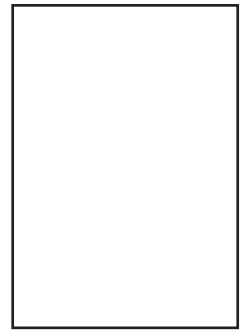


Medicina basada en la evidencia y mastectomía profiláctica: nuevas perspectivas para un dilema clásico

Evidence based medicine and prophylactic mastectomy: a new viewpoint for a classic dilemma



Landín, L.*, Guillén, I.G.*, Moreda, M.L.**, Pérez del Caz, M.D.**, Simón, E.**,
Herrero, J.**, Francés, M.J.**, Codina, J.***

Landín, L.

Resumen

El objetivo del presente artículo es interpretar en términos de “medicina basada en la evidencia” los riesgos y beneficios de una mastectomía profiláctica en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama. Llevamos a cabo una revisión no sistemática de resultados de mastectomía profiláctica. Calculamos el número de pacientes a los que es necesario realizar mastectomía para evitar un cáncer de mama (número-necesario-tratar) y el número de pacientes que es necesario someter a mastectomía para que se produzca un fallecimiento (número-necesario-dañar) a partir de datos publicados de reducción de riesgo de padecer cáncer de mama (90%) y el aumento del riesgo de fallecimiento (1,14%). Calculamos la probabilidad de ayudar a nuestro paciente frente a dañarle y la ajustamos a las preferencias del paciente mediante una escala visual. Se presentan ajustes aplicados a tres casos hipotéticos de preferencias de distintos pacientes. La probabilidad de evitar un cáncer de mama en pacientes con historia familiar de alto riesgo de cáncer de mama frente a fallecer a consecuencia de la intervención es en nuestro estudio de 30,5 frente a 1 (30,5:1). En conclusión las pacientes con historia familiar de alto riesgo de cáncer de mama pueden beneficiarse de una mastectomía profiláctica, si comparamos el riesgo de padecer cáncer de mama frente al riesgo de fallecer a consecuencia de la intervención.

Abstract

We try to interpret in evidence based medicine” terms the prophylactic mastectomy benefits and risks in women at high risk of breast cancer, and we do a prophylactic mastectomy non-systematic review. We calculate the number needed to treat with mastectomy to prevent a breast cancer, and the number treated to see a death as a harmful effect (number needed to hurt), from published data of risk reduction of breast cancer (90%) and risk increase of death (1,14%). We then calculate the probability of aid versus harm our patient and adjust to the patients preferences measured by visual scale. We present three theoretical cases of patients with different preferences. Avoiding a breast cancer in high-risk women by prophylactic mastectomy is 30,5 times more feasible than dying because of surgery. As conclusion, women with high-risk family history of breast cancer can benefit from a prophylactic mastectomy comparing the risk of developing cancer with the risk of dying from surgery.

Palabras clave Mastectomía profiláctica
Medicina Basada en Evidencia
Código numérico 103-5213

Key words Prophylactic Mastectomy.
Evidence Based Medicine
Código numérico 103-5213

* Médico Residente
** Médico Adjunto
*** Jefe de Servicio

Introducción

Las mujeres con historia familiar de alto riesgo de cáncer de mama o portadoras de las mutaciones genéticas BRCA1 ó BRCA2 pueden optar por someterse a una mastectomía profiláctica bilateral. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama en una mujer occidental a lo largo de su vida es de un 11%(2). En el caso de mujeres con historia familiar de alto riesgo esta estimación es de un 38,7%(3), y en mujeres portadoras del gen BRCA1 ó BRCA2 de un 62,8% hasta los 70 años de vida (4). Hartmann y cols. han definido ocho criterios de alto riesgo, de los cuales se debe cumplir al menos uno (Tabla I).

Las mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama pueden someterse a distintas estrategias preventivas, que pueden incluir seguimiento con controles periódicos, ooforectomía, mastectomía profiláctica o ambas, y quimiopprofilaxis con tamoxifeno.

