



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Cirugía de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o 2.

Risk-Reducing surgery in BRCA1 or 2 mutation carriers.

Informe de Respuesta Rápida N°313

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Septiembre de 2013

Documento sujeto por el período de dos meses a la recepción de consultas, comentarios, sugerencias y correcciones. Los mismos pueden ser recibidos hasta el 25/11/2013 en la siguiente dirección de correo electrónico: consorcios@iecs.org.ar. La versión definitiva estará disponible a partir del 26/02/2014 en este sitio.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Demián Glujovsky
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida Nº 313

Cirugía de reducción del riesgo en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o 2.

Fecha de realización: Septiembre de 2013
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Este documento es un informe técnico del Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Lic. María Urtasun Lanza

Para Citar este informe:

Gonzalez L, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. ***Cirugía de reducción del riesgo en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o 2***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 313, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2013. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN**Cirugía de reducción del riesgo en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o 2.****Introducción**

Los genes de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1/2 (BRCA1/2) pueden sufrir mutaciones deletéreas que conllevan un aumento significativo del riesgo de cáncer comparado con la población general (cáncer de mama 50-85% versus 11%, cáncer de ovario mayor al 20% versus 1,5%). En la población general la frecuencia de las mutaciones perjudiciales es menor al 1%, pero es mayor al 8% en aquellas mujeres con alto riesgo por antecedentes familiares. Existe consenso internacional en que la determinación de los genes BRCA se debería recomendar sólo en las mujeres de alto riesgo de acuerdo a criterios predefinidos. Distintas estrategias terapéuticas se plantean para la reducción del riesgo asociado a estas mutaciones: quimioprevención, rastreo intensivo y cirugía. Se postula la mastectomía bilateral (MBRR) y la salpingo-ooforectomía (SORR), ambas conocidas como cirugías reductoras de riesgo, como opción terapéutica en estas pacientes.

Tecnología

Para la cirugía de reducción de riesgo la mastectomía puede ser simple (total) o subcutánea, mientras que la salpingo-ooforectomía requiere la extracción de las trompas de Falopio, así como ambos ovarios.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de cirugía de reducción del riesgo en portadores de mutaciones BRCA1/2.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

Resultados

Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas, cuatro estudios de cohorte prospectivos, cinco guías de práctica clínica, un documento de evaluación de tecnología sanitaria, dos evaluaciones económicas y ocho políticas de cobertura.

Mortalidad.

La cohorte PROSE (n=2482 mujeres portadoras de mutaciones) asoció la realización de la SORR con una disminución del riesgo de muerte por todas las causas (3,1% versus 9,8%; HR= 0,40; IC 95%: 0,26-0,61) luego de una mediana de seguimiento de 3,7 años. También hubo menor mortalidad por cáncer de mama (2,1% versus 5,7%; HR= 0,44; IC 95%, 0,26 - 0,76) y ovario (0,04% versus 2,5%HR= 0,21; IC 95%: 0,06-0,80).

Incidencia Cáncer de Mama.

El estudio PROSE evidenció la asociación de la MBRR con un menor riesgo de cáncer de mama

(n=1619), al no detectarse ningún evento durante los tres años de seguimiento en las mujeres que se sometieron a MBRR (0/247), frente al 7,14% (98/1372) en el grupo que optó por la rastreo intensivo. En este mismo estudio la SORR también se asoció a una disminución del riesgo de cáncer de mama primario (HR=0,54; IC 95%: 0,37 - 0,69). En un meta-análisis (n=5703) publicado previamente, la SORR también se asoció con una reducción significativa en el riesgo de cáncer de mama (HR=0,49; IC 95%: 0,37 - 0,65). El estudio EMBRACE (cohorte de 1639 mujeres portadoras de mutaciones) confirmó estos resultados, pero solo cuando la SORR fue llevada a cabo antes de los 45 años (HR: 0,39; IC 95%: 0,17 – 0,87; p=0,02). Otros dos estudios de cohorte prospectivos arrojaron resultados similares sobre la MBRR.

Incidencia Cáncer de Ovario.

Un meta-análisis de tres estudios (n=2840) reportó una reducción significativa en el riesgo de cáncer de ovario o trompa de Falopio en aquellas pacientes sometidas a SORR (HR=0,21; IC 95%:0,12 – 0,39). El estudio PROSE reportó resultados similares (HR: 0,28; IC 95%: 0,12 - 0,69).

Guías de Práctica Clínica.

La Red Nacional de Cáncer de los Estados Unidos y la Sociedad Europea de Oncología recomiendan la SORR en aquellas mujeres portadoras de una mutación deletérea en los genes BRCA1/2, idealmente entre los 35 y 40 años de edad o al término de la procreación. Recomienda la MBRR como una opción terapéutica que debe ser discutida caso por caso. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos concluye que hay pruebas razonables de que la cirugía profiláctica disminuye la incidencia de cáncer mama y de ovario en estas mujeres y que las complicaciones asociadas son de escasa magnitud al compararlas con los beneficios esperados. En Canadá el Grupo Nacional de Trabajo sobre Cáncer Hereditario considera que tanto la MBRR como la SORR deben ser discutidas con todas las mujeres con mutaciones conocidas de los genes BRCA1/2.

Políticas de Cobertura.

Existe concordancia entre las aseguradoras de los Estados Unidos consultadas en brindar cobertura a la MBRR y la SORR en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1/2.

Conclusiones

La calidad de la evidencia encontrada es baja. La MBRR y la SORR como estrategias reductoras de riesgo mostraron una disminución en la incidencia de cáncer en mujeres portadoras de mutaciones deletéreas, aunque solo en el caso de la SORR este beneficio estuvo asociado a una menor mortalidad. Si bien la evidencia es todavía escasa y de baja calidad, existe consenso a nivel internacional en recomendar a la SORR, sobre todo en mujeres menores de 40 años, y en considerar y discutir de manera detallada los riesgos y beneficios de la MBRR. Debido a que el riesgo individual puede ser muy diferente entre personas portadoras, así como también el beneficio esperado por las distintas estrategias terapéuticas, la consulta de asesoramiento genético se considera esencial en el proceso de toma de decisiones.

ABSTRACT**Risk-reducing Surgery in BRCA1 or 2 Mutation Female Carriers****Introduction**

Breast cancer type 1/2 (BRCA1/2) susceptibility genes may undergo deleterious mutations leading to a significant increase in the risk of cancer if compared with that of the general population (50-85% breast cancer versus 11%; ovarian cancer above 20% versus 1.5%). In the general population, the frequency of harmful mutations is less than 1%, but above 8% in those women at high risk due to family history. There is international consensus on the fact that BRCA gene identification should be recommended only in women at high risk as stated by predefined criteria. Different therapeutic strategies are proposed to reduce the risk associated with these mutations: Preventive chemotherapy, intensive screening and surgery. Bilateral mastectomy (RRBM) and salpingo oophorectomy (RRSO), both known as risk-reducing surgeries are proposed as therapeutic options in these patients.

Technology

For risk-reducing surgery, mastectomy may be simple (complete) or subcutaneous, while salpingo oophorectomy require resection of fallopian tubes as well as both ovaries.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspect regarding the use of risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation female carriers.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases: DARE, NHS EED, on Internet general search engines, in health technology evaluation agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments and economic evaluations; clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems.

Results

Two systematic reviews, four prospective cohort studies, five clinical practice guidelines, one health technology assessment, two economic evaluations and eight coverage policies were selected.

Mortality

The PROSE cohort (n=2,482 mutation female carriers) associated RRSO with a decrease in the risk of death due to all causes (3.1% versus 9.8%; HR= 0.40; 95% CI: 0.26-0.61) after a median follow up of 3.7 years. There was also lower mortality due to breast cancer (2.1% versus 5.7%; HR= 0.44; 95% CI, 0.26 - 0.76) and ovarian cancer (0.04% versus 2.5%, HR= 0.21; 95% CI: 0.06-0.80).

