

Curso de Auditoria Médica - Hospital Alemán

Prof. Dr. Agustín Orlando

2013

Monografía

Mastectomía Profiláctica en Población de
Riesgo

Anexo: Legislación vigente sobre cirugía
reconstructiva mamaria

Rodrigo, Luciana - Mandolesi, Nazarena - Krasnokuki, Pedro A.



INTRODUCCION

El cáncer de mama es una enfermedad causada por la multiplicación anormal de las células de la mama. Afecta predominantemente mujeres entre 45 y 70 años de edad con factores predisponentes como antecedentes personales de cáncer de mama o enfermedad benigna, antecedentes familiares, tratamiento con radioterapia, hormonas, menstruación a edad temprana, edad avanzada al momento del primer parto o nuliparidad. 1% de los casos se presenta en hombres

Solo 5-10% de los casos de cáncer de mama son hereditarios. Hasta el momento se han identificado dos genes cuyas mutaciones se relacionan con alto riesgo de padecer el cáncer: BRCA 1 y BRCA 2

En Argentina es la primera causa de muerte por tumores en mujeres, generando 18000 nuevos casos y 5400 muertes por año. Luego de Uruguay, Argentina es el segundo país en América con el índice más alto de mortalidad por cáncer de mama. 75% de las mujeres que lo padecen, no tienen antecedentes familiares.

El pilar fundamental de las campañas de prevención es la detección temprana mediante el diagnóstico por imágenes (mamografías, ecografías), examen físico y autoevaluación (aunque en la mayoría de los casos, en esta última opción, la detección es tardía) ya que se conoce que aquellos tumores que al momento de la detección miden menos de 1 cm tienen hasta 90% de probabilidades de curación.

Desde hace unos meses, se debate la eficacia de la mastectomía profiláctica como método de prevención del cáncer de mama, a raíz de la difusión mediática que recibió este tratamiento como consecuencia de haber sido realizada a una actriz mundialmente reconocida. Lo que en nuestro país derivó, además, en la sanción de una nueva ley por la cual obras sociales y prepagas deben cubrir la reconstrucción post mastectomía por patología mamaria de forma obligatoria ya que la práctica se incluyó en el PMO.

Para la evaluación e investigación de ambos temas nos enfocaremos principalmente en la medicina basada en la evidencia y la legislación vigente para la evaluación de dos prácticas cuya ejecución aun plantea interrogantes en cuanto a efectividad y genera grandes discusiones a nivel costo-económico en obras sociales y prepagas.

El avance de la genética en la tipificación de determinados cánceres de mama incrementó en la población femenina, el interés en el pronóstico, desarrollo e identificación de aquellas mujeres con alto riesgo. Actualmente pacientes pertenecientes a estos grupos de alto riesgo consideran la mastectomía como método de prevención.

Se define como mastectomía al procedimiento quirúrgico mediante el cual se realiza la extirpación de la mama.

Tipos de mastectomía

Mastectomía **subcutánea**: se extirpa toda la glándula mamaria pero se deja el pezón y la areola.

Mastectomía **simple**: extirpación de toda la glándula mamaria pero no de los ganglios linfáticos que se encuentran debajo del brazo (ganglios axilares).

Mastectomía **radical**: extirpación de la mama, de los músculos pectorales y de los ganglios linfáticos axilares. Esta cirugía se consideró durante muchos años como el estándar para mujeres

con cáncer de mama, pero en la actualidad se utiliza en muy pocas ocasiones.

Mastectomía **radical modificada**: extirpación de toda la mama y de la mayoría de los ganglios linfáticos axilares, conservando los músculos pectorales. Hoy en día es la técnica más empleada.

Operaciones en la Mama en el PMO (NomNac)

060101 mastectomia radical

060102 mastectomia subradical

060103 mastectomia simple

060104 mastectomia subcutanea adenomastectomia

LA MASTECTOMÍA PREVENTIVA .

¿Qué es la mastectomía preventiva y qué tipos de procedimientos se usan en la mastectomía preventiva?

La mastectomía preventiva (también llamada mastectomía profiláctica o mastectomía de reducción de riesgo) es la extirpación quirúrgica de uno o de ambas mamas para hacer lo posible por prevenir o reducir el riesgo de cáncer de mama (1). La mastectomía preventiva consiste en uno de los dos procedimientos básicos: mastectomía total y mastectomía subcutánea. En una mastectomía total, el médico extirpa toda la mama y el pezón. En una mastectomía subcutánea, el médico extirpa el tejido de la mama pero deja el pezón intacto. Los médicos, por lo general, recomiendan una mastectomía total porque esta extirpa más tejido que una mastectomía subcutánea. Una mastectomía total proporciona la mayor protección contra la posibilidad de que se presente cáncer en cualquier tejido que haya quedado de la mama.

Los datos existentes sugieren que la mastectomía preventiva puede reducir considerablemente (casi 90%) la posibilidad de padecer cáncer de mama en mujeres que tienen riesgo moderado y alto.

Es importante que la mujer que piense hacerse una mastectomía preventiva hable con un médico sobre su riesgo de padecer cáncer de mama, sobre el procedimiento quirúrgico y sus posibles complicaciones y sobre otras opciones en vez de la cirugía.

¿Por qué habrá de pensar una mujer en hacerse una mastectomía preventiva?

