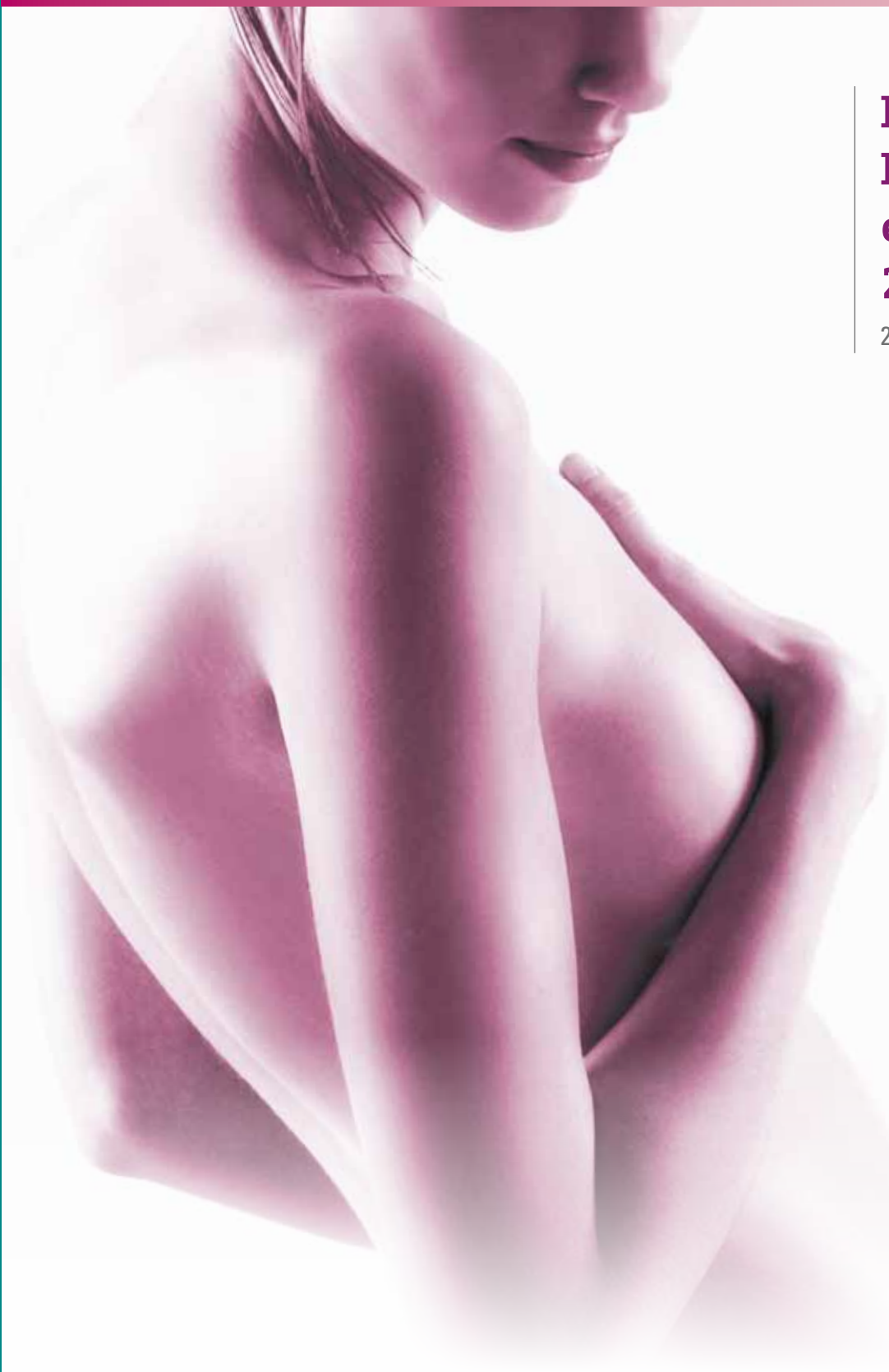
Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria



Manual de Práctica Clínica en Senología 2012

2ª edición. Revisada y ampliada.

Edita: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria

Diseño y maquetación: Estudio MAT1A5

Depósito Legal: V-2563-2012

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra mediante cualquier recurso o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, sin permiso escrito del editor.