Incidence of Breast Cancer

The PROSE study evidenced the association of RRBM with a lower risk of breast cancer (n=1,619), since no event was detected during the three-year follow up in women undergoing RRBM (0/247), versus 7.14% (98/1,372) in the group choosing intensive screening. In this very same study, the RRSO was also associated to a decrease in the risk of primary breast cancer (HR=0.54; 95% CI: 0.37 - 0.69). One meta-analysis (n=5,703) published earlier showed that the RRSO was also associated to a significant reduction in the risk of breast cancer (HR=0.49; 95% CI: 0.37 - 0.65). The EMBRACE study (a cohort of 1,639 mutation female carriers) confirmed these results but only when the RRSO was performed before the age of 45 (HR: 0.39; 95% CI: 0.17 – 0.87; p=0.02). Other two cohort prospective studies showed similar results about RRBM.

Incidence of Ovarian Cancer

One three-study meta-analysis (n=2,840) reported a significant reduction in the risk of ovarian or fallopian tube cancer in those patients undergoing RRSO (HR= 0.21; 95%:CI 0.12 – 0.39). The PROSE study showed similar results (HR: 0.28; 95% CI: 0.12 - 0.69).

Clinical Practice Guidelines

The United States National Cancer Network and the European Oncology Society recommend RRSO in female carriers of a deleterious mutation of BRCA1/2 genes, ideally 35 to 40 years old or after the child-bearing period. They recommend RRBM as a therapeutic option that should be considered case by case. The United States Preventive Service Taskforce concludes that there is reasonable evidence that prophylactic surgery decreases the incidence of breast and ovarian cancer in these women and that the related complications are non significant when compared with the expected benefits. In Canada, the National Hereditary Cancer Taskforce considers that both RRBM and RRSO should be considered in all women with known BRCA1/2 gene mutations.

Coverage Policies

There is agreement among the United States health insurance companies consulted in providing coverage of RRBM and RRSO in female BRCA 1/2 gene mutation carriers.

Conclusions

The quality of the evidence found is poor. RRBM and RRSO as risk-reducing strategies showed a decrease in the incidence of cancer in deleterious mutation female carriers, although only in the case of RRSO, this benefit was associated with a lower mortality. Even though the evidence is still poor and low quality, there is an international consensus to recommend RRSO, specially in women under 40, and in considering and discussing in detail the risks and benefits of RRBM. Since the individual risk may differ among carriers, as well as the benefit expected from the different therapeutic strategies, a genetic consultation is considered key to the decision making process.

RESUMO**Cirurgia de redução do risco em mulheres portadoras de mutações BRCA1 o 2.****Introdução**

Os genes de suscetibilidade ao câncer de mama tipo 1/2 (BRCA ½) podem sofrer mutações deletérias que levam a um aumento significativo do risco de câncer comparado com a população geral (câncer de mama 50-85% versus 11%, câncer de ovário maior a 20% versus 1,5%). Na população geral a frequência das mutações prejudiciais é menor que 1%, mas é maior a 8% naquelas mulheres com alto risco de acordo a critérios pré-definidos. Distintas estratégias terapêuticas se sugerem para a redução do risco associado a estas mutações: quimio-prevenção, rastreamento intensivo e cirurgia. Postula-se a mastectomia bilateral (MBRR) e a salpingo-ooforectomia (SORR), ambas conhecidas como cirurgias redutoras de risco, como opção terapêutica nestas pacientes.

Tecnologia

Para a cirurgia de redução de risco a mastectomia pode ser simples (total) ou subcutânea, enquanto a salpingo-ooforectomia requer a extração das trompas de Falópio, bem como ambos os ovários.

Objetivo

Avaliar a evidencia disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso de cirurgia para redução de risco em portadores de mutações BRCA1/2.

Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos DARE, NHS EED, em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias sanitárias e econômicas, guias de práticas clínica e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde.

Resultados

Selecionaram-se duas revisões sistemáticas, quatro estudos de coorte prospectivos, cinco guias de prática clínica, um documento de avaliação de tecnologia em saúde, duas avaliações econômicas e oito políticas de cobertura.

Mortalidade

A coorte PROSE (n=2482 mulheres portadoras de mutações) associou a realização da SORR com uma diminuição do risco de morte por todas as causas (3,1% versus 9,8%; HR=0,40; IC95% 0,26 a 0,61) depois de uma mediana de seguimento de 3,7 anos. Também houve menor mortalidade por câncer de mama (2,1% versus 5,7%;HR=0,44; IC95% 0,26 a 0,76) e ovário (0,04% versus 2,5%; HR=0,21; IC95% 0,06 a 0,80).

Incidência Câncer de Mama.

O estudo PROSE evidenciou a associação da MBRR com um menor risco de câncer de mama (n=1619), ao não detectar-se nenhum evento durante os três anos de seguimento nas mulheres que

se submeteram a MBRR (0/247), frente a 7,14% (98/1372) no grupo que optou por rastreio intensivo. Neste mesmo estudo a SORR também se associou a diminuição de risco de câncer de mama primário (HR=0,54, IC95% 0,37 a 0,69).

Numa meta-análise (n=5703) publicada previamente, a SORR também se associou com uma redução significativa no risco de câncer de mama (HR=0,49; IC95% 0,37 a 0,65). O estudo EMBRACE (coorte de 1639 mulheres portadoras de mutações) confirmou esses resultados, mas somente quando a SORR foi realizada antes dos 45 anos (HR=0,39; IC95% 0,17 a 0,87; p=0,02). Outros estudos de coorte prospectivos mostraram resultados similares sobre a MBRR.

Incidência Câncer de Ovário.

Uma meta-análise de três estudos (n=2840) reportou uma redução significativa do risco de câncer de ovário ou trompa de Falópio naquelas pacientes submetidas a SORR (HR=0,21; IC95% 0,12 a 0,39). O estudo PROSE reportou resultados similares (HR=0,28; IC95% 0,12 a 0,69).

Guias de Prática Clínica.

A Rede Nacional de Câncer dos Estados Unidos e a Sociedade Europeia de Oncologia recomendam a SORR naquelas mulheres portadoras de uma mutação deletéria nos genes BRCA1/2, idealmente entre os 35 e 40 anos ou ao término da procriação. Recomenda-se a MBRR como uma opção terapêutica que deve ser discutida caso a caso. O Grupo de Trabalho de Serviços Preventivos dos estados Unidos conclui que há provas razoáveis de que a cirurgia profilática diminui a incidência de câncer de mama e de ovário nestas mulheres e que as complicações associadas são de magnitudes escassas comparadas aos benefícios esperados. No Canadá o Grupo Nacional de Trabalho sobre Câncer Hereditário considera que tanto a MBRR como a SORR devem ser discutidas com todas as mulheres com mutações conhecidas dos genes BRCA1/2.

Políticas de Cobertura.

Existe concordância entre as seguradoras dos Estados Unidos consultadas em brindar cobertura a MBRR e a SORR em mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA1/2.