Las indicaciones para la mastectomía profiláctica siguen siendo un tema de debate por dos razones principales: la primera está en la imposibilidad de eliminar totalmente el tejido mamario, y habiéndose documentado casos de cáncer de mama sobre el epitelio glandular residual tras mastectomía profiláctica, tanto subcutánea como total(5). La segunda, es el impacto que produce la mastectomía en la mujer, tanto en el aspecto corporal como en el psicológico. En consecuencia debemos considerar cuáles son los beneficios y daños potenciales de la mastectomía profiláctica en nuestra paciente de alto riesgo.

En el presente estudio pretendemos unificar los resultados obtenidos de diversas publicaciones de forma sencilla, interpretándolos en términos de "medicina basada en la evidencia" [MBE] para ayudar a que nuestra paciente tome su propia decisión sobre el tratamiento. De esta forma se individualizan los beneficios y riesgos de la terapia, se incorporan las preferencias de las pacientes y se les informa de la probabilidad de beneficio o perjuicio del tratamiento.

Tabla I: Criterios de Alto Riesgo

- Dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama.
- Un familiar de primer grado y dos o más de segundo o tercer grado con cáncer de mama.
- Un familiar de primer grado con cáncer de mama antes de los 45 años y otro familiar con cáncer de mama.
- Un familiar de primer grado con cáncer de mama y uno o más familiares con cáncer de ovario.
- Dos familiares de segundo grado o de tercer grado con cáncer de mama y uno o más con cáncer de ovario.
- Un familiar de segundo grado o tercer grado con cáncer de mama y dos o más con cáncer de ovario.
- Tres o más familiares de segundo grado o tercer grado con cáncer de mama.
- Un familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral.

Material y Método

Se realiza una revisión no sistemática de trabajos relacionados con mastectomía profiláctica, seguida de una búsqueda manual de artículos relacionados con mastectomía y genes BRCA. Se seleccionan dos artículos sobre la eficacia de la mastectomía profiláctica (2,5).

Hartmann y cols(2). presentan un artículo retrospectivo que incluye un seguimiento de 1.065 mujeres durante 14 años tras someterse a una mastectomía profiláctica. Para calcular la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama realizaron un estudio de casos y controles utilizando como controles a las hermanas de las pacientes de alto riesgo. Encontraron 214 mujeres de alto riesgo que solicitaron la realización de una mastectomía profiláctica y que fueron seguidas junto a 403 hermanas. Al final del seguimiento, 156 (38,7%) de las hermanas presentaron cáncer de mama. En cambio aparecieron sólo 3 casos de cáncer de mama en las mujeres sometidas a mastectomía. El estudio presenta como conclusión una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama del 90% ($p < 0,001$) tras la realización de una mastectomía profiláctica en mujeres de alto riesgo.

Este artículo supone la base principal del presente trabajo, y lo utilizaremos para calcular el beneficio de la mastectomía profiláctica. (Tabla II)

Meigers-Heijboer y cols(6) publicaron un estudio prospectivo de mastectomía realizada sobre 76 pacientes portadoras de mutaciones BRCA1 ó BRCA2. Hasta el momento de la publicación las pacientes presentan un seguimiento de 3 años, sin presentar ningún caso de cáncer de mama. Se compara este resultado con el seguimiento sin mastectomía de 63 portadoras del gen BRCA1 ó BRCA2 durante 3 años, en el que han aparecido 8 casos de cáncer mamario (12,6%). Existe una reducción significativa del riesgo ($p = 0,003$).

Para estimar las complicaciones de una mastectomía hemos revisado los datos publicados por Say y Donegan(7) en una serie de 1551 mastectomías como tratamiento del cáncer de mama. De ellas 175 fueron mastectomías simples y 2 (1,14%) fallecieron. Otros efectos adversos presentados fueron seroma (30%), hematoma (6%), infección (6%). Este artículo sirve como fuente de información para estimar los posibles efectos adversos de la mastectomía.