▷Manual de Práctica Clínica en Senología

SEGUNDA EDICIÓN (2012)
REVISADA Y AMPLIADA

Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria

A todos aquellos que nos ayudan a mantener encendida la llama de la Senología:

Pacientes

Maestros

Compañeros

Miembros de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria

Comité Editorial

- **Alfonso Modolell Roig**
- **Mª Dolors Sabadell Mercadal**
- **Màxim Izquierdo Sanz**
- **Miguel Prats de Puig**

Autores

- **Acea Nebril, Benigno**
  Complexo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña
- **Adrover Cebrián, Encarna**
  Complejo Hospital Universitario de Albacete. Albacete
- **Aguinaga Aizcorreta, Maite**
  Instituto Oncológico de San Sebastián. San Sebastián
- **Alés Martínez, José Enrique**
  Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila
- **Algara López, Manel**
  Hospital de la Esperanza y del Mar. Barcelona
- **Apesteguía Ciriza, Luis**
  Clínica de Diagnóstico por la Imagen. Pamplona
- **Ara Pérez, Carmen**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Arbona Rovira, Ana**
  Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia
- **Ardiaca Bosch, Carmen**
  Institut d' Histopatologia Ardiaca S.L.Barcelona
- **Ascunce Elizaga, Nieves**
  Instituto de Salud Pública de Navarra. Pamplona
- **Baiget Bastús, Montserrat**
  Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Balmaña Gelpí, Judith**
  Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
- **Barreto Martín, Pilar**
  Universidad de Valencia. Valencia
- **Basilio Bonet, Eduardo**
  Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona
- **Bayo Lozano, Eloísa**
  Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva
- **Bellet Ezquerra, Meritxell**
  Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
- **Bermejo de la Heras, Begoña**
  Hospital Clínico Universitario. Valencia
- **Bernet Vegué, Laia**
  Hospital Lluis Alcañiz. Xátiva
- **Campos Sanz, Inmaculada**
  Natura Bissé. Barcelona
- **Canelles Corell, Enrique**
  Consorcio Hospital General Universitario. Valencia
- **Carreras Portusach, Sonia**
  Institut d' Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Castellà Rufat, Miriam**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Centelles Ruiz, Margarita**
  Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona
- **Checa Ruiz, Teresa**
  Institut d' Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Checa Vizcaíno, Miguel Ángel**
  Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Córdoba Cardona, Octavi**
  Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
- **Coroleu Lletget, Ventura**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Cortadellas Rosel, Tomás**
  Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
- **Cusidó Gimferrer, Maite**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **De León Carrillo, José Manuel**
  Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
- **Del Val Gil, José María**
  Hospital General Obispo de Polanco. Teruel
- **Domínguez Casares, María Asunción**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Ederra Sanz, María**
  Instituto de Salud Pública de Navarra. Pamplona
- **Ejarque Sanahuja, Belén**
  Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Fabra Pañella, Gemma**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Fábregas Xauradó, Rafael**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Fernández-Cid Villasenín, Carmen**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Ferrandis Salvador, Gemma**
  Institut d'Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Fierro Barrabés, Gemma**
  Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida
- **Fuster Diana, Carlos A.**
  Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia
- **Fuster Diana, Enrique**
  Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia
- **García-Valdecasas Vilanova, Barbara**
  Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Giménez Climent, Mª Julia**
  Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia
- **Gómez Bajo, Gregorio**
  Hospital Universitario de Albacete. Albacete
- **Gómez Pérez, Montserrat**
  Institut d'Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **González Casado, Begoña**
  Clínica Guimón. Bilbao
- **Guinot Rodríguez, Jose Luis**
  Instituto Valenciano de Oncología, IVO. Valencia
- **Herruzo Cabrera, Ismael**
  Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga
- **Iglesias García, Pablo**
  Fundació Clinic. Barcelona
- **Iglesias Martínez, Edelmiro**
  Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida
- **Isern Verdum, Josep**
  Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Izquierdo Sanz, Màxim**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Lluch Hernández, Ana**
  Hospital Clínico Universitario. Valencia
- **Lorenzo Campos, Miguel**
  Hospital Torrecárdenas. Almería