Conclusões

A qualidade da evidencia encontrada é baixa. A MBRR e a SORR como estratégias redutoras de risco mostraram uma diminuição na incidência de câncer em mulheres portadoras de mutações deletérias, ainda que somente no caso da SORR este benefício esteve associado a uma menor mortalidade. Se bem a evidência ainda é escassa e de baixa qualidade, existe consenso em nível internacional em recomendar a SORR, sobretudo em mulheres menores de 40 anos, e em considerar e discutir de maneira detalhada os riscos e benefícios da MBRR. Devido que o risco individual pode ser muito diferente entre pessoas portadoras, assim como também o benefício esperado pelas distintas estratégias terapêuticas, a consulta de assessoramento genético se considera essencial no processo para a tomada de decisões.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Los genes de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1 y 2 (del inglés breast cancer type susceptibility gene o BRCA1 y BRCA2) se encuentran presentes en todas las células del organismo. Ambos pertenecen a la familia de genes supresores de tumores. El gen BRCA1 se encuentra en el cromosoma 17, se cree implicado en la reparación de lesiones del ADN y en la regulación de los puntos de control del ciclo celular. El gen BRCA2, se encuentra en el cromosoma 13, y estaría involucrado en la reparación de la ruptura de la doble hélice de ADN que podría suceder durante la replicación celular.¹

Cientos de mutaciones han sido descritas en ambos genes, provocando algunas de ellas la anulación de su función (mutaciones deletéreas). La mayoría consisten en pequeñas deleciones, inserciones o mutaciones que conducen a un truncamiento prematuro en la transcripción de la proteína.¹ En otros casos la pérdida de la función se produce debido a grandes reordenamientos genómicos, situación que se observa entre el 6% y el 10% de los casos.²

Los individuos portadores de estas mutaciones tienen un aumento significativo del riesgo de cáncer a lo largo de su vida, comparado con el de la población general. Estos genes (y sus mutaciones) son transmitidos con un patrón de herencia autosómico dominante (riesgo de heredarlo a la siguiente generación del 50%, independientemente del sexo). No obstante se ha demostrado que no tienen penetrancia completa, es decir un individuo portador no tiene el 100% de posibilidades de desarrollar la enfermedad. La alta variabilidad en la penetrancia es una característica de las mutaciones BRCA. Recientemente fueron publicados los resultados del estudio EMBRACE (estudio epidemiológico de seguimiento prospectivo de mujeres portadoras con mutaciones BRCA1 y BRCA2 del Reino Unido). En el mismo el riesgo calculado a los 70 años para las portadoras de BRCA1 se estimaron en 60% para el cáncer de mama (IC 95%: 44% a 75%), 59% para el cáncer de ovario (IC 95%: 43%- 76% a), y 83% para el cáncer de mama contralateral (IC 95%: 69% a 94%). Mientras que para las portadoras de BRCA2, los riesgos correspondientes fueron de 55% (IC 95%: 41%- 70%), 16,5% (IC 95%; 7,5% a 34%), y 62% respectivamente (IC 95: 44% - 79,5%).³ Un meta-análisis publicado previamente arrojó resultados similares.⁴ En la actualidad, no está claro si esta variabilidad está relacionada con la mutación específica identificada o si factores adicionales, genéticos o ambientales, afectan la expresión de la enfermedad. Lo cierto es que la posibilidad de desarrollar cáncer de mama y ovario se incrementa a medida que se suman familiares afectados y factores de riesgo individuales (ejemplo: nuliparidad, menarca temprana, menopausia tardía). Por estas razones, queda en claro que el riesgo individual puede ser muy diferente entre personas afectadas, incluso dentro de familias y con la misma mutación.

Las cifras citadas previamente contrastan ampliamente con los riesgos estimados en la población general, que varían entre el 12,5% en los Estados Unidos y 8% en los países de la Unión Europea⁵ para el cáncer de mama, y del 1,5% del riesgo de cáncer de ovario.⁶ En mujeres tratadas por un cáncer de mama esporádico con cirugía conservadora y tratamiento adyuvante el riesgo de recurrencia ipsi o contralateral a 10 años es menor al 5%.⁷

Las personas (tanto hombres como mujeres) portadoras de mutaciones deletéreas BRCA también presentan mayor riesgo de cáncer de trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario (aproximadamente 0,6 % y 1,3% respectivamente), próstata (2 a 5 veces más riesgo) páncreas y melanoma.^{6,8}

Estos tumores a su vez poseen características clínicas e histopatológicas que se han reportado con mayor frecuencia que en los tumores esporádicos. A manera de ejemplo, en aquellos tumores mamarios vinculados a mutaciones en los genes BRCA1, se observa la edad más temprana de diagnóstico (antes de los 50 años en más del 50% de los casos), compromiso bilateral, alto grado histológico, menor expresión de receptores de hormonales y ErbB2 (llamado comúnmente tumores triple negativo), mayor pleomorfismo y un índice de proliferación elevado.¹

Se estima que entre 15-20% de las mujeres con cáncer de mama presentan antecedentes familiares, y hasta un 10% mutaciones puntuales. Esta cifra llega alcanzar el 15% en el contexto del diagnóstico de cáncer de ovario invasivo.¹ Si bien nuestro país no posee datos epidemiológicos oficiales sobre los casos de cáncer hereditario, la extrapolación de estadísticas de otros países, permiten inferir que anualmente se producirían entre 700-1800 casos de cáncer de mama hereditario.

La prevalencia de estas mutaciones varía ampliamente entre la población seleccionada, siendo influida de manera sustancial por los antecedentes familiares y personales. En los Estados Unidos, la prevalencia de estas mutaciones es del 0,12% en la población general, frente al 8,7% en las personas definidas como “*Alto Riesgo Familiar*” definido por los antecedentes familiares y personales (por ejemplo, varios familiares directos con cáncer de mama y uno de ellos antes de los 50 años).⁹

Dada la baja prevalencia de la mutación en la población general, los conflictos éticos, las implicancias psicológicas, los costes que supone conocer y afrontar el resultado de las pruebas genéticas, la aplicación de la misma a la población general no resultaría costo-efectiva o ética. Entre distintos países y sociedades científicas internacionales los criterios para la indicación de estas pruebas presentan variaciones leves, pero siempre recomendándose en aquellos individuos que presenten *Alto Riesgo Familiar*. Por lo cual la selección de los candidatos adecuados para las pruebas de detección genéticas se basa en la combinación de

características personales y familiares que determinan la probabilidad del individuo de ser portador de la mutación. A continuación se enumeran las recomendaciones de distintas sociedades internacionales.

La Sociedad Europea de Oncología Clínica¹⁰ no lista una serie de recomendaciones propias, pero recomienda las pruebas en aquellas mujeres con:

- Antecedentes familiares de tres o más casos de cáncer de ovario y/o mama, siendo al menos uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años, o
- Dos casos de cáncer de mama antes de los 40 años, o
- Cáncer de mama en un hombre, o cáncer de ovario/mama de inicio temprano.
- Poseer ascendencia Judía Ashkenazi con cáncer de mama antes de los 60 años.
- Cáncer de mama bilateral a temprana edad, o la presencia de cáncer mama y ovario.
- Poseer más del 10% al 20% de probabilidad de encontrar una mutación basada en modelos predictivos como BRCAPRO, BOADICEA o el Score de Manchester.
- Poseer cáncer de mama triple negativo o la variedad medular en mujeres menores de 50 años.

Las Recomendaciones de la Red Nacional Integral del Cáncer de los Estados Unidos¹ para testeo genético son:

- Pertener a una familia con una mutación deletérea BRCA1/2 ya conocida.
- Antecedentes personales de cáncer de mama y una o más de las siguientes condiciones:
 - Diagnóstico antes de los 45 años.
 - Dos tumores primarios de mama, siendo el primero diagnosticado antes de los 50 años de edad (incluye enfermedad bilateral/contralateral); o dos tumores primarios ipsilateral separados claramente de forma sincrónica o asincrónica.
 - Diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años, y antecedente en uno o más familiares consanguíneos (incluyendo primera, segunda o tercera generación en el mismo lado de la familia) con cáncer de mama a cualquier edad, o con una historia familiar limitada.
 - Diagnóstico de cáncer de mama triple negativo antes de los de 60 años.
 - Diagnóstico de cáncer de mama a cualquier edad con uno o más familiares consanguíneos con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años.
 - Diagnostico a cualquier edad con dos o más familiares consanguíneos con cáncer de mama a cualquier edad.