Tabla II: Estudio Casos-Controles

	Probandos (Mastectomía)	Controles (hermanas) (No Mastectomía)
Ca. Mama	3	156
No Ca. mama	211	247

Se propone para el trabajo en la asistencia clínica que las ventajas e inconvenientes de las terapias sobre el paciente se expresen en forma de “número de pacientes que es necesario tratar para conseguir un efecto favorable” : Número – necesario – tratar [NNT], o un efecto adverso adicional Número – necesario – dañar [NND] (8). Estos conceptos transmiten una idea muy aproximada del efecto que la terapia va a tener sobre nuestro paciente. El NNT, nos proporciona una buena medida del esfuerzo que nosotros y nuestros pacientes tenemos que realizar para prevenir un acontecimiento desfavorable. De forma análoga el NND, se define como “el número de pacientes que es necesario someter a una terapia para que dicha terapia produzca un efecto adverso”.

Los beneficios y daños potenciales de un tratamiento sobre nuestro paciente pueden ser expresados en forma de “probabilidad de ser ayudado frente a ser dañado” [PAD] (7). La PAD enfrenta de forma sencilla los valores de NNT y NND mediante sus inversos: $PAD = 1 / NNT$ frente a $1 / NND$

Es común expresar la relevancia clínica de un tratamiento en forma de reducción relativa del riesgo [RRR]. La RRR tiene la desventaja de no poder discriminar grandes efectos absolutos respecto de pequeños efectos absolutos, ya que en ambos casos la reducción es proporcional. En cambio, convirtiendo este dato en reducción absoluta del riesgo [RAR] sí somos capaces de discriminar entre pequeños y grandes efectos de una terapia, ya que setiene en cuenta el número de pacientes y no su proporción. Además podemos relacionar fácilmente la RAR y el NNT, ya que $NNT = 1 / RAR$ (7). Calculamos de forma teórica la RAR de padecer cáncer de mama hallando el producto de la probabilidad de padecer cáncer de mama por la probabilidad de reducir el riesgo de cáncer de mama.

El NND expresa el número de pacientes que deben ser sometidos a tratamiento para observar un efecto adverso de dicho tratamiento. Lo calculamos como la inversa del aumento absoluto de riesgo [AAR] de fallecer a consecuencia de la mastectomía ($NND = 1 / AAR$). El AAR es el cociente del número de fallecimientos entre las intervenciones realizadas.

Todavía podemos perfeccionar la PAD incorporando los valores de nuestra paciente. Para ello le solicitamos que haga juicios de valor sobre la gravedad de la enfermedad que esperamos prevenir con la terapia y sobre los posibles efectos adversos que podríamos causarle. Nuestras preguntas (P1 y P2) serían:

¿Qué gravedad tendría para usted saber que tiene un 38,7% de probabilidades de padecer cáncer de mama? (P1). ¿Qué gravedad tendría para usted someterse a una intervención con un riesgo de fallecer de 1,14%? (P2).

Invitaremos a la paciente a que asigne un valor entre 1 y 10 a cada respuesta. Si la paciente tiene dificultad para hacer esta comparación de forma directa, podemos plantearle el tema con una escala visual de puntuación cuyos extremos son 0 y 1. A continuación solicitamos que ponga dos marcas que indiquen la respuesta a dichas preguntas y las comparamos. Al valor dado por la paciente para la primera pregunta lo llamaremos P1 y para la segunda P2 y calculamos $P1/P2 = N$, donde N es el llamado *factor de gravedad*, y podemos decir que nuestra paciente valora que la probabilidad de padecer un cáncer de mama es N veces peor que los posibles efectos adversos de la intervención quirúrgica. Comentaremos con la paciente si esta comparación tiene sentido para ella. Podemos repetir este paso en una segunda entrevista para comprobar que el valor permanezca estable.

Ahora podemos incorporar la valoración de la paciente a nuestra fórmula multiplicando la PAD por el factor de gravedad. (Tabla III)

Esta PAD final puede comunicarse a la paciente y ella puede decidir si es lo bastante favorable como para compensar el riesgo de la intervención.