- **Lorenzo Peñuelas, Antonio**
  Hospital Puerto Real. Cádiz
- **Machengs Bruquetas, Ignacio**
  Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona
- **Madroñal Lleyda, Caterina**
  Institut d'Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Mallafré Mercadé, Mónica**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Maristany Daunert, Maria Teresa**
  Hospital Universitari de Sant Joan de Déu. Barcelona
- **Martínez Lanao, María Ángeles**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Martínez Lorenzo, Mercedes**
  Institut d' Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Martínez Ramos, David**
  Hospital General de Castellón. Castellón
- **Masià Ayala, Jaume**
  Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Mayordomo Cámara, Jose Ignacio**
  Hospital Clínico Universitario. Zaragoza
- **Merck Navarro, Belén**
  Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera CEU. Valencia
- **Modolell Roig, Alfonso**
  Institut d'Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Muniesa Soriano, José Angel**
  Hospital General Obispo de Polanco. Teruel
- **Muñoz García, Julia**
  Hospital Infanta Cristina, Badajoz
- **Oliveira, Mafalda**
  Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
- **Páez López-Bravo, David**
  Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Palacios Calvo, José**
  Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Pina Insausti, Luis Javier**
  Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
- **Piñero Madrona, Antonio**
  Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
- **Pérez García, José Manuel**
  Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
- **Pollán Santamaría, Marina**
  Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III. Madrid
- **Pons Playà, Gemma**
  Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Pons Sanz, Vanesa**
  Hospital Clínico Universitario. Valencia
- **Prats de Puig, Miguel**
  Cínica Planas. Barcelona
- **Prats Esteve, Miguel**
  Clínica Planas. Barcelona
- **Roca Bielsa, Isabel**
  Clínica Corachán. Barcelona
- **Rodríguez Bruzos, Eva**
  Institut d' Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Sabadell Mercadal, María Dolors**
  Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Sabater-Tobella, Joan**
  Eugenomic. Barcelona
- **Sabrià Pujol, Carme**
  Centre Sociosanitari Palamós Gent Gran. Palamós
- **Sanz i Buxó, Judit**
  Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Sanz Valls, Marian**
  Institut d' Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Sentís Crivillé, Melchor**
  Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell
- **Seral Gajón, Antonio**
  Radioterapia Corachan, RADICOR. Barcelona
- **Serra -Renom, Josep María**
  Instituto de Cirugía Estética y Plástica Dr. Serra Renom. Barcelona
- **Serra -Mestre, Josep María**
  Instituto de Cirugía Estética y Plástica Dr. Serra Renom. Barcelona
- **Suárez Hernández, Maria Jesús**
  Hospital Galdakao-Usansolo. Bizkaia
- **Tello Jaria, Josep María**
  Institut d'Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona
- **Tresserra Casas, Francesc**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Tocino Díaz, Ana**
  Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
- **Torres Tabanera, Mercedes**
  Grupo Hospital de Madrid. Madrid
- **Urruticoechea Ribate, Ander**
  Institut Català d' Oncologia, ICO. Barcelona
- **Valero Arbizu, María**
  Hospital Infanta Luisa. Sevilla
- **Vázquez Albaladejo, Carlos**
  Presidente de la SESPM
- **Vázquez Macias, Silvia**
  Institut Universitari Dexeus. Barcelona
- **Vega Bolívar, Alfonso**
  Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
- **Vernet Tomás, María del Mar**
  Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Vicente García, Francisco**
  Hospital de Navarra. Navarra
- **Villadiego López, Kenny**
  Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona
- **Vidal Sicart, Sergi**
  Clínica Corachán. Barcelona
- **Yglesias Cornet, Josep María**
  Institut d'Oncologia Corachan, IDOC. Barcelona

Prólogo.

La Junta Directiva de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) nos encargó la redacción del "Manual de Práctica Clínica en Senología", editado en castellano e inglés en el año 2010 y presentado en el 29º Congreso Nacional de la SESPM y el 16th World Congress of the Senologic International Society.

En esta segunda edición se ha realizado un importante esfuerzo para abarcar al máximo todos los aspectos prácticos que puedan tener relevancia en la actividad de cualquier profesional relacionado con la senología. Se presenta una profunda revisión y una considerable ampliación, pasando de 30 a 46 capítulos.

De nuevo, el entusiasmo y celeridad de los autores en la redacción de los capítulos, ha permitido tener esta edición terminada para poderla presentar en el XXXI Congreso de la SESPM. Han colaborado más de 100 reconocidos especialistas en los diversos campos de la senología. Muchos otros miembros de la SESPM podrían haber participado en este Manual, pero es imposible que todos estuviéramos representados. Tratándose de una Sociedad con tantos expertos en patología mamaria, pedimos vuestra indulgencia, comprensión y críticas constructivas.