- Diagnóstico a cualquier edad con un o más familiares consanguíneos con cáncer epitelial de ovario.
- Poseer dos o más familiares consanguíneos con cáncer de páncreas o cáncer de próstata agresivo (Gleason de 7 o más) a cualquier edad.
- Familiar consanguíneo de sexo masculino con diagnóstico de cáncer de mama.
- Para aquellas personas pertenecientes a una etnia asociada con una alta tasa de mutación (por ejemplo, judío Ashkenazi) no se requieren ningún antecedentes familiar adicional.
- Antecedentes personales de cáncer de ovario (los tumores peritoneales primarios o de trompa de Falopio son tomados en cuenta).
- Antecedentes personales de cáncer de mama masculino.
- Antecedentes personales de Cáncer de páncreas o próstata agresivo (Gleason de 7 o más) a cualquier edad con dos o más familiares consanguíneos con cáncer de mama/ovario/páncreas/próstata a cualquier edad.
- En aquellas personas que sólo posean antecedentes familiares:
 - El criterio clínico debe determinar si el paciente tiene una razonable probabilidad de ser portador de una mutación.
 - En estas personas las pruebas indicadas sólo se deben tener en cuenta cuando en la familia no esté disponible un miembro afectado adecuado.
 - Deberán considerarse aquellas personas que tengan familiares en primer o segundo grado consanguíneo que reúna cualquiera de los criterios anteriores enunciados.

Para la mayoría de las familias en las cuales se desconoce el estado de mutación, se recomienda iniciar la detección genética en un miembro de la familia ya afectado, especialmente si la enfermedad se detectó a una edad temprana, de manera bilateral, o presento múltiples tumores primarios, ya que esa persona tiene la mayor probabilidad de un resultado positivo. No se recomiendan testear a menores de 18 años. Siempre se debe solicitar pruebas genéticas integrales (secuenciación y análisis completo), a menos que el individuo afectado sea miembro de un grupo étnico para el que se cuentan con pruebas de detección de mutaciones genéticas puntuales (mutaciones fundadoras ejemplo en Judíos Ashkenazi). Si la sospecha es alta y la secuenciación no arrojó ningún dato positivo es importante mencionar que existen grandes reordenamientos genómicos que no son detectables mediante el análisis de secuenciación (presentes hasta en un 10% de las mujeres) necesitando para ello pruebas complementarias. La estrategia se facilita enormemente cuando ya se ha identificado una mutación en otro miembro de la familia. En este que caso, el laboratorio de análisis genético

puede limitar la búsqueda de mutaciones en otros miembros de la familia a esa misma ubicación.^{1,10}

Entre las aseguradoras de salud consultadas, existe concordancia en brindar la cobertura financiera a sus afiliados para llevar a cabo las pruebas de detección genéticas utilizando como referencia alguna de las recomendaciones enunciadas anteriormente, siendo incluso en algunos casos más abarcativos en sus criterios de cobertura.^{11,12}

La interpretación de los resultados es un proceso complejo. En este tipo de pruebas moleculares se pueden obtener cuatro posibles resultados. Un resultado *Positivo* indica la presencia de una mutación deletérea con incremento significativo del riesgo de cáncer. El resultado indeterminado se presenta cuando se detecta una mutación en la secuenciación del gen, pero no asociada a un efecto deletéreo en la función de la proteína codificante. Esto se denomina *Variante Genética de Significado Incierto* y no es posible interpretar si este resultado se considera como variante normal (polimorfismo) o no. Un resultado negativo debe ser interpretado en el contexto familiar que se está evaluando, siendo *Verdadero Negativo* cuando no hay mutación detectable en el gen para una mutación ya conocida en su familia, e *Indeterminado* cuando el estado de portador de los otros miembros de la familia es también negativo o desconocido.¹

El riesgo asociado de cáncer en portadoras de mutaciones deletéreas de los genes BRCA se ha intentado reducir con distintas estrategias. Las distintas estrategias propuestas son la quimio-prevención (tamoxifeno o raloxifeno), rastreo intensivo (resonancia magnética nuclear de mama y mamografía a partir de los 25 años) u opciones quirúrgicas.^{13,14} En este documento se postula la mastectomía bilateral (MBRR) y la salpingo-ooforectomía (SORR), ambas conocidas como cirugías reductoras de riesgo como opción terapéutica en estas pacientes. Queda implícito que durante el mismo se hace mención sólo a mujeres portadoras de mutaciones deletéreas (Resultado Positivo).

Debe aclararse que debido a que el riesgo individual puede ser muy diferente entre personas portadoras de una mutación deletérea en los genes BRCA (incluso dentro de una familia, y con la misma mutación) también lo es el beneficio esperado por las distintas estrategias terapéuticas. La *Consulta de Asesoramiento Genético es el elemento esencial* del proceso de tomas de decisiones en estos individuos. Comienza desde la evaluación formal de riesgo, el proceso de selección de individuos para la realización de las pruebas moleculares, la interpretación del resultado y las conductas terapéuticas a seguir. No debe ser interpretado como una simple consulta, sino como un proceso estructurado de comunicación y educación individualizado. Al final del documento podrá observar en las tablas anexas las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Agencia del Cáncer

de la Columbia Británica y la Sociedad Española de Oncología Médica para la derivación de mujeres a unidades especializadas en Asesoramiento Genético.

2. LA TECNOLOGÍA

La mastectomía profiláctica se define como la extirpación quirúrgica de la mama (una o ambas) en ausencia de enfermedad maligna. Actualmente se realizan varios tipos de mastectomías clasificándose de acuerdo a la resección de la piel de la mama y del complejo areola-pezón:

- Mastectomía Convencional cuando la envoltura cutánea se reseca sin dejar piel de la mama en exceso.
- Mastectomía con conservación de piel o subcutánea, cuando se conserva la mayor cobertura cutánea posible y el surco submamario, pero se reseca el complejo areola-pezón e incisiones de biopsias previas y/o cicatrices de biopsias percutáneas diagnósticas.
- Mastectomía con conservación de piel y complejo areola-pezón, cuando se conserva toda la cobertura cutánea, la areola, el pezón, el surco submamario y las incisiones de biopsias previas y/o cicatrices de biopsias percutáneas diagnósticas.¹⁵

Si bien se recomienda para la profilaxis la mastectomía total bilateral, al creer que la mastectomía subcutánea deja más tejido glandular residual en situación de riesgo para el desarrollo de cáncer, tejido mamario residual en la cola axilar y colgajos de piel también pueden ser identificados después de una mastectomía total. Actualmente el Consenso Argentino Inter-Sociedades sobre Cirugía Oncoplástica en Cáncer de Mama considera a la mastectomía con conservación de piel y complejo areola-pezón con Reconstrucción Mamaria Inmediata dentro de las técnicas de a ser aplicadas en las MBRR.¹⁵

La salpingo-ooforectomía como cirugía de reducción de riesgo requiere la extracción de las trompas de Falopio, así como ambos ovarios, no solamente por el riesgo de desarrollar tumores primarios, ya que reportes recientes indican que algunos tumores malignos clasificados como cánceres de ovario pueden surgir del epitelio de las trompas. La vía quirúrgica puede ser por vía laparoscopia o laparotomía. La laparoscopia es generalmente preferible, ya que se asocia con una menor morbilidad y permite un procedimiento ambulatorio

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de las cirugías de

reducción de riesgo (mastectomía y salpingo-ooforectomía) en mujeres portadoras de mutaciones deletéreas en los genes BRCA1 o 2.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Genes, BRCA1[Mesh] OR BRCA1[tiab] OR BRCA-1[tiab] OR Genes, BRCA2[Mesh] OR BRCA2[tiab] OR BRCA-2[tiab]) AND ((Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Invasive Breast[tiab]) AND (Mastectomy[Mesh] OR Mastectom*[tiab] OR Mammectom*[tiab]) AND (Ovariectomy[MESH] OR Ovariectom*[TIAB] OR Oophorectom*[TIAB] OR Bilateral Ovariectom*[TIAB] OR Female Castration*[TIAB]))

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

Se seleccionaron estudios que hubieran evaluado puntos finales incidencia de cáncer de mama y ovario, mortalidad por todas las causas y específica por cáncer de mama y ovario, morbilidad física, psíquica y calidad de vida.

