, MORTALIDAD GENERAL Y COMBINACIÓN DE CIRUGÍAS PARA RRSO

Autor	RR RRSO	RR Recaída	MG RRSO	RRSO+ Cirugía mama
Cantero Muñoz, P. et al Carbine, N. et al Xiao, Y. et al Co, M. et al Tung, N. et al	60% 91% evidencia beneficio antes de los 40 años antes de los 45	50%		MPB + SV MPC + SV MPC + SV MPB + SV
Paluch-Shimon, S. et al González-Santiago, S. et al Kandagatla, Pridvi et al Li, Xiao et al Heemskerck-Gerritsen, Bernadette A.M. et al Franceschini, Gianluca et al	50-60% 50% entre los 35-40 años < 45 años	34%	77% 64%	MPB y MPC + SV
Metcalf, Kelly et al Giannakeas, Vasily et al Metcalf, Kelly et al Eleje, George U. et al	40-70% < 50 años reduce significativamente < 50 años reducción 45% reduce significativamente < 45 años		incrementa 56%	MPB + SV
Domchek, Susan M. et al De Felice, Francesca et al		reduce significativamente		
Ludwig, Kandice K. et al Davey, M. G. et al		reduce significativamente < 45 años		
Garcia, Christine et al Chai, Xinglei et al Jakub, James W. et al Hunsinger, V. et al Singer, Christian F. Et al Galimberti, Viviana et al Mary B. Daly et al	35-40 años preferiblemente 45% a los 40 años reduce un 50% entre los 35-40 años	46%		MPB + SV

RR RRSO: Reducción de riesgo de Cáncer de mama tras Salpingo-ooforectomía reductora de riesgo. **RR Recaída:** Reducción de riesgo de recaída de Cáncer de mama tras la Salpingo-ooforectomía reductora de riesgo. **MG RRSO:** Reducción de Mortalidad general tras Salpingo-ooforectomía reductora de riesgo. **RRSO + Cirugía de mama:** Salpingo-ooforectomía reductora de riesgo + Mastectomía profiláctica bilateral o contralateral, incremento de Supervivencia en pacientes con mutación BRCA.