Agradecemos vivamente al Dr. Carlos Vázquez Albadalejo, Presidente de la SESPM, su confianza y estímulo. También a la Sra. Ana Turanzo Jimenez y la Sra. Marta Machengs Esteve su inestimable coordinación y soporte logístico, así como al Estudio Matías por su apoyo editorial.

Nuestra mayor ilusión sería que este Manual fuese una obra de referencia en el quehacer diario de todos los que nos dedicamos a la patología mamaria.

Dr. Alfonso Modolell Roig.

Dra. Maria Dolors Sabadell Mercadal.

Dr. Màxim Izquierdo Sanz.

Dr. Miguel Prats de Puig.

Índice

Capítulo 1 10
Unidades de patología mamaria.

Capítulo 2 15
Anamnesis. Exploración clínica. Factores de riesgo.

Capítulo 3 19
Diagnóstico por la Imagen.

Capítulo 4 24
Aportaciones Diagnósticas de la Medicina Nuclear.

Capítulo 5 29
Métodos de Punción Diagnóstica.

Capítulo 6 32
Estudio Citológico de la Mama y Ganglios Regionales.

Capítulo 7 35
Patología Mamaria Benigna. Lesiones Benignas y Proliferativas sin Atipias.

Capítulo 8 38
Lesiones Preinvasivas. Carcinoma "In Situ".

Capítulo 9 41
Cirugía de las Lesiones Preinvasoras y del Carcinoma Ductal In Situ.

Capítulo 10 43
Papel de la Radioterapia en las Lesiones Preinvasoras.

Capítulo 11 46
Tratamiento Sistémico de las Lesiones Preinvasivas y CDIS.

Capítulo 12 51
Clasificación Anatomopatológica del Cáncer de Mama.

Capítulo 13 54
Clasificación TNM. 2010

Capítulo 14 61
Factores Pronósticos y Predictivos.

Capítulo 15 67
Implicaciones Terapéuticas de la Nueva Clasificación Molecular del Cáncer De Mama.

Capítulo 16 70
Firmas Genéticas en Cáncer de Mama.

Capítulo 17 75
Tratamiento Quirúrgico de la Mama.

Capítulo 18 81
Tratamiento Quirúrgico de los Ganglios Loco-Regionales.

Capítulo 19 88
Radioterapia en Cáncer de Mama.

Capítulo 20 93
Tratamiento Adyuvante en Cáncer de Mama.

Capítulo 21 97
Tratamiento Sistémico Primario en Cáncer de Mama Temprano.

Capítulo 22 103
Tratamiento Quirúrgico tras Neoadyuvancia.

Capítulo 23 106
Tratamiento Hormonal Adyuvante en Cáncer de Mama. Pacientes Pre o Perimenopausicas.

Capítulo 24 110
Tratamiento Hormonal Adyuvante en Cáncer de Mama. Pacientes Postmenopáusicas.

Capítulo 25 114
Quimioprevención del Cáncer de Mama.

Capítulo 26 119
Seguimiento Clínico en Cáncer de Mama.

Capítulo 27 120
Enfermería Oncológica. Unidad de Mama. Hospital de Día. Investigación Oncológica.

Capítulo 28 124
Soporte Psicológico en Cáncer de Mama.

Capítulo 29 129
Autoimagen y Calidad de Vida Durante y Después del Tratamiento del Cáncer de Mama.

Capítulo 30 133
Estilo de Vida y Cáncer de Mama.

Capítulo 31 135
Linfedema Braquial Relacionado con el Cáncer de Mama.

Capítulo 32 141
Atención Fisioterápica Posquirúrgica en Pacientes Sometidas a Intervenciones de Cáncer de Mama.

Capítulo 33 148
Consejo Genético en el Cáncer de Mama.

Capítulo 34 152
Reconstrucción Mamaria Inmediata y Diferida.

Capítulo 35 156
Cáncer de Mama en el Varón.

Capítulo 36 158
Cáncer de Mama en la Mujer Joven.

Capítulo 37 161
Cáncer de Mama y Embarazo.

Capítulo 38 166
Tumor Phyllodes.

Capítulo 39 168
Enfermedad de Paget del Pezón.

Capítulo 40 170
Tratamiento de las Recidivas Locales.