También se identificaron instituciones y organizaciones que por su rol podrían ser potenciales interesados en el tema;

Sociedades científicas:

- Instituto Nacional del Cáncer.
- Sociedad Argentina de Cancerología.
- Asociación Argentina de Oncología Clínica.
- Sociedad Argentina de Mastología.
- Asociación Argentina de Ginecología Oncológica.
- Sociedad Argentina de Genética.

Sociedades Civiles:

- Movimiento Ayuda Cáncer de Mama.
- Liga Argentina de lucha contra el Cáncer.
- Grupo Argentino Colaborativo de Cáncer de Mama Hereditario.

Productores de la tecnología:

- Representante Argentino de Myriad Genetics.

A las organizaciones identificadas se les envió la versión preliminar de este documento y se las invitó a enviar información o realizar comentarios y sugerencias durante un período de dos meses. Toda la información recibida será tenida en cuenta y analizada por parte del equipo de investigación aunque el contenido final de este informe será responsabilidad única de IECS y los autores correspondientes.

5. RESULTADOS

Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas, cuatro estudios de cohorte prospectivos, cinco guías de práctica clínica, un documento de evaluación de tecnología sanitaria, dos evaluaciones económicas y ocho políticas de cobertura

Rebbeck y colaboradores⁶ publicaron en el año 2009 una revisión sistemática del efecto de la SORR en pacientes portadoras de mutaciones deletéreas del gen BRCA1/2. A través de una búsqueda realizada en Pubmed entre los años 1999 y 2007, identificaron un total de 10 estudios, en su mayoría estudios de cohorte (tanto retrospectiva como prospectiva), siendo dos de ellos de tipo casos y controles. Ninguno de ellos reportó el impacto de la SORR en la mortalidad global o por cáncer. En el análisis conjunto de tres de esos estudios (n=5703) la SORR se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer de mama en portadores de mutaciones BRCA1/2 (HR=0,49; IC 95%: 0,37 - 0,65). Al realizar análisis de subgrupo, se observó una reducción similar del riesgo en las portadoras de mutaciones en el BRCA1 (HR: 0,47; IC 95%: 0,35 - 0,64) y en el BRCA2 (HR=0,47; IC 95%: 0,26 - 0,84). La SORR también se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer de ovario o trompa de Falopio (n=2840) (HR=0,21; IC 95%:0,12 – 0,39).

Domchek y colaboradores¹⁶ publicaron en el año 2010 los resultados de un estudio de cohorte prospectivo sobre la SORR y la MBRR en pacientes portadoras de mutaciones deletéreas de los genes BRCA1/2 (n=2482). El estudio conocido como PROSE fue realizado en 22 centros localizados en Europa y los Estados Unidos. Las pacientes fueron estratificadas de acuerdo al gen en el que se encontró una mutación (BRCA 1 o 2) y si poseían antecedentes de cáncer de mama. Las mujeres que se negaron a la cirugía reductora de riesgo (salpingo-ooforectomía o mastectomía) se les ofreció aumentar la rastreo intensivo de acuerdo al lugar de residencia (en los Estados Unidos mamografía y resonancia magnética de mama anual, ecografía transvaginal y CA 125 cada 6 a 12 meses; Reino Unido mamografía y resonancia magnética anual hasta los 50 años, ecografía transvaginal y CA 125 cada 4 meses). La mediana de seguimiento fue de 3,65 años (0,52 a 27,4 años), entre los que se sometieron a cirugía y 4,29

años (rango, 0,5-27,9 años) en las mujeres que no lo hicieron. La SORR se asoció con una disminución significativa del riesgo de muerte por cáncer de mama (2,1% versus 5,7%, HR= 0,44; IC 95%, 0,26 - 0,76), ovario (0,04% versus 2,5%, HR= 0,21; IC 95%: 0,06-0,80), o todas las causas de mortalidad (3,1% versus 9,8% HR=0,40; IC 95%: 0,26-0,61). El impacto fue tanto para aquellas sin diagnóstico previo de cáncer de mama (HR= 0,45; IC 95%: 0,21-0,95) o con él (HR=0,30; IC 95% 0,17-0,52). La realización MBRR se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama (n=1619), al no detectarse ningún evento durante los tres años de seguimiento en las mujeres que se sometieron a MBRR (0/247), frente al 7,14% (98/1372) del grupo que optó por la rastreo intensivo. Si se analiza sólo aquellas mujeres sin SORR previa o concurrente también se encontró una diferencia a favor del grupo que optó por la MBRR (0/75 versus 34/585).

Al evaluar el impacto de la SORR, en aquellas mujeres sin antecedentes previos de cáncer de mama (n=1367), la misma se asoció a una disminución riesgo de cáncer de ovario [1,3%(6/465) versus 5,8% (63/1092) (HR: 0,28; IC 95%: 0,12 - 0,69)] y cáncer de mama [11,6% (39/336) versus 21,6% (223/1034) (HR=0,54; IC 95%: 0,37 - 0,69)]. En aquellas mujeres con un diagnóstico previo de cáncer de mama la SORR también se asoció a una disminución en el riesgo de cáncer de ovario [1%(4/474) versus 6%(35/586) HR= 0,14; IC 95%: 0,04 - 0,59]], pero no hubo evidencia de reducción en el riesgo de un segundo cáncer de mama primario [11,1% (23/208) versus 13,7%(60/439) (HR=1.00; IC 95%: 0,56- 1,77)].

En el año 2013 fueron publicados por Mavaddat y colaboradores³ los resultados de un estudio de cohorte prospectivo denominado EMBRACE. La cohorte incluyo un total de 1639 mujeres. La SORR fue asociada a una disminución no significativa del riesgo de cáncer de mama en portadoras del BRCA1 (HR: 0,52; IC 95%: 0,24- 1,13; p=0,1) y del BRCA2 (HR: 0,79; IC 95%: 0,35 - 1,80; p=0,58). Cuando los resultados de la SORR fueron estratificados por la edad a la cual se realizó, se observó una reducción significativa cuando fue llevada a cabo antes de los 45 años en el riesgo de cáncer de mama primario (HR: 0,39; IC 95%: 0,17 – 0,87; p=0,02) y cáncer de mama contralateral (HR: 0,51; IC 95% 0,26 – 0,99; p=0,05). (Datos reportados en la tabla suplementaria 4, disponible online)

Lostumbo y colaboradores¹⁷ publicaron en el año 2010 una revisión sistemática de la literatura sobre la mastectomía para la prevención del cáncer de mama. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en junio de 2006. Un total de 39 estudios fueron seleccionados involucrando 7.384 mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (mujeres con historia familiar de cáncer de mama, portadores de mutaciones BRCA1/2, cáncer mama previo, diagnóstico previo de carcinoma lobular in situ, hiperplasia atípica o enfermedad proliferativa). No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados. Dada la heterogeneidad de los estudios no se pudo realizar meta-análisis por lo cual se realizó una descripción narrativa solamente de los estudios que enrolaron