Las mujeres que tienen un riesgo alto de padecer cáncer de mama pueden considerar la mastectomía preventiva como una forma de reducir su riesgo de esta enfermedad. Aquí abajo se incluye una lista de algunos de los factores que aumentan la posibilidad de una mujer de padecer cáncer de mama (2–6).

Cáncer de mama previo—Una mujer que ha tenido cáncer en uno de los mamas tiene más probabilidad de padecer un cáncer nuevo en el otro mama. A veces, estas mujeres pueden pensar en una mastectomía preventiva para reducir la posibilidad de padecer un nuevo cáncer de mama.

Antecedentes familiares de cáncer de mama—La mastectomía preventiva puede ser una opción para mujeres cuya madre, hermana o hija ha tenido cáncer de mama, especialmente si fueron diagnosticadas antes de los 50 años de edad. Si muchos familiares tienen cáncer de mama o de ovario, entonces el riesgo de una mujer de padecer cáncer de mama puede ser aún más alto.

Alteración de un gen causante de cáncer de mama—La mujer que tiene un resultado positivo de cambios, o mutaciones, en ciertos genes que aumentan el riesgo de cáncer de mama (tal como el gen BRCA1 o el BRCA2) puede pensar en una mastectomía preventiva.

Carcinoma lobulillar in situ—En ocasiones se piensa en la mastectomía preventiva para mujeres con carcinoma lobulillar in situ, una enfermedad que aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama en cualquiera de los mamas.

Microcalcificaciones difusas e indeterminadas o mamas densos—Rara vez se puede pensar en la mastectomía preventiva para una mujer que tiene microcalcificaciones difusas e indeterminadas (pequeños depósitos de calcio en el mama) o para una mujer cuyo tejido del mama es muy denso. El tejido denso de la mama se relaciona con un riesgo mayor de padecer cáncer de mama y dificulta hacer un diagnóstico de las anomalías del mama. Las múltiples biopsias, que pueden ser necesarias para diagnosticar anomalías en mamas densas, causan cicatrices y complican aún más el examen del tejido de la mama, ya sea con un examen físico o con una mamografía.

Radioterapia—La mujer que haya recibido radioterapia al pecho (incluso a los mamas) antes de los 30 años de edad tiene un riesgo mayor de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida. Esto incluye a las mujeres tratadas para linfoma de Hodgkin.

La mastectomía preventiva deberá considerarse en el contexto de los factores de riesgo únicos de cada paciente.

Efectividad

Los datos existentes sugieren que la mastectomía preventiva puede reducir considerablemente (casi 90%) la posibilidad de padecer cáncer de mama en mujeres de riesgo moderado y de riesgo alto (2, 6, 7). Sin embargo, nadie tiene la seguridad de que este procedimiento protegerá a una mujer en particular de cáncer de mama. El tejido del mama está ampliamente distribuido en la pared torácica, y a veces se puede encontrar en la axila, por encima de la clavícula, y en una zona tan baja como la del abdomen. Debido a que es imposible que el cirujano extirpe todo el tejido de mama, el cáncer de mama puede formarse todavía en la pequeña cantidad de tejido restante.

Desventajas

Al igual que en cualquier otra cirugía, pueden ocurrir complicaciones tales como hemorragia o infección (1). La mastectomía preventiva es irreversible y puede tener efectos psicológicos en la mujer debido a un cambio en la imagen corporal y a la falta de las funciones normales del mama (3–5, 7–9). La mujer deberá hablar de sus sentimientos sobre la mastectomía, así como también de las alternativas a la cirugía, con sus proveedores de cuidados médicos. Algunas mujeres obtienen una segunda opinión médica para que les ayude a tomar una decisión al respecto.

BRCA1 y BRCA2: el riesgo de cáncer y las pruebas genéticas

EN EEUU

El riesgo de desarrollar cáncer de mama y / o cáncer de ovario de una mujer es mucho mayor si se hereda una mutación deletérea (dañina) en el gen BRCA1 o BRCA2 .

- Los hombres con estas mutaciones también tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, y los hombres y las mujeres que tienen mutaciones BRCA1 o BRCA2 pueden tener mayor riesgo de otros tipos de cáncer.
- Las pruebas genéticas pueden detectar mutaciones BRCA1 y BRCA2 en las personas con antecedentes familiares de cáncer que sugiere la posible presencia de una mutación perjudicial en uno de estos genes.
- Si se encuentra una mutación dañina de BRCA1 o BRCA2, hay varias opciones disponibles para ayudar a una persona a manejar su riesgo de cáncer.

¿Qué son los genes BRCA1 y BRCA2 ?

BRCA1 y BRCA2 son genes humanos que producen proteínas supresoras de tumores. Estas proteínas ayudan a reparar el ADN dañado y, por lo tanto, juegan un papel en asegurar la estabilidad del material genético de la célula. Cuando cualquiera de estos genes está mutado o alterado, de tal manera que su producto proteico no se hace o no funciona correctamente, el daño del ADN no puede ser reparado adecuadamente. Como resultado, las células son más propensas a desarrollar alteraciones genéticas adicionales que pueden conducir al cáncer .