Capítulo 41 173
Planteamiento Terapéutico del Cáncer de Mama Metastásico.

Capítulo 42 178
Fertilidad y Cáncer de Mama.

Capítulo 43 181
Carcinoma Inflamatorio.

Capítulo 44 185
Medicina Personalizada Genómica en Cáncer de Mama: Farmacogenética de la Terapia Hormonal.

Capítulo 45 187
Cribado Poblacional en Cáncer de Mama.

Capítulo 46 190
Cuidados Paliativos en Cáncer de Mama.

Introducción.

En el año 2010, la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) publicó por primera vez el Manual de Práctica Clínica en Senología, documento que puede servir de guía para la toma de decisiones por parte de los profesionales sanitarios, en las áreas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama.

Esto dota a la SESPM de un cuerpo de doctrina que ordenado y estructurado, agrupa los avances en todas las facetas del área de conocimiento que supone la Senología.

Los avances que continuamente se están produciendo vienen reflejados en esta edición de 2012, en el aumento de los tópicos, y como siempre con el fin último de integrar a los sanitarios de todos los niveles y abarcar todas las áreas asistenciales.

Este manual forma parte, de manera muy consistente, de las actividades que la SESPM desarrolla de forma continuada. Lo que está llevando a que la presencia de la Sociedad sea cada vez mayor, no solo en las vertientes profesionales sino institucionales. La solicitud de colaboración para la elaboración de informes relativos a la salud pública, está siendo continua en este momento.

En la línea de trabajo prioritaria, que supone el impulso para la creación y acreditación de las Unidades de Patología Mamaria por parte de la SESPM, este Manual es una guía básica para la toma de decisiones, con el valor añadido que supone el haber sido editado por una Sociedad Médica, eminentemente multimodal, que cuenta con la multidisciplinariedad que se da en las Unidades.

Contiene por tanto, una versión global de toda la problemática asistencial aportando soluciones para situaciones concretas.

Nuestro reconocimiento para el Comité Editorial y el Grupo Técnico de la SESPM es obligado, no sólo por el excelente contenido científico, sino por la capacidad de convocatoria que han demostrado, lo que ha permitido su edición y presentación en un tiempo record, obteniendo además los suficientes recursos para ello.

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo.
Presidente Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM).

Capítulo 1

Unidades de patología mamaria.

E. Iglesias Martínez, E. Basilio Bonet, M. Prats Esteve.

Introducción.

La Senología fue fundada por el Prof. Ch. M. Gros en 1965 con la finalidad de conseguir el estudio global de la mama normal y patológica, integrando las diferentes especialidades relacionadas, con la finalidad de solucionar los problemas existentes, fundamentalmente el cáncer de mama. Esta idea sigue completamente vigente y, para desarrollarla, es necesaria la existencia de Unidades de Senología que la apliquen en la práctica asistencial. Desde su fundación en 1980, la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, se ha preocupado por el tema y puesto en marcha diversas iniciativas. En 1997, la SESPM fue pionera en fijar unas condiciones mínimas para la Acreditación de Unidades de Mama Hospitalarias. Algo se ha conseguido pero no es en absoluto suficiente. En el momento actual, aun considerándose imprescindibles estas Unidades, no existe un reconocimiento oficial de las mismas que las defina, homologue, regule y controle. Esto justifica una actualización de las Normas por las que se debe regir la Acreditación de Unidades y que se presenta en esta Guía.

La SESPM como garante de la calidad asistencial debe jugar un importante papel en la definición, desarrollo y control de las Unidades, pero hay que tener presente que este no es el único nivel en que se desarrolla la atención a la salud mamaria.

El objetivo final de la SESPM es conseguir la excelencia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, de la patología benigna y en general en la prevención de la salud mamaria. Todo esto se debe conseguir a través del estudio, la investigación, la docencia y la información aplicados a la asistencia médica. Si bien las Unidades de Senología son el nivel más elevado para la consecución de estos fines, es importante tener una visión realista y aceptar que en la práctica, hay otros niveles en los que existen problemas de atención para alcanzar los objetivos de la Senología. Estos niveles son: la información y formación básica de la población en general, la asistencia primaria y la atención especializada como estratos previos a las Unidades de Mama totalmente dotadas y altamente especializadas.