pacientes con mutación BRCA1/2 conocida. Solo un estudio de cohorte prospectivo evaluó la mortalidad por cáncer de mama. Meijers-Heijboer (2001) informó que no existió ninguna muerte por cáncer de mama entre las mujeres de 76 que fueron sometidas a MBRR luego de tres años de seguimiento, frente a una entre las 63 mujeres que eligieron el rastreo intensivo. Al evaluar la incidencia de cáncer de mama fueron tres los estudios identificados (Hartmann 2001; Meijers-Heijboer 2001; Rebbeck 2004). Nuevamente Meijers-Heijboer informó una diferencia significativa (0 de 76 versus 8 de 63 $p < 0,01$) en la incidencia de cáncer de mama en el grupo MBRR (informado como una reducción del 100% en la estimación de riesgo de incidencia de cáncer de mama a los tres años de seguimiento). Con una mediana de seguimiento de 13,4 años Hartmann (2001) informó que no evidenció ningún caso (0 de 26) después de la MBRR en comparación con una incidencia esperada de 6-9 cánceres en 26 mujeres del grupo rastreo intensivo, informando una reducción del riesgo relativo que osciló entre el 85% (IC 95%: 15,6 – 99,6) y 100% (IC 95%: 54,1 - 100). Rebbeck (2004) realizó tanto un análisis prospectivo y retrospectivo de mujeres portadoras BRCA1/2. En el análisis retrospectivo, entre las mujeres que eligieron MBRR, solo el 1,9% (2/102) desarrollaron cáncer de mama en 5 años de seguimiento en comparación con el 48,7% (184/378) pertenecientes al grupo control ($p < 0,01$). Excluyendo las mujeres que también eligieron realizarse la SORR, la incidencia de cáncer de mama en el grupo de MBRR continuó siendo significativa 3,38% (2/59) versus 48,85% (149/305 $p < 0,01$). Cinco estudios evaluaron la morbilidad física posterior a la mastectomía seguida de reconstrucción. La actualización de esta cohorte se actualizó en el año 2010 y es descripta en este mismo documento (Estudio PROSE). Con respecto a las comorbilidades de la MBRR Zion (2000 y 2003) informó que el 52% de 593 mujeres sometidas a mastectomía fueron reintervenidas de manera no programada por complicaciones postoperatorias inmediatas, temas relacionados con el implante o preocupaciones estéticas. También se informó que en el 37% (432/1182) de los casos se retiraron los implantes originales, con reemplazo del 90% de los mismos. El porcentaje de reintervenciones tras la mastectomía sin reconstrucción fue de 21% (8/39). Metcalfe (2004) utilizó un cuestionario enviado por correo a mujeres entre 6 a 117 meses después de la MBRR. Diversos síntomas post-quirúrgicos fueron reportados por el 64,4% (38 de 60), incluyendo adormecimiento (45%), dolor (12%), hormigueo (12%), infecciones (12%), inflamación (3%) y dureza de mama (3%). Barton (2005) recopiló datos mediante la revisión de historias clínicas y mostró que el 64% de las mujeres reportaron tener una o más complicaciones, informando más de la mitad de ellas dolor como complicación. Gabriel (1997) informó un 34% de complicaciones que obligaron a nuevas intervenciones quirúrgicas no previstos después del implante de mama (IC 95%: 27,2-41,3) en los pacientes con antecedentes de cáncer en comparación con el 30,4% (IC 95%: 23,1-38,4) de las mujeres sometidas a una cirugía profiláctica y 12,0% (IC 95%: 9,1 – 15,2) de las mujeres que tienen implantes por razones estéticas.

Heemskerk-Gerritsen y colaboradores¹⁸ publicaron en el año 2013 los resultados de un estudio de cohorte prospectivo sobre la MBRR en pacientes con mutaciones de los genes BRCA1/2. Un total de 570 mujeres fueron incluidas (405 BRCA1 y 165 BRCA2). Del total de mujeres comprendidas 212 optaron por someterse a MBRR (97% con técnica subcutánea). El grupo sometido a rastreo intensivo comprendió un total de 358 mujeres. Las mismas fueron seguidas con auto-examen de mama mensual, examen clínico de la mama dos veces por año y mamografía anual. A partir de 1998, la RMN fue añadida a la mamografía, llevándose a cabo con una diferencia entre las misma de 6 semanas. En el año 2007, las imágenes fueron llevadas a cabo cada 6 meses de manera alternada. La mediana de seguimiento luego de la cirugía fue de 6,3 años (0,1 - 17,4 años), siendo de 4,1 años (0,1 - 16,1 años) para el grupo rastreo intensivo. Al momento de finalización del estudio se observó un solo caso de cáncer de mama después MBRR, frente a 57 mujeres en el grupo rastreo intensivo. Las tasas de incidencia por 1.000 años-persona correspondientes fueron de 1 y 28, respectivamente (HR: 0,03; CI 95%: 0,01–0,22). La tasa calculada de sobrevida libre de enfermedad a diez años fue del 100% para las mujeres sometidas a MBRR frente al 74% para el grupo de rastreo intensivo. Un solo paciente falleció en el grupo MBRR versus seis del grupo rastreo lo que derivó en una tasa de mortalidad global 0,7 (por 1000 personas-año) para el grupo MBRR y 2,7 para el grupo de rastreo (HR: 0,20; IC 95%: 0,02 - 1,68). La tasa de mortalidad específica por cáncer de mama fue de 0,7 versus 1,8 respectivamente (HR: 0,29; IC 95% 0,03–2,61). La tasa de sobrevida global a 10 años fue del 99% para el grupo MBRR y 96% para el grupo rastreo intensivo. Cabe destacar que existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la tasa de SORR (58% versus 38% $p < 0,01$) y en la edad en la cual se practicó (40 versus 47 años $p < 0,01$) siendo mayor su uso y realizada a menor edad en el grupo MBRR, lo que podría interpretarse como un importante factor confundidor al momento de interpretar los resultados. Otro dato de interés es que la mayoría de los tumores de mama detectados durante el rastreo intensivo fueron diagnosticados en una etapa temprana, incluyendo seis casos de carcinoma ductal in situ (10%) y 37 en estadio T1N0 casos (66%). Sólo en seis casos fueron catalogados como N1 (14%). Cuatro pacientes (todas portadoras de BRCA1) evolucionaron con metástasis, a pesar de la detección temprana y el tratamiento adyuvante aplicado.

Skytte y colaboradores¹⁹ publicaron en el año 2011 los resultados de un estudio de cohorte prospectivo sobre la MBRR. Unas 307 mujeres portadoras de mutaciones BCRA1/2, fueron incluidas en el seguimiento, de las cuales 96 optaron por la MBRR. Tres mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama en el grupo MBRR frente a 16 del grupo “control”, lo que correspondió a una incidencia de 0,8% persona-año frente a 1,7 respectivamente (HR:0,39; IC 95% 0,11 – 1,35; $p < 0,14$). La incidencia anual calculada fue de 1,1% versus 1,7%. Como evento

confundidor no relatado por los autores se destaca una diferencia significativa entre los grupos al evaluar la realización de la SORR. En el grupo de mujeres sometidas a MBRR el 40%(39/96) de ellas también se realizaron SORR con una mediana de edad de 39 años versus 20% (43/211) y una mediana de 43 años del grupo control.

5.1 Guías de práctica clínica

Las recomendaciones el Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los Estados Unidos⁹ (USPSTF – del inglés *U.S. Preventive Services Task Force*) realizadas en el año 2005 señala que no hay suficiente evidencia que permitan determinar los beneficios de la quimioprevención o el screening intensivo sobre los distintos resultados de salud en mujeres portadoras de una mutación deletérea en los genes BRCA1/2. Sin embargo, hay pruebas razonables de que la cirugía profiláctica disminuye significativamente la incidencia de cáncer mama y de ovario en estas mujeres y que las complicaciones asociadas a la MBRR (hematoma, infección, contractura, o con la reconstrucción ruptura del implante) y la SORR (infección, sangrado urinario tracto intestinal o lesiones, y la menopausia prematura) son de escasa magnitud al compararlas con los beneficios esperados. Al momento del desarrollo de este documento se encontraba disponible para su crítica y evaluación el documento que sería la actualización de estas recomendaciones.²⁰

En su guía de práctica clínica para a la evaluación de riesgo familiar en cáncer de mama y ovario la Red Nacional Integral del Cáncer de los Estados Unidos¹ (NCCN: del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) recomienda la SORR en aquellas mujeres con una mutación deletérea de los genes BRCA1 o 2 conocida, realizada idealmente entre los 35 y 40 años de edad, al término de la procreación, o a una edad más temprana si la edad de diagnóstico del cáncer de ovario diagnosticado en un familiar cercano fue más precoz. El panel de expertos recomienda la MBRR como una opción terapéutica que debe ser discutida caso por caso luego de haber sido evaluado el riesgo individual de cáncer de mama y la reducción del riesgo esperada por la cirugía.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO: del inglés *European Society for Medical Oncology*) en su guía de práctica clínica referente al cáncer de mama en pacientes portadoras de BRCA,¹⁰ recomienda la SORR (Categoría IIa, B) en aquellas mujeres portadoras de mutaciones deletéreas del gen BRCA antes de 35 años de edad y no deseen tener más hijos. Al referirse a la MBRR la enumera como la estrategia más eficaz disponible para la reducción del riesgo de cáncer de mama (categoría III, B).