Las mutaciones específicas heredadas en los genes BRCA1 y BRCA2 aumentan el riesgo de cáncer de mama femenino y los cánceres de ovario, y se han asociado con un aumento de los riesgos de varios tipos adicionales de cáncer. Juntos, BRCA1 y BRCA2 representan entre 20 y 25 por ciento de los cánceres de mama hereditarios (1) y del 5 al 10 por ciento de todos los cánceres de mama (2) . Además, las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 representan alrededor del 15 por ciento de los cánceres de ovario en general (3). Los cánceres de mama asociados a mutaciones BRCA1 y BRCA2 tienden a desarrollarse a una edad más temprana que otros cánceres de mama.

La mutación de BRCA1 o BRCA2 pueden ser heredados de la madre o el padre de una persona. Cada hijo de un padre que lleva una mutación en uno de estos genes tiene una probabilidad del 50 por ciento de heredar la mutación. Los efectos de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se ven incluso cuando segunda copia del gen de una persona es normal.

El riesgo de por vida de una mujer de desarrollar cáncer de mama y / o cáncer de ovario es mucho mayor si se hereda una mutación dañina en BRCA1 o BRCA2.

De acuerdo con estimaciones recientes, 55 a 65 por ciento de las mujeres que heredan una mutación BRCA1 perjudicial y alrededor del 45 por ciento de las mujeres que heredan una mutación BRCA2 perjudicial desarrollará cáncer de mama en la edad de 70 años (5, 6).

En casi la mitad de las familias con múltiples casos de cáncer de mama y en hasta el 90 por ciento de las familias con ambos cáncer de mama y de ovario, su enfermedad está causada por mutaciones perjudiciales en BRCA1 o BRCA2.

Etnicidad

Las personas de ascendencia judía asquenazí tienen una mayor prevalencia de mutaciones perjudiciales BRCA1 y BRCA2 de personas en la población general.

Pruebas genéticas disponibles para detectar mutaciones BRCA1 y BRCA2

Se necesita ADN (a partir de una muestra de sangre o saliva) para las pruebas de mutación, se envía a un laboratorio para su análisis y toma alrededor de un mes para obtener los resultados. Su costo varía de cientos a miles de dólares.

Prevalencia

Debido a que el BRCA1 y BRCA2 mutados son relativamente raros en la población general , la mayoría de los expertos coinciden en que las pruebas de mutación de las personas que no tienen cáncer debe realizarse sólo cuando la historia familiar de la persona sugiere la posible presencia de una mutación dañina en BRCA1 o BRCA2.

La probabilidad de que una mutación perjudicial en el gen BRCA1 o BRCA2 se incrementa con ciertos patrones familiares de cáncer. Estos patrones incluyen (15) :

- Múltiples cánceres de mama (u ovario) en una familia (que suele diagnosticarse a edad temprana)
- Dos o más cánceres primarios en un solo miembro de la familia (más de un cáncer de mama o cáncer de mama y de ovario)
- Los casos de cáncer de mama masculino

Varias organizaciones profesionales y grupos de expertos, como el Grupo Especial de Servicios Preventivos de Estados Unidos, han desarrollado criterios clínicos que pueden ser útiles a los proveedores de atención de la salud en la identificación de individuos para los que las pruebas de mutación BRCA1 o BRCA2 puedan ser apropiadas (15):

- 1) mujeres adoptadas al nacer que desconocen su historia familiar.
- 2) mujer con un historial familiar desconocido tiene un cáncer de mama de aparición temprana o el cáncer de ovario.

Las sociedades profesionales no recomiendan que los niños, incluso aquellos con una historia familiar sugerente de una mutación BRCA1 o BRCA2, se sometan a las pruebas genéticas, ya que no existen estrategias de reducción de riesgos para los niños, y su riesgo de desarrollar un tipo de cáncer asociado con una mutación BRCA1 o BRCA2 es extremadamente bajo.

Evaluación de resultados

Las pruebas de mutación de BRCA1 y BRCA2 pueden dar varios resultados posibles: un resultado positivo, un resultado negativo, o un resultado ambiguo o incierto.

Un resultado positivo de la prueba indica que una persona ha heredado una mutación nociva conocida en BRCA1 o BRCA2 y, por lo tanto, tiene un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Sin embargo, no se puede saber si una persona realmente desarrollara cáncer ni cuándo. Muchas mujeres que heredan una mutación BRCA1 o BRCA2 nunca desarrollarán cáncer de mama o de ovario.

A tener en cuenta:

- Tanto los hombres como las mujeres que heredan los genes BRCA1 o BRCA2 mutados desarrollen o no desarrollen cáncer, pueden pasar las mutaciones a sus hijos e hijas. Cada niño tiene una probabilidad del 50 por ciento de heredar la mutación de uno de los padres.
- Si una persona se entera de que él o ella ha heredado una mutación BRCA1 o BRCA2 mutación dañina, esto significa que cada uno de sus hermanos tiene una probabilidad del 50 por ciento de haber heredado la mutación también.

Un resultado negativo de la prueba puede ser más difícil de entender que un resultado positivo porque lo que significa que el resultado depende en parte de la historia familiar de un individuo de cáncer.

Si un familiar cercano (primer o segundo grado) de la persona examinada es conocido por llevar una mutación BRCA1 o BRCA2, un resultado negativo de la prueba es clara: quiere decir que esa persona no lleva la mutación perjudicial y no puede transmitirlo a sus hijos. Tal resultado se llama un "verdadero negativo." Una persona con un resultado de estas pruebas tiene el mismo riesgo de cáncer que alguien en la población general.