- El nivel básico es la información y la formación de la población general sin la cuál será imposible obtener la colaboración necesaria para llevar a cabo los objetivos. En este sentido es importante una acción eficaz y programada que debe ser considerada por la SESPM.
- La mujer acude generalmente en primera instancia a la asistencia primaria, donde debe encontrar la solución a los pequeños problemas y el asesoramiento suficiente, en caso necesario, así como el apoyo para la participación en las campañas de diagnóstico precoz. A este nivel es necesario que el médico conozca los protocolos de derivación y las nociones de riesgo, prevención y cuidados generales para contribuir tanto a la participación de la población en las campañas de detección precoz como a la formación sanitaria de las mujeres. Además debe estar al corriente de los progresos diagnósticos y terapéuticos, pues será consultado en este sentido y también hay que tener en cuenta que, muchas pacientes, tras el alta hospitalaria pasan a ser controladas en atención primaria y lo mismo ocurre con pacientes terminales. El médico de familia debe tener pues un grado de formación y un apoyo amplio en este sentido que debe venir de la SESPM con la realización de cursos adecuados, la formación continuada y el respaldo de alguna titulación homologada.
- La asistencia en patología mamaria por parte de diversos especialistas que no tienen una dedicación especial a la Senología es también una realidad que no debe ser ignorada. Es función de la SESPM ofrecer formación a estos médicos para que mantengan actualizados sus conocimientos y puedan ofrecer a las pacientes que confían en ellos la calidad asistencial adecuada. También aquí debería haber una formación específica, reconocida y hasta cierto punto tutelada, que los distinga de otros especialistas estancados en la formación básica de su especialidad que debe reconocerse como insuficiente si no se acompaña de formación continuada.
- Las Unidades de Mama son en teoría el máximo exponente, donde la excelencia asistencial es más demostrable. Para conseguirla existen una serie de normas asistenciales, que si bien están establecidas, no tienen una regulación homologada, aceptada y controlada. Por ello en esta guía nos centraremos en la Actualización de las Normas de

Acreditación de Unidades de la SESPM. Consideramos oportuno repasar los principales modelos a nivel internacional.

El Modelo Europeo-Eusoma. (European Society of Mastology)

En el año 2000 EUSOMA publicó[1] las Guías sobre los Requisitos de una Unidad de Mama Especializada. Una revisión de estas Guías se publica en la 4ª edición de "The European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer" de la Comisión Europea. Estas Guías han causado un gran impacto en varios países europeos, creando un estado de opinión entre los especialistas en Senología sobre la conveniencia de acreditar sus Unidades de Mama. En el 2004 el Manifiesto de Hamburgo[2], siguiendo la filosofía del de Florencia[3] sobre la mejora de los cuidados en el Cáncer de Mama, enfatizan la importancia del trabajo multidisciplinario en unidades. A éste estado de opinión se ha sumado EUROPA DONNA, la organización europea para la defensa de la paciente que cuenta con un grupo propio dentro del organigrama de la Comisión Europea. EUROPA DONNA considera a las Unidades de Mama Especializadas y Acreditadas como entidades de la mayor importancia para asegurar a todas las mujeres de la Unión Europea el mejor cuidado y tratamiento posible.

En consecuencia EUSOMA en el 2006[4] ha implementado y actualizado un Protocolo de Acreditación para las Unidades de Mama, en el que destacan 7 requisitos fundamentales:

1. La Unidad de Mama debe ser una unidad independiente desde el punto de vista funcional y de gestión.
2. Debe tener una Casuística suficiente que asegure un nivel de Expertización adecuado a todos los especialistas que la integran. En consecuencia EUSOMA considera que se deben atender un mínimo de 150 casos nuevos de cáncer de mama anualmente.
3. El cuidado a las pacientes debe ser prestado por personal especializado en cada una de las disciplinas.
4. Es preceptivo trabajar coordinadamente como un Equipo Multidisciplinario en todas las áreas de interés.
5. La Unidad de Mama debe proveer todos los cuidados necesarios: Prevención, Estudios Genéticos, Diagnóstico y Tratamiento del Tumor Primario así como de la Enfermedad Avanzada y la Paliación.
6. Soporte de la paciente.
7. Disponer de una Base de Datos de la actividad asistencial de los últimos 5 años y realizar Auditorías periódicas.

Se realiza una Re-Acreditación cada 5 años.