Presentamos tres casos hipotéticos de pacientes de alto riesgo que acuden a nuestra consulta solicitando asesoramiento respecto a la realización de la mastectomía profiláctica. El primer caso sería una paciente de alto riesgo preocupada por la posibilidad de padecer un cáncer de mama pero reacia a someterse a una intervención quirúrgica en ausencia de enfermedad ($P1 = 0,5$, $P2 = 0,9$). En el segundo caso se trataría de una paciente de alto riesgo muy preocupada por la posibilidad de padecer cáncer de mama que encuentra razones a favor y en contra de someterse a una intervención ($P1 = 0,7$, $P2 = 0,5$). El último caso sería una paciente de alto riesgo con gran repercusión psicoemocional ante la posibilidad de padecer cáncer de mama y dispuesta a someterse a una mastectomía para disminuir el riesgo ($P1 = 0,9$, $P2 = 0,2$).

Resultados

La probabilidad de padecer cáncer de mama de nuestra paciente con historia familiar de alto riesgo es del 38,7% a lo largo de su vida. Tras una mastectomía profiláctica se ha estimado una reducción relativa de

Tabla III: PAD ajustada final

$$PAD = [(1/NNT) \text{ frente a } (1/NND)] \times N$$

PAD: Probabilidad ayudar frente a dañar.

NNT: Número necesario tratar.

NND: Número necesario dañar.

N: Cociente de gravedad

Tabla IV: Resultados de PAD

$PAD = (1/NNT)$ frente a $(1/NND) = 1/2,87$ frente a $1/87,5$

$PAD = 30,5 : 1$

PAD: Probabilidad ayudar frente a dañar.

NNT: Número necesario tratar.

NND: Número necesario dañar.

riesgo de padecer cáncer de mama de un 90% (2) (RRR = 90%). La reducción absoluta del riesgo de padecer cáncer de mama tras la mastectomía es el producto de $0,387 \times 0,9 = 0,3483$. Así la RAR de padecer cáncer de mama para una mujer de alto riesgo tras someterse a mastectomía profiláctica es de 34,83%. Partiendo de la RAR se calcula su inversa y obtenemos el NNT. Así $NNT = 1/RAR = 1/0,387 \times 0,9 = 2,87$, es decir, que es necesario realizar mastectomía profiláctica a aproximadamente en 3 pacientes de alto riesgo para prevenir 1 caso de cáncer de mama.

De una serie de 175 mastectomías simples fallecieron 2 pacientes, esto es lo mismo que decir que hubo un aumento absoluto del riesgo de fallecer como consecuencia de la mastectomía del 1,14% ($AAR = 2/175 = 1,14\%$). Calculamos el NND como la inversa de AAR: $NND = 1/AAR = 1/0,0114 = 87,5$. Se traduce en que es necesario intervenir aproximadamente a 87 pacientes para provocar un fallecimiento relacionado con la intervención. (Tabla IV).

Aplicando los resultados a las preguntas de nuestras pacientes hipotéticas obtenemos los resultados presentados en la Tabla V. Para la paciente-caso número 1, preocupada por la posibilidad de padecer cáncer de mama pero reacia a intervenir si no es necesario, la probabilidad de ayudar frente a dañar es de 14 contra 1. Para la paciente del segundo caso, muy preocupada por la posibilidad de padecer cáncer de mama que encuentra razones a favor y en contra de someterse a una intervención, la probabilidad de ayudar frente a dañar sería de 42 contra 1. El caso número 3, una paciente de alto riesgo con gran repercusión psico-emocional ante la posibilidad de padecer cáncer de mama y dispuesta a someterse a una mastectomía para disminuir el riesgo, la probabilidad de ayudar frente a dañar es de 137 contra 1. (Tabla V).

Discusión

Se ha estimado en un 11% el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida de una mujer occidental. Este riesgo asciende a un 38,7% en el caso de una mujer con historia familiar de alto riesgo. El riesgo de padecer cáncer de mama puede reducirse mediante diferentes actuaciones entre las que se encuentra la mastectomía. La decisión de realizar una mastectomía de forma profiláctica es difícil por las numerosas implicaciones tanto corporales como psicológicas que conlleva. En el presente trabajo pretendemos traducir los resultados obtenidos por otros autores a términos de MBE, de forma que sean más claros y ayuden, tanto a los médicos como a las pacientes, a cuantificar los riesgos y beneficios de una mastectomía profiláctica.