El programa de prevención del Cáncer de Mama de la Región de Murcia²¹ propone la MBRR en aquellas mujeres con riesgo genético confirmado (portadoras de mutación BRCA1 o BRCA2) sólo tras discusión de resto de opciones posibles y luego realizar un proceso de consentimiento

informado muy exigente (al menos dos visitas separadas de 2-3 meses acompañada de una persona de confianza, discutiendo las limitaciones de la técnica, complicaciones estéticas, el riesgo residual, y completando la asesoría con la consulta a un genetista y cirujano plástico). Propone como técnica de elección, aunque siempre debe ser individualizada, la mastectomía subcutánea seguida de reconstrucción inmediata con expansor-prótesis o colgajo miocutáneo. Recomienda la SORR sólo en mujeres de riesgo genético confirmado (mutación BRCA1) con un riesgo vital estimado de desarrollar cáncer de ovario mayor al 40%, luego de los 40 años y no desear tener más descendencia. La toma de decisiones se debe realizar nuevamente a través del mismo consentimiento informado discutiendo para este caso las limitaciones de la técnica: incidiendo tanto en las complicaciones funcionales (morbilidad, menopausia precoz, repercusiones psicosexuales, recuperación física y psicológica) y el riesgo residual (cáncer peritoneal primario). Se recomienda la salpingooforectomía bilateral laparoscópica con/sin histerectomía asociada.

En Canadá el Grupo Nacional de Cáncer Hereditario²² (del inglés *Canadian National Hereditary Cancer Task Force*) plantea que los beneficios potenciales de la MBRR y la SORR como estrategia deben ser discutidas a todas las mujeres con mutaciones conocidas de los genes BRCA1/2. En referencia a la mastectomía la técnica quirúrgica debería aspirar a la máxima eliminación del tejido mamario, incluyendo la eliminación del complejo areola pezón, como también las extensiones axilar y subclavia. En las mujeres que están considerando la reconstrucción mamaria con prótesis, la fascia pectoral no debería ser eliminada con el fin de reducir el riesgo de rechazo. La cirugía de SORR debería eliminar de manera completa de ambos ovarios y trompas de Falopio, siendo la vía laparoscopia de elección.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía,²³ publicó en el año 2007 un informe sobre la efectividad de la cirugía profiláctica, la quimioprevención y el rastreo intensivo en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1/2. Los autores concluyen que las cirugías profilácticas (MBRR y SORR), se han asociado a una disminución en la incidencia de cáncer de mama y ginecológico. Sin embargo no se ha demostrado un aumento en la supervivencia en las pacientes sometidas a MBRR, y la evidencia en la supervivencia de la SORR es escasa y de baja calidad. Estos resultados deben interpretarse con cautela dado que ninguno de los trabajos evaluados tenía un diseño experimental, y todos aquellos que fueron seleccionados presentan problemas metodológicos con importantes limitaciones para interpretar la validez externa de los mismos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los problemas metodológicos detectados en estos estudios si bien pueden sobrestimar la efectividad de la cirugía, es improbable que invaliden el sentido de las asociaciones encontradas (efecto protector).

5.3 Políticas de cobertura

Existe concordancia entre las siguientes aseguradoras de los estados unidos de brindar cobertura a la MBRR y la SORR en mujeres portadores de mutaciones en el gen BRCA 1 o 2: Aetna¹¹, Blue Cross and Blue Shield de Florida¹², Cigna²⁴, Scott & White¹⁸, HealthPartners²⁵, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Carolina del Norte²⁶, ARBenefits²⁷ Presbyterian²⁸.

5.4 Costos

En el año 2011 Grann y colaboradores²⁹ publicaron una evaluación económica de las diferentes estrategias preventivas en pacientes afectadas con mutaciones deletéreas de los genes BRCA1/2, sin diagnóstico previo de cáncer. Las intervenciones evaluadas fueron: MBRR, SORR, la combinación ambas cirugías, el uso de tamoxifeno, el screening con mamografía, mamografía más resonancia magnética nuclear (RMN) de mama, y la SORR mas rastreo intensivo con RMN de mama. Los costos fueron expresados en términos de dólares estadounidense (U\$S)/ año 2.009. Calculando los años de vida salvados pero sin ajuste de la calidad de vida, la estrategia óptima fue la cirugía profiláctica, catalogada como la estrategia más eficaz y de menor costo. Sin embargo en los cálculos de costo-efectividad el ajuste con la calidad de vida tuvo un gran impacto, teniendo la estrategia de MBRR y SORR el costo total más bajo por sobre todas las otras estrategias, presentando la sobrevida más larga, pero las tasas de preferencia más baja (1.677 U\$S por año de vida ajustados por calidad (AVAC) y 4.535 U\$S por AVAC en aquellas con mutación del BRCA2). Por el contrario, la estrategia de SORR y rastreo intensivo con RMN junto con mamografía fue la intervención más costosa (ICER de 736.788 U\$S por AVAC), pero tenían los más altos AVAC desde una perspectiva social tanto para las portadoras de mutaciones de BRCA1 como del BRCA2.

Norum y colaboradores³⁰ evaluó la costo-efectividad de la SORR a la edad de 35 años con o sin MBRR cinco años antes versus ninguna intervención en pacientes con mutaciones sólo del gen BRCA1. El análisis fue llevado a cabo con datos epidemiológicos provenientes de Noruega aplicados sobre un modelo de Markov. Los costos fueron expresados en euros 2007 (€). La Eficacia fue calculada como años de vida ganados (AVG) y no se realizó ajuste por calidad de vida. El análisis de costo-efectividad indicó un costo total ahorrado que vario entre 340€ a 2.784€ por año de vida salvado dependiendo del tipo de intervención realizada (SORR con o sin MBRR). El costo total ahorrado por paciente tratado varió entre 4.949€ y 19.855€ dependiendo también del tipo de intervención.

6. CONCLUSIONES

La calidad de la evidencia encontrada es baja. La MBRR y la SORR como estrategias reductoras de riesgo mostraron una disminución en la incidencia de cáncer en mujeres portadoras de mutaciones deletéreas, aunque solo en el caso de la SORR este beneficio estuvo asociado a una menor mortalidad. Si bien la evidencia es todavía escasa y de baja calidad, existe consenso a nivel internacional en recomendar a la SORR, sobre todo en mujeres menores de 40 años, y en considerar y discutir de manera detallada los riesgos y beneficios de la MBRR. Debido a que el riesgo individual puede ser muy diferente entre personas portadoras, así como también el beneficio esperado por las distintas estrategias terapéuticas, la consulta de asesoramiento genético se considera esencial en el proceso de tomas de decisiones.

Anexo N°1: Recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos de los Estados Unidos (2009) para la Consulta de Evaluación de Riesgo Genético (no indicación de prueba genética).³¹

Todas aquellas mujeres que posean más de un 20% de posibilidades de tener una predisposición hereditaria al cáncer de mama/ovario para, que incluyen a:

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y ovario.
- Mujeres con cáncer de ovario y un familiar cercano (definido como madre, hermana, hija, abuela, nieta, tía) con de cáncer de ovario, mama o ambos antes de la menopausia.
- Mujeres pertenecientes a la etnia Judío Ashkenazi y cáncer de ovario o mama antes de los 40 años.
- Mujeres con cáncer de mama antes de los 50 años y posean un familiar cercano con cáncer de ovario, o mama en un hombre a cualquier edad
- Mujeres con un familiar cercano portador de una mutación BRCA.