Si la persona examinada tiene una historia familiar que sugiere la posibilidad de tener una mutación perjudicial en el gen BRCA1 o BRCA2 pero tal mutación no se ha identificado en la familia, un resultado negativo es menos claro. La probabilidad de que las pruebas genéticas no detecten un BRCA1 nocivo conocido o BRCA2 mutado es muy baja, pero podría suceder. Por otra parte, los científicos siguen descubriendo nuevas variantes de BRCA1 y BRCA2 y aún no han identificado todas las potencialmente nocivas.

A veces, una prueba genética encuentra un cambio en el gen BRCA1 o BRCA2 que no ha sido previamente asociado con el cáncer. Este tipo de resultado de la prueba puede ser descrito como "ambigua" (referido como "una variante genética de significado incierto"), ya que no se sabe si el cambio en el gen afecta el riesgo de desarrollar cáncer de una persona. Un estudio encontró que el 10 por ciento de las mujeres que se sometieron a pruebas de mutación BRCA1 y BRCA2 tenían este tipo de resultado ambiguo (16).

Opciones terapéuticas con mutaciones BRCA1 BRCA 2 conocidas

Hay varias opciones disponibles para la gestión de riesgo de cáncer en personas que tienen una mutación dañina de BRCA1 conocida o BRCA2. Estos incluyen un aumento en la detección temprana de cáncer, la cirugía profiláctica (reductora de riesgo) y la quimioprevención.

Cirugía Profiláctica (reducción de riesgos)

La cirugía profiláctica consiste en extraer la mayor cantidad de tejido "en riesgo " como sea posible. Las mujeres pueden optar por tener ambas mamas removidas (mastectomía profiláctica bilateral) para reducir el riesgo de cáncer de mama. La cirugía para extirpar un ovario y las trompas de Falopio (salpingo-ooforectomía profiláctica bilateral) puede ayudar a reducir su riesgo de cáncer de ovario y también reduce el riesgo de cáncer de mama las mujeres premenopáusicas, al eliminar una fuente de hormonas que puede alimentar el crecimiento de algunos tipos de cáncer de mama.

No se dispone de evidencia sobre la eficacia de la mastectomía bilateral profiláctica en la reducción del riesgo de cáncer de mama en los hombres con una mutación dañina de BRCA1 o BRCA2 o una historia familiar de cáncer de mama. Por lo tanto, la mastectomía profiláctica bilateral para los hombres con alto riesgo de cáncer de mama se considera un procedimiento experimental, y las compañías de seguros normalmente no lo cubrirán.

La cirugía profiláctica no garantiza completamente que el cáncer no se desarrollará porque no todo el tejido en riesgo puede ser eliminado por estos procedimientos. Algunas mujeres han desarrollado cáncer de mama, cáncer de ovario, o carcinomatosis peritoneal primaria (un tipo de cáncer similar al cáncer de ovario), incluso después de la cirugía profiláctica. Sin embargo, la reducción de la mortalidad asociada a este tipo de cirugía es sustancial: un estudio mostró que las mujeres que se sometieron a salpingo-ooforectomía bilateral tuvieron una reducción de casi el 80 por ciento en el riesgo de morir de cáncer de ovario y de una reducción de más del 50 por ciento en el riesgo de morir de mama cáncer (22).

Alguna evidencia sugiere que la cantidad de protección que la eliminación de los ovarios y las trompas de Falopio proporciona contra el desarrollo de cáncer de mama y de ovario puede variar entre los portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2 (23).

¿Cuáles son algunos de los beneficios de las pruebas genéticas del cáncer de mama y el cáncer de ovario?

Los beneficios potenciales de un resultado negativo incluyen una sensación de alivio y la posibilidad de que no se pueden necesitar exámenes especiales, exámenes o cirugías preventivas.

Un resultado positivo puede traer alivio a la incertidumbre y permitir a la gente a tomar decisiones informadas sobre su futuro, incluyendo la adopción de medidas para reducir su riesgo de cáncer. Además, las personas que tienen un resultado positivo de la prueba pueden ser capaces de participar en la investigación médica que podría, a la larga, ayudar a reducir las muertes por cáncer de ovario y mama.

¿Cuáles son las implicaciones de tener una mutación BRCA1 o BRCA2 del cáncer de mama y el pronóstico y tratamiento del cáncer de ovario?

Existe cierta evidencia de que, a largo plazo, las mujeres que llevan estas mutaciones son más propensas a desarrollar un segundo cáncer, tanto en la misma mama (ipsilateral) como la opuesta, más que las mujeres que no llevan estas mutaciones. Por lo tanto, algunas mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 dañina que desarrollan cáncer de mama en una mama optan por una mastectomía bilateral, aunque de otro modo serían candidatas a cirugía conservadora de la mama. De hecho, debido al aumento del riesgo de un segundo cáncer de mama entre las portadoras de una mutación BRCA1 y BRCA2, algunos médicos recomiendan que las mujeres con cáncer de mama de inicio temprano y aquellos cuya historia familiar es consistente con una mutación en uno de estos genes realicen pruebas genéticas de diagnóstico sobre estos genes.