Recientemente EUSOMA ha efectuado una reunión de trabajo para establecer los índices de calidad en el manejo del cáncer de mama, estableciendo 17 índices, 7 para diagnóstico, 4 para cirugía y tratamiento locoregional, 2 para el tratamiento sistémico y 4 para el estadiaje, información, seguimiento y rehabilitación. EUSOMA aconseja que estos índices de calidad sean aplicados a las Unidades de Mama Europeas[5].

El Modelo Norteamericano.

The National Accreditation Program for Breast Centers (NAPBC)[6], está formado por un consorcio de organizaciones nacionales profesionales, dedicado a la mejora de la calidad y la monitorización de los resultados en el cuidado de las pacientes con enfermedades de la mama. Lo integran múltiples asociaciones profesionales:

American Board of Surgery (ABS), American Cancer Society (ACS), American College of Surgeons (ACOS), American Society of Breast Disease (ASBD), American Society of Breast Surgeons (ASBS), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Plastic Surgeons (ASPS), American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), College of American Pathologists (CAP), Association of Cancer Pathologists Executives (ACE), Association of Oncology Social Work (AOSW), The Joint Commission, Society of Surgical Oncology (SSO), Oncology Nursing Society (ONS), National Consortium of Breast Centers (NCBC).

Las Unidades de Mama acreditadas por el NAPBC[6] deben demostrar los siguientes servicios a sus pacientes:

1. Trabajar en Equipos Multidisciplinarios coordinando los mejores cuidados y opciones de tratamiento disponibles.
2. Desarrollar Protocolos de Calidad en las áreas de: Prevención, Diagnóstico Precoz, Diagnóstico, Evaluación, Pretratamiento, Estadiaje, Tratamiento Óptimo, Rehabilitación, Seguimiento, Vigilancia de la Recidiva, Servicios de Soporte y Paliativos.
3. Facilitar a las pacientes con cáncer Información extensa, Educación Sanitaria y Soporte.

4. Recogida de Datos (Base de Datos) sobre los Indicadores de Calidad en todos los procesos de diagnóstico y tratamiento.
5. Monitorización y mejora continuada de los cuidados a las pacientes.
6. Información sobre los Ensayos Clínicos y nuevas opciones de tratamiento.
7. Los Estándares de Calidad establecidos por el NAPBC[6] son 27 y abarcan todas las áreas mencionadas en el apartado 2.

El NAPBC reconoce la Acreditación Completa de una Unidad de Mama, si ésta cumple con el 90% o más de los estándares de calidad (24 o más) con una recomendación de mejora en las áreas deficientes que deben superarse en 12 meses.

Para mantener la Acreditación, las Unidades de Mama deben ser reevaluadas cada 3 años.

La Acreditación Provisional se concede a las Unidades de Mama que ofrezcan menos del 90% pero más del 75% de los estándares de calidad. Deben corregir sus deficiencias en un plazo de 12 meses.

Las Unidades de Mama que no cumplen el 75% de los estándares de calidad no reciben ningún tipo de acreditación y pueden ser reevaluadas a los 12 meses en el caso de haber realizado las correcciones recomendadas en las deficiencias detectadas.

Es interesante destacar que el NAPBC[6] contrariamente al Modelo de EUSOMA, no considera un requisito imprescindible el atender un número determinado de nuevos casos de cáncer de mama anuales.

El exigente requisito del Protocolo de EUSOMA en relación a una Casuística Mínima de nuevos casos de cáncer de mama anuales, está basado en 2 conceptos:

1. El Nivel de Expertización de los especialistas integrantes de las Unidades de Mama, está en relación directamente proporcional al número de pacientes atendidos por cada uno de ellos.
2. La mejor relación Coste-Eficiencia que justifique la dotación de medios personales, de equipamiento y estructurales de las Unidades de Mama.

Sin embargo desde el punto de vista de especialistas de diferentes países de la Unión Europea y del ámbito internacional, éste requisito resulta excesivamente restrictivo y disuasorio para muchos centros que reúnen la mayoría de los estándares de calidad.

Acreditación de unidades por la SESPM.