La reducción del riesgo de padecer cáncer mamario en una mujer que cumpla criterios de alto riesgo tras una mastectomía ha sido estimada en un 90%, según datos publicados por Hartmann y cols. En el seguimiento realizado por dicho grupo se observó una incidencia de cáncer mamario en mujeres de alto riesgo no mastectomizadas del 38,7%. Una incidencia tan elevada sumada a una disminución del 90% del riesgo tras la intervención, hace que dicha intervención se presente como una herramienta a tener en cuenta en el contexto de una mujer de alto riesgo. En términos de MBE estos datos pueden expresarse como número de pacientes necesario tratar para evitar un cáncer más, concretando, un NNT de 2,87. Si lo comparamos con el riesgo de provocar un fallecimiento a consecuencia de la intervención (NND de 87,5) parece razonable pensar que el beneficio será mucho mayor que el riesgo. Dicha comparación se puede realizar calculando la probabilidad de ayudar frente a dañar, que en este caso ha resultado ser de 30,5 veces contra 1. Con esta primera aproximación puede comunicarse a la paciente que “si usted fuera como las pacientes de los artículos publicados y tuviera una historia familiar de alto riesgo, la mastectomía simple profiláctica tiene 30,5 veces más probabilidades de ayudarla que de dañarla, comparando el riesgo de padecer un cáncer mamario frente al de fallecer como consecuencia de la intervención”.

Tabla V: Casos hipotéticos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
$P1/P2 = N$	0,5/0,9 = 0,45	0,7/0,5 = 1,4	0,9/0,2 = 4,5
$PAD = 30,5:1 \times N$			
$PAD @$	30,5:1 x 0,45 @ 14:1	30,5: 1 x 1,4 @ 42:1	30,5:1 x 4,5 @ 137:1

PAD: Probabilidad ayudar frente a dañar.

N: Cociente de gravedad.

P1: pregunta 1.

P2: pregunta 2.

Pero esta aproximación ignora no sólo los riesgos individuales únicos de nuestra paciente para ese beneficio y daño, sino que también omite las preferencias de nuestra paciente tanto para la enfermedad que estamos intentando prevenir como frente a los efectos adversos que podemos causar con nuestra terapia. En los casos hipotéticos se presentan las preferencias de tres mujeres. La PAD para cada una de ellas varía notablemente en función de sus opiniones. Observamos que la PAD ajustada es sensible a las preferencias de las pacientes, siendo el caso tercero el más notable, y por cierto cada vez más frecuente en las consultas.

En el momento actual resulta difícil calcular la verdadera PAD de una mastectomía profiláctica, dado que los factores que deberían tenerse en cuenta incluirían no sólo el riesgo quirúrgico de la mastectomía sino también los riesgos de una reconstrucción mamaria en sus variantes autóloga o heteróloga. Ni las complicaciones peroperatorias, ni los fallecimientos a consecuencia de la intervención, han sido publicados por Hartmann y cols. Además queda emplazada para el futuro la estimación de los riesgos de una reconstrucción mamaria en cualquiera de sus variantes.

Por otra parte hemos excluido las consideraciones psicológicas y emocionales de la mastectomía en nuestras preguntas. Estos factores podrían influir en la toma de decisiones: experiencia personal con cáncer en la familia, su papel y responsabilidad en el núcleo familiar y su estimación subjetiva del riesgo. El ajuste a las preferencias de la paciente puede variar según la información presentada a cada una de ellas, y debemos dedicar mucha atención a corregir una sobreestimación del riesgo y a liberar a la paciente de una excesiva ansiedad, apoyándola para que se tome el tiempo necesario para tomar una decisión de tanta trascendencia.