Los cánceres de mama en mujeres con una mutación BRCA1 perjudicial son también más propensos a tener cáncer triple negativo (tinción negativa para receptores de estrógenos, progesterona y HER2/neu), y este tipo de cáncer generalmente tiene peor pronóstico que otros tipos de cáncer de mama. Sin embargo, un estudio encontró que, entre las mujeres con cáncer de ovario, los que tienen un BRCA1 o BRCA2 dañino, tenían más probabilidades de sobrevivir durante 5 años de los que no tienen esa mutación. Los resultados fueron mejores entre las mujeres con una mutación BRCA2 (28).

Debido a que los productos de los genes BRCA1 y BRCA2 están involucrados en la reparación del ADN, algunos investigadores han sugerido que las células cancerosas con una mutación perjudicial en cualquiera de estos genes pueden ser más sensibles a los agentes contra el cáncer que actúan al dañar el ADN, tales como cisplatino. En estudios preclínicos, se han encontrado medicamentos llamados inhibidores de PARP, que bloquean la reparación de daños en el ADN, para detener el crecimiento de células cancerosas que tienen mutaciones BRCA1 o BRCA2. Estos medicamentos también han mostrado actividad en pacientes con cáncer que llevan los genes BRCA1 o BRCA2, y los investigadores están continuando con el desarrollo y prueba de estos fármacos.

En Europa

A través de la búsqueda de estudios de investigación dimos con una revisión realizada por personal del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. La misma se realizó con material obtenido a partir de la búsqueda electrónica en el Registro Central de Cochrane de Ensayos controlados (CENTRAL), en EMBASE, CANCELIT y Science Citation Index.

En la búsqueda se buscaron ensayos aleatorios (por tener el más alto nivel de pruebas), al no encontrarlos se incluyeron de cohortes, de casos y controles y series de casos.

Solo se incluyeron estudios en inglés.

Las participantes comprendían mujeres con riesgo de cáncer de mama (por antecedentes familiares, cáncer previo en una mama, varias biopsias previas de mama, hiperplasia atípica o enfermedad mamaria proliferativa).

Se incluyeron, también, todos los tipos de mastectomía profiláctica (arriba mencionadas).

Esta revisión tuvo como objetivo primario determinar si la mastectomía profiláctica reduce la mortalidad en mujeres que nunca tuvieron cáncer de mama (sin antecedentes familiares, con antecedentes, portadoras de BCRA 1 y 2) y como objetivos secundarios determinar si reduce la incidencia y mortalidad por cáncer de mama, supervivencia libre de enfermedad, analizar la morbilidad física, calidad de vida, satisfacción y evaluar la esfera emocional y social de pacientes sometidas a esta práctica.

En la búsqueda se obtuvieron 23 estudios en los que participaron un total de 4000 pacientes en su mayoría pertenecientes a series de casos o estudios de cohortes. Todos informaron disminución en la incidencia de cáncer de mama y mortalidad específica.

13 estudios evaluaron efectividad.

9 estudios evaluaron medidas psicosociales, determinando un alto índice de satisfacción con la decisión lo que indica una notable disminución en lo que respecta a morbilidad psicológica (nivel disminuido de inquietud emocional) y bajo nivel de satisfacción respecto a los resultados estéticos, relacionados con los sentimientos de feminidad y los cambios negativos en la imagen corporal.

1 solo estudio evaluó la satisfacción con el apoyo psicológico proporcionado por el personal de asistencia sanitaria, demostrando importantes niveles de disconformidad con las sesiones informativas refiriendo que la información tenía un nivel alto de dificultad en cuanto a comprensión, generando dudas respecto de la decisión correcta a tomar.

Para determinar que estudios se tomarían para la revisión, se plantearon interrogantes. Estos interrogantes conformarían los criterios de inclusión ya que los estudios que respondan a los mismos, descartarían de forma indirecta ciertos sesgos que se tuvieron en cuenta para la selección.

Dentro de los estudios evaluados la fuente más frecuente de sesgo fue la de selección ya que la mayoría no pudo ajustarse a todas las variables importantes ni a los factores de confusión potenciales.

Con respecto al sesgo de detección, la causa más frecuente del mismo fue el sesgo de recuerdo en lo que se refiere a calidad de vida antes y después de la mastectomía profiláctica y la supervivencia libre de enfermedad, ya que no se especificaron intervalos de seguimiento para detectar recurrencia de la enfermedad.

Como punto importante a tener en cuenta dentro del sesgo de detección, en general en los estudios, no se informó sobre el cegamiento del evaluador de resultados.

Basándose en estos criterios de inclusión, la revisión tomó 23 estudios, como se había mencionado previamente, que cumplían con la mayoría de los criterios de inclusión.

RESULTADOS GENERALES.

Los resultados se evaluarán de acuerdo al procedimiento:

MASTECTOMIA PROFILACTICA BILATERAL

MASTECTOMIA PROFILACTICA CONTRALATERAL

MASTECTOMIA BILATERAL Y CONTRALATERAL COMBINADA

MASTECTOMIA PROFILACTICA BILATERAL.

Pacientes con mutaciones en BCRA 1 y 2 (MUY ALTO RIESGO), se informó 1 muerte dentro de las 63 pacientes en el grupo control, 0 muertes dentro de las 76 que realizaron MPB. Con reducción del riesgo relativo entre el 85-100% (periodo de seguimiento promedio de 13 años).