También recomiendan la consulta de evaluación del riesgo genético puede ser adecuada para las mujeres con un 5% y un 10% de probabilidad de tener riesgo hereditario, incluyendo:

- Mujeres con cáncer de mama antes los 40 años de edad.
- Mujeres con de cáncer de ovario, carcinoma peritoneal primario o de trompas de Falopio, sea de histología serosa o alto grado a cualquier edad.
- Mujeres con cáncer de mama bilateral (sobre todo si el primer cáncer fue diagnosticado antes los 50 años).
- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años y un pariente cercano con cáncer de mama antes 50 años.
- Mujeres con cáncer de mama a cualquier edad y dos o más familiares con cáncer de mama a cualquier edad (particularmente si alguno fue diagnosticado antes de los 50 años).
- Mujeres sin diagnóstico previo pero con un familiar cercano que cumpla uno de los criterios anteriores.

Anexo N°2: Recomendaciones de la Agencia del Cáncer de la Columbia Británica (Canadá) para la referencia de mujeres al Programa de Cáncer Hereditario.³²

Solo deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Mutación genética confirmada en los genes BRCA1/2 en un miembro cercano de la familia.
- Posean en su Historia Personal :
 - Cáncer de ovario (solo histologías no mucinosas) a cualquier edad,
 - Cáncer de mama (incluyendo ductal carcinoma in situ) antes de los 35 años de edad,
 - Dos tumores de mama primarios, con al menos uno antes de los 50 años de edad.
- Antecedentes familiares:
 - Cáncer de mama y ovario en familiares cercanos,
 - Un familiar de sexo masculino con cáncer de mama y otro con cáncer de mama,
 - Dos familiares cercanos con cáncer de mama con diagnóstico antes de los 50 años de edad,
 - Dos parientes cercanos con cáncer de ovario,
 - Tres familiares con cáncer de mama siendo la edad de diagnóstico en uno de ellos antes de los 50 años.
- Si tiene ascendencia Judía Ashkenazi cualquier antecedente personal o familiar de cáncer de mama u ovario.

Anexo N°3: Consenso entre la Sociedad Española de Oncología Médica y las Sociedades de Atención Primaria.³³

Derivación de individuos o familias con riesgo aumentado de cáncer de mama o cáncer de mama-ovario (un criterio es suficiente):

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar |
| <ul style="list-style-type: none">• Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (antes de los 50 años) |
| <ul style="list-style-type: none">• Cáncer de mama y ovario en la misma paciente |
| <ul style="list-style-type: none">• Cáncer de mama en el varón |
| <ul style="list-style-type: none">• Cáncer de mama bilateral (uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años) |

7. BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines Version 3.2013.Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. 2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Accessed 08.07.2013.
2. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer*. Nov 1 2012;118(21):5210-5216.
3. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute*. Jun 5 2013;105(11):812-822.
4. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Apr 10 2007;25(11):1329-1333.
5. Bermejo-Perez MJ, Marquez-Calderon S, Llanos-Mendez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Jul 15 2007;121(2):225-231.
6. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. Jan 21 2009;101(2):80-87.
7. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Dec 2012;48(18):3355-3377.
8. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. May 1 2011;121(2):353-357.
9. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Annals of internal medicine*. Sep 6 2005;143(5):355-361.
10. Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Sep 2011;22 Suppl 6:vi31-34.
11. Aetna. Clinical Policy Bulletin 0227: BRCA Testing, Prophylactic Mastectomy, and Prophylactic Oophorectomy. 2013. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0227.html. Accessed 08.07.2013.
12. Blue Cross and Blue Shield of Florida (BCBSF). Medical Coverage Guidelines :Prophylactic Mastectomy. 2013. <http://mcgs.bcbsfl.com/>. Accessed 07.08.2013.
13. Nathanson KL, Domchek SM. Therapeutic approaches for women predisposed to breast cancer. *Annual review of medicine*. 2011;62:295-306.
14. Julian-Reynier C, Mancini J, Mouret-Fourme E, et al. Cancer risk management strategies and perceptions of unaffected women 5 years after predictive genetic testing for BRCA1/2 mutations. *European journal of human genetics : EJHG*. May 2011;19(5):500-506.
15. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cirugía Oncoplástica en Cáncer de Mama. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. 2012: http://www.socargcancer.org.ar/consensos/2012_consenso_oncoplastica.pdf. Accessed 19.08.2013.
16. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Sep 1 2010;304(9):967-975.
17. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(11):CD002748.
18. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with

- surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Apr 10 2013.
19. Skytte AB, Cruger D, Gerster M, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clinical genetics*. May 2011;79(5):431-437.
 20. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. DRAFT. 2013: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/brcatest/draftrecbrcatest.htm#ref65>. Accessed 19.08.2013.
 21. Riquelme FP, Jiménez JA, Gálvez MM, Marín CN. Programa de Prevención del Cáncer de Mama de la Región de Murcia. *Mujeres con Riesgo Incrementado*: Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Región de Murcia. España: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/66505-ProgramaPrevencionCancerMama.pdf>. Accessed 10.07.2013.
 22. Horsman D, Wilson BJ, Avar D, et al. Clinical management recommendations for surveillance and risk-reduction strategies for hereditary breast and ovarian cancer among individuals carrying a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. Jan 2007;29(1):45-60.
 23. Pérez M, Calderón S. Efectividad de la cirugía profiláctica, la quimioprevención y la vigilancia intensiva en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1/2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía 2007: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2006-10_BRCA.pdf. Accessed 19.08.2013.
 24. CIGNA HealthCare. Coverage Position Number: 0029. Prophylactic Mastectomy. 2006. https://my.cigna.com/teamsite/health/provider/medical/procedural/coverage_positions/medical/mm_0029_coveragepositioncriteria_prophylactic_mastectomy.pdf. Accessed 08.07.2013.
 25. HealthPartners. Policy number: P011-04. Prophylactic mastectomy. 2013. <http://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/prophylactic-mastectomy/>. Accessed 08.07.2013.
 26. North Carolina Division of Medical Assistance. Clinical Coverage Policy Nº: 1A-12. Breast Surgeries 2013. <http://www.ncdhhs.gov/dma/mp/1a12.pdf>. Accessed 07.08.2013.
 27. ARBenefits. Health Plan Coverage Policy: ARB0240. Cancer Prevention Surgery. 2012: <http://portal.arbenefits.org/coveragePolicies/Cancer%20Prevention%20Surgery%20-%20ARB0240.01.pdf>. Accessed 11.07.2013.
 28. Presbyterian. Prophylactic Mastectomy and Oophorectomy, with or without Hysterectomy, for the Prevention of Cancer. MPM 16.10. 2012. <http://www.phs.org/idc/groups/public/@phs/@php/documents/phscontent/wcmprod1030937.pdf>. Accessed 07.08.2013.
 29. Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. Feb 2011;125(3):837-847.
 30. Norum J, Hagen AI, Maehle L, Apold J, Burn J, Moller P. Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (PBSO) with or without prophylactic bilateral mastectomy (PBM) or no intervention in BRCA1 mutation carriers: a cost-effectiveness analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. May 2008;44(7):963-971.
 31. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstetrics and gynecology*. Apr 2009;113(4):957-966.
 32. Hereditary Cancer Program. British Columbia Cancer Agency. 2013: <http://www.screeningbc.ca/Hereditary/ForHealthProfessionals/HBOCCriteria.htm>.
 33. Robles L, Balmana J, Barrel I, et al. [Consensus on hereditary cancer between the Spanish Oncology Society and the primary care societies]. *Semergen / Sociedad Espanola de Medicina Rural y Generalista*. Jul-Aug 2013;39(5):259-266.