¿Debemos impresionarnos con un NNT de 2,87? Podemos tener una idea comparándolo con los NNT para otras intervenciones: por ejemplo, necesitaríamos tratar a 24 personas con infarto agudo de miocardio con fibrinólisis y aspirina durante dos años para prevenir un fallecimiento (NNT = 24), o por ejemplo, tenemos que tratar a 128 hipertensos con tensión diastólica de 100 mmHg durante 5 años para prevenir una muerte por accidente cerebrovascular o infarto agudo de miocardio (NNT = 128)(9). Así vemos que un NNT de aproximadamente 3 es un valor muy favorable para nuestra intervención.

Si bien Hartmann y cols. refieren haber recogido las complicaciones operatorias en su apartado de Material y Método, éstas no aparecen publicadas en su trabajo. Dado que la tasa de fallecimientos secun-

darios a la mastectomía no ha sido publicada por Hartmann y cols. hemos calculado el NND partiendo de la serie de mastectomías publicada por Say y Donegan (6), lo que supone un sesgo ya que estamos aplicando un NND proveniente de una muestra distinta de mastectomías.

El estudio de revisión ideal trataría de aproximarse a una revisión sistemática. El presente trabajo no puede calificarse como sistemático dada la ausencia de una búsqueda electrónica de publicaciones, ausencia de criterios de selección de artículos (tamaño de la muestra, seguimiento, verificación estadística de corrección de sesgos), búsqueda en publicaciones distintas del idioma inglés y de datos de series no publicadas, y la falta de un meta-análisis de los resultados encontrados.

Los estudios disponibles en este momento sobre la eficacia de la mastectomía profiláctica son retrospectivos. Estudios prospectivos podrían aportar datos más fiables respecto a la eficacia de este procedimiento. El estudio ideal sería un ensayo clínico randomizado que comparase la mastectomía profiláctica con el seguimiento (o mejor quimioprevención) en mujeres de alto riesgo. En el momento actual Meijers-Heijboer y cols. realizan un estudio prospectivo sobre mujeres portadoras del gen BRCA1 y 2. Los resultados deberán ser revisados en próximas publicaciones según avance el seguimiento.

Conclusiones

La Probabilidad de “Ayudar” frente a “Dañar” a una paciente con alto riesgo de padecer cáncer de mama mediante una mastectomía simple profiláctica es de 30,5 frente a 1 comparando el riesgo de padecer un cáncer mamario frente al de fallecer como consecuencia de la intervención. Este resultado es muy favorable si lo comparamos con otras intervenciones pero es necesario realizar estudios que establezcan la probabilidad del daño en cuanto a los efectos psicológicos de la mastectomía y de la reconstrucción mamaria en sus diferentes variantes. Por su parte la Medicina Basada en la Evidencia nos puede ayudar a enfocar el dilema de la mastectomía profiláctica aunando los resultados obtenidos en publicaciones internacionales con los deseos de nuestra paciente particular.

Dirección del autor

Dr. Luis Landín Jarillo
C/ Sagunto 116, 18
46009 Valencia. España
landinsurgery@yaonline.es

Bibliografía

1. **Pass H A:** "Benign and malignant diseases of the breast". En *Surgery: Basic science and clinical evidence*. Editores: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE et al. Ed. Springer-Verlag, New York, 2001. Capítulo 78, Pp. 1699-1732.
2. **Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al.:** "Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer". *N Engl J Med* 1999; 340(2):77.
3. **Claus EB, Schildkraut J, Iversen ES, et al.** "Effect of BRCA1 and BRCA2 on the association between breast cancer risk and family history." *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1824.
4. **Eldar S, Meguid MM, Beatty JD.** "Cancer of the breast after prophylactic subcutaneous mastectomy". *Am J Surg* 1984; 148:692.
5. **Meijers-Heijboer H, Geel B, Putten W et al.:** "Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation." *N Engl J Med* 2001; 345(3):159.
6. **Say CC, Donegan W.** "A biostatistical evaluation of complications from mastectomy". *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138:370.
7. **Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB.** "Medicina basada en la evidencia." 2ª ed. Ed. Harcourt, Barcelona, 2001.
8. **Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB.** "Center for Evidence Based Medicine". <http://www.cebm.utoronto.ca/glossary/nnts.htm#table>