De las 214 pacientes que contaban con antecedentes familiares, pero no eran portadoras de los genes BRCA1/2 (ALTO RIESGO), solo 2 del grupo que realizó MPB murieron, contra 90 muertes del grupo control (periodo de 14 años de seguimiento). Reducción del 81-94% de reducción de riesgo de morir posterior a la mastectomía bilateral y una disminución de la incidencia del 90-94% (3 participantes desarrollaron cáncer de mama posterior a la cirugía).

En el grupo de 425 pacientes de riesgo moderado, la reducción fue del 100%. Disminución de la incidencia post-intervención del 99% (4 participantes desarrollaron cáncer de mama posterior a la cirugía en un periodo de seguimiento variable: 2 a 14 años).

Ningún estudio brindó datos sobre la supervivencia libre de enfermedad en este grupo.

Con respecto a la morbilidad física en este grupo (definida como cirugías no anticipadas por complicaciones posteriores a mastectomía bilateral con reconstrucción) se informó que el 49% fue sometido a nuevas

operaciones por los siguientes motivos (en orden de frecuencia): problemas relacionados con el implante, inquietudes estéticas y complicaciones postoperatorias inmediatas.

Se podría considerar que este último punto tiene cierto grado de relación con la satisfacción relacionada con el resultado estético. Si bien el proceso en sí, disminuyó significativamente el nivel de inquietud emocional o nivel de preocupación, entre un 20-30% informo que estaba insatisfecha con los resultados estéticos e incluso que habían sido peores de lo esperado, sumado a ello se informaron efectos adversos en relación con los sentimientos de feminidad.

El 66% se manifestó insatisfecho con el asesoramiento y las sesiones informativas.

MASTECTOMIA PROFILACTICA CONTRALATERAL

En este grupo se informó una mejora en la supervivencia específica de la enfermedad (considerando solo subgrupos de pacientes con diagnóstico en etapas iniciales de la enfermedad) con seguimientos de 15 años, acompañada de una disminución de la incidencia.

El dato más relevante fue la supervivencia libre de enfermedad del 89% para el grupo MP y del 90% para el grupo control, aunque debe tenerse en cuenta que al no haberse estandarizado, en este caso, los intervalos de seguimiento, no se pudo reducir correctamente el sesgo de detección.

El porcentaje de satisfacción con la decisión fue elevado.

MASTECTOMIA PROFILACTICA CONTRALATERAL Y BILATERAL COMBINADA.

Un estudio informo que 3/1500 pacientes murieron de cáncer de mama, posterior a la cirugía profiláctica.

Con un seguimiento menor a 5 años, 3 estudios informaron pocos casos de incidencia luego de la cirugía (no se detallan valores).

30% se perdieron en el seguimiento.

5% desarrollaron necrosis de piel (morbilidad física).

EN NUESTRO PAÍS

El Instituto de Efectividad Clínica (IECS), 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, seleccionando 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.

La cohorte PROSE (n=2482 mujeres portadoras de mutaciones) asoció la realización de la salpingo ooforectomía (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).

Mediante este estudio se evidencio la asociación de la mastectomía bilateral (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) confirmo 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.

La Red Nacional de Cáncer de los Estados Unidos y la Sociedad Europea de Oncología 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.

En cuanto a las 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 revisión se realizó en base a los estudios disponibles, observacionales en su mayoría. Para la obtención de resultados de mayor confiabilidad lo ideal sería que la revisión se base en ensayos controlados aleatorios con un mayor periodo de seguimiento (algunos fueron menores a 5 años) y mejor control de sesgos.

La mayoría de los grupos carecía de grupos de comparación, por lo que se utilizaba un modelo estadístico para simularlos. En ciertos estudios se incluyeron mujeres que no se encontraban dentro del grupo de alto riesgo, no se identificaron subgrupos por pruebas genéticas y en otros se informaron elevadas tasas de deserción.

Si bien los estudios en esta revisión indicaron que la mastectomía profiláctica bilateral lograba una reducción en la incidencia y muerte por cáncer de mama, varios sesgos no permiten considerar confiables estos hallazgos, ya que mediante una estimación la mayoría de las mujeres de alto riesgo (por antecedentes familiares, no necesariamente portadoras de BRCA 1-2) no hubiesen fallecido por cáncer de mama aun sin la cirugía. Las pacientes que decidieron llevar a cabo este procedimiento, informaron menor nivel de ansiedad y preocupación. Este grupo de mujeres consideraba que era inevitable desarrollar cáncer de mama.

En cuanto a las mujeres con diagnóstico primario de cáncer de mama, no se encontraron pruebas suficientes (limitados por sesgos de detección, selección y deserción junto a la falta de grupos de comparación) para determinar que la mastectomía contralateral mejora la supervivencia. De hecho, uno de los estudios, considera que en estos casos en particular debe evaluarse el pronóstico y en caso de que el riesgo de muerte por metástasis supere el de cáncer en la mama contralateral no debería realizarse esta intervención.

Basándonos en los resultados, tanto del grupo de mastectomía bilateral como contralateral, se concluyó que la morbilidad física es frecuente ya que posterior a la mastectomía debían someterse a nuevas cirugías (imprevistas) relacionadas con la reconstrucción. Relacionado con este último punto, se vio afectada la satisfacción respecto a los resultados estéticos y la imagen corporal junto con los sentimientos de feminidad se vieron afectados en forma adversa.

Un hallazgo consistente, fue la insatisfacción relacionada con la asistencia médica en cuanto a la información del procedimiento, riesgos y beneficios. Particularmente el grupo de la mastectomía bilateral, atribuía su insatisfacción a que la discusión o el asesoramiento para someterse a este procedimiento había sido iniciado por el médico.

La motivación principal debe ser del paciente, quien debe estar correctamente informado sin ejercer presión en la toma de decisiones por parte del profesional médico. Debe comprender e informarse sobre otros métodos de prevención (ecografía, mamografía, tamoxifeno, ovariectomía, etc). No es una decisión urgente, no es un procedimiento que se considere de rutina, se deben evaluar todas las opciones y comprender que no existen datos confiables a largo plazo acerca de la supervivencia.

Es un procedimiento radical a considerar, quizás, en pacientes de muy alto riesgo y de llevarse a cabo debe contarse con apoyo psicológico durante todo el proceso.

Aun así, no debe perderse de vista que en las mastectomías subcutáneas y totales, no se extrae el tejido mamario en su totalidad, por lo que aun el cáncer se puede presentar después de la mastectomía profiláctica.

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

ANEXO

ASPECTOS LEGALES DE LA COBERTURA DE LA CIRUGIA RECONSTRUCTIVA POR PATOLOGIA MAMARIA.

LEGISLACION PRECEDENTE

1) Legislacion de la Ciudad Autonoma de Buenos Aires. Ley 2.507

Esta ley fue sancionada el 15 de Noviembre de 2007 y promulgada el 7 de Diciembre del mismo año. En el artículo 1, el Poder Ejecutivo de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires garantiza que a todas las mujeres que por patología mamaria se les haya practicado una mastectomía en un hospital del subsector estatal, se les realizara de forma gratuita cirugía reparadora y/o reconstrucción mamaria. Garantizando también la provisión del implante mamario y/o sostén ortopédico adecuado.

Serán beneficiarias:

*mujeres con domicilio (mayor a 2 años) en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

*mujeres sin cobertura medica

*prescripción médica expedida por profesional tratante perteneciente a subsector estatal de salud de la ciudad autónoma.

2) Proyecto de Ley 8041

El 16 de Abril de 2013 la legislatura de la provincia de Neuquén presento un proyecto de ley que proponía que los efectores del Servicio Público de la Salud de la Provincia de Neuquén incorporaran a sus coberturas de prestaciones médicas gratuitas la cirugía reparadora y/o reconstructiva de mama post mastectomía, **cualquier sea su tipo**, con provisión de implante mamario, salvo contraindicación médica.

Las beneficiarias serian:

*Mujeres con domicilio en la provincia de Neuquén (de al menos 2 años)

* Sin cobertura de salud

* Prescripción médica de profesional del sector público.

Fundamentos para presentar el proyecto de ley.

Los fundamentos para la presentación de dicho proyecto se basaron fundamentalmente en la Plataforma de Acción de la Cumbre de Derechos Humanos desarrollada en Viena en 1993 donde se reconoce la importancia del disfrute de la mujer en el más alto nivel de salud física y mental durante toda su vida.

Por su parte el Comité de la CEDAW (Convención sobre la eliminación de todas las formas de discriminación contra la mujer) expresa que los Estados tienen la obligación de adoptar medidas legislativas, judiciales, administrativas, presupuestarias y económicas para que la mujer pueda disfrutar de sus derechos de atención médica, posibilitando la prevención, detección y tratamiento de enfermedades propias de la mujer.

Según un informe publicado en la Revista Panamericana de la Salud, en América Latina y el Caribe mueren 30000 por cáncer de mama, 83 por día. Plantean que también resulta preocupante la dificultad para lograr la prevención primaria de esta neoplasia y que si bien la mamografía puede reducir la mortalidad hasta un 23% en mujeres de 50 años o más, aún hay regiones con bajo desarrollo tecnológico que no lo pueden aplicar.

Según cifras del año 2009 del Ministerio de Salud en Argentina mueren por año 5400 mujeres por esta patología y se diagnostican 17000 nuevos casos. Dos de tres pueden curarse, un tercio prevenirse, la detección temprana y el tratamiento ayudaría a que otro tercio no muera.

En nuestro país, la ley 23.661 determina como objetivo fundamental proveer el otorgamiento de prestaciones de salud igualitarias, integrales y humanizadas tendientes a la promoción, protección, recuperación y rehabilitación de la salud. Por ello consideraron proponer prácticas humanizadas referentes a la salud de las mujeres, desde una perspectiva que contemple las diferencias con que las enfermedades impactan en varones y mujeres.

En el año 2010 la senadora Soria de la Provincia de La Rioja, presento ante el Congreso de la Nación un proyecto de su autoría (con dictamen favorable de todas las comisiones), donde se planteaba la problemática de la mastectomía. La senadora se interesó en el aspecto psicológico, en lo que la mastectomía generaba en la mujer, definiéndolo como una pérdida, un ataque a su integridad física y a su valorización como mujer. Provocando sentimiento de rechazo hacia esa parte del cuerpo y temor a no ser deseada. Lo que nos indica que en nuestra cultura la identidad femenina está depositada corporalmente sobre las mamas y la pérdida de las mismas es vivida como una invasión tanto a su integridad física como a su valoración como mujer.

LEY 26.872

El día 3 de Julio del corriente año fue sancionada esta ley y promulgada el 5 de Agosto.

La misma establece que **TODOS LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD PUBLICOS Y LAS OBRAS SOCIALES** enmarcadas en la ley 23.660 y 23.661, la Obra Social del Poder Judicial de la Nación, la Dirección de Ayuda Social para el Personal del Congreso de la Nación, empresas de medicina prepagas, entidades que brinden atención a personal de las universidades, deben cubrir la cirugía reconstructiva como consecuencia de una mastectomía por patología mamaria así también la provisión de prótesis necesarias.

Bibliografía

<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tratamiento/mastectomia-preventiva>

1. Singletary SE. Techniques in surgery: therapeutic and prophylactic mastectomy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborn CK, editors. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
2. Sherry RM. Cancer prevention: role of surgery in cancer prevention. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol. 1 and 2. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
3. Dickson RB, Lippman ME. Cancer of the breast. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol. 1 and 2. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
4. Sakorafas GH. Women at high risk for breast cancer: preventive strategies. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2002; 69(4):264–266. [[PubMed Abstract](#)]
5. Taucher S, Gnant M, Jakesz R. Preventive mastectomy in patients at breast cancer risk due to genetic alterations in the BRCA1 and BRCA2 gene. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2003; 388(1):3–8. [[PubMed Abstract](#)]
6. Anderson BO. Prophylactic surgery to reduce breast cancer risk: a brief literature review. *The Breast Journal* 2001; 7(5):321–330. [[PubMed Abstract](#)]
7. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340(2):77–84. [[PubMed Abstract](#)]
8. Keefe KA, Meyskens FL Jr. Cancer prevention. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editors. *Clinical Oncology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2000.
9. Levine DA, Gemignani ML. Prophylactic surgery in hereditary breast/ovarian cancer syndrome. *Oncology* 2003; 17(7):932–941. [[PubMed Abstract](#)]
10. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(22):1652–1662. [[PubMed Abstract](#)]
11. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *Journal of the American Medical Association* 2006; 295(23):2727–2741. [[PubMed Abstract](#)]
12. Monteiro M. Physical therapy implications following the TRAM procedure. *Physical Therapy* 1997; 77(7):765–770. [[PubMed Abstract](#)]

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>

1. Easton DF. [How many more breast cancer predisposition genes are there?](#) *Breast Cancer Research* 1999; 1(1):14–17.
2. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. *Human Genetics* 2008; 124(1):31–42.

[\[PubMed Abstract\]](#)

3. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104(12):2807–16.

[\[PubMed Abstract\]](#)

4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics* 2003; 72(5):1117–1130.

[\[PubMed Abstract\]](#)

5. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(11):1329–1333.

[\[PubMed Abstract\]](#)

6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds.). (2013) [SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010](#). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Retrieved June 24, 2013.
7. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94(18):1365–1372.

[\[PubMed Abstract\]](#)

8. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006; 296(2):185–192.

[\[PubMed Abstract\]](#)

9. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(23):1811–1814.

[\[PubMed Abstract\]](#)

10. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer* 2007; 96(1):11–15.

[\[PubMed Abstract\]](#)

11. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(3):433–438.

[\[PubMed Abstract\]](#)

12. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295(12):1379–1388.


[\[PubMed Abstract\]](#)

13. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Research* 2006; 66(16):8297–8308.

[\[PubMed Abstract\]](#)

14. John EM, Miron A, Gong G, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 U.S. racial/ethnic groups. *JAMA* 2007; 298(24):2869–2876.

[\[PubMed Abstract\]](#)

15. U.S. Preventive Services Task Force. *Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: Recommendation Statement*. Retrieved August 8, 2009, from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf05/brcagen/brcagenrs.htm> .

16. Peshkin BN, DeMarco TA, Brogan BM, Lerman C, Isaacs C. BRCA1/2 testing: Complex themes in result interpretation. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(9):2555–2565.

[\[PubMed Abstract\]](#)

17. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277(12):997–1003.

[\[PubMed Abstract\]](#)

18. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(5):427–437. [\[PubMed Abstract\]](#)

19. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292(11):1317–1325.

[\[PubMed Abstract\]](#)

20. Obdeijn IM, Loo CE, Rijnsburger AJ, et al. Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 119(2):399–407.

[\[PubMed Abstract\]](#)

21. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, et al. Screening for familial ovarian cancer: Poor survival of BRCA1/2 related cancers. *Journal of Medical Genetics* 2009; 46(9):593–597.

[\[PubMed Abstract\]](#)

22. 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* 2010; 304(9):967–975.

[\[PubMed Abstract\]](#)

23. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(8):1331–1337.

[\[PubMed Abstract\]](#)

24. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286(18):2251–2256. [\[PubMed Abstract\]](#)
25. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(25):3091-3099.

[\[PubMed Abstract\]](#)

26. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: An update. *International Journal of Cancer* 2006; 118(9):2281–2284.

[\[PubMed Abstract\]](#)

27. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: A case-control study. *Lancet Oncology* 2007; 8(1):26–34.

[\[PubMed Abstract\]](#)

28. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012; 307(4):382–390.

[\[PubMed Abstract\]](#)

29. Cirugía de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o 2
30. 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.

http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod_publicacion=1559&familia=5&origen_publicacion=buscador

31. <http://www.infoleg.gov.ar>