La Sociedad Española de Senología en el año 1997 fue pionera en el mundo, al establecer unos requisitos mínimos de calidad para la acreditación de las Unidades de Mama Hospitalarias. Con la experiencia adquirida y valorando los datos aportados por la literatura, se realiza una actualización de la normativa del Comité que sigue las siguientes directrices:

- Según el diccionario, acreditar es dar seguridad de que una persona o entidad posee facultades para desempeñar una comisión. En este sentido la acreditación es un apoyo a la Unidad Acreditada y un compromiso de ésta con la Sociedad que la acredita.
- El Comité de Acreditación de las Unidades de Mama de la SESPM considera que su misión es asegurar que la asistencia a las pacientes españolas con cáncer de mama y los cuidados senológicos de prevención del cáncer y promoción de la salud mamaria reúnan los mejores estándares de calidad y cumplan 2 objetivos:
  1. **Universalidad:** Los procesos de calidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama deben ser accesibles a todas las mujeres españolas independientemente de la ubicación geográfica de sus domicilios.
  2. **Uniformidad:** Los indicadores de calidad exigidos deben ser iguales para todas las Unidades de Mama del territorio nacional.
- El Comité de Acreditación de las Unidades de Mama de la SESPM estima que efectivamente existe una relación directa entre el Nivel de Expertización de los diferentes especialistas de las Unidades de Mama y la Casuística atendida anualmente en estas Unidades. Sin embargo la misión del Comité de Acreditación de la SESPM es certificar que el producto final de los procesos de diagnóstico y tratamiento en estas unidades alcance los máximos estándares de calidad y excelencia, independientemente del número total de pacientes atendidas anualmente.
- En consecuencia el Comité de Acreditación de la SESPM en su trabajo de evaluación considera prioritarios los siguientes requisitos:
  1. Trabajo en Equipos Pluridisciplinarios con reuniones frecuentes.

2. Formación Continuada acreditada de todos los especialistas miembros de la Unidad de Mama (Cursos de Formación y Reuniones de la SESPM, Master en Senología / Mastología, etc.)
3. Protocolos de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Cáncer de Mama actualizados.
4. Proveer atención en los ámbitos de la Patología Mamaria Benigna, de la Prevención y del Diagnóstico Precoz del Cáncer y de los Estudios Genéticos.
5. Ofrecer servicios de Soporte a las pacientes: Educación Sanitaria, Información, Soporte Psico-Social y Promoción de la Salud Mamaria.
6. Disponer de una Base de Datos propia en la que se registren todos los Indicadores de Calidad.

Proceso de Acreditación por parte de la SESPM.

- **Comité de Acreditación-Composición.**
  Está formado por tres miembros de la Sociedad, designados por la Junta Directiva, uno de los cuales actuará de Coordinador. Pueden colaborar miembros de la Junta Directiva. Han ejercido esta función el Dr. Eduardo Basilio, Dr. Edelmiro Iglesias y Dr. Miguel Prats Esteve, actualmente con la colaboración de otros miembros de la SESPM (Dr. José Antonio Alberro, Dr. José Manuel De León y Dr. David Martínez).
- **Solicitud de Acreditación.**
  Todos los trámites se realizarán a través de la web del Comité de Acreditación, que existe en la página de la Sociedad, en el espacio restringido a Socios. En dicha Web se encontrarán todos los requisitos exigidos, esbozados anteriormente, y el cuestionario que hay que rellenar.

  El protocolo de acreditación vía web es sencillo. Se inicia el circuito con un clic en Secciones y se sigue con --- SAUM (Sección Acreditación Unidades de Mama) --- Registrarse y Solicitar Acreditación. El sistema se encarga de otorgar un "usuario y contraseña" al solicitante para facilitarle la gestión de los datos de su Unidad. Deberá adjuntarse toda la documentación que se va requiriendo paso a paso, incluyendo el registro de la actividad de la Unidad en los últimos 3 años.

  Puede verse además el Protocolo Nacional de Acreditación.

  Independientemente de los documentos que deben ser cumplimentados, y a título orientativo, en el Cuadro 1 se señalan los indicadores de calidad a los que se debe tender; si bien no todos serán exigibles en el primer momento, se sugiere a las Unidades los incorporen a sus bases de datos para la re-acreditación.

  A este respecto la SESPM ha elaborado una Base de Datos con la intención de facilitarla gratuitamente a todas las unidades acreditadas o en vías de acreditación. En el momento actual se encuentra en fase de prueba en algunas unidades.

  En el plazo de un mes el Comité emitirá un informe que puede ser de conformidad por reunir todas las condiciones o indicando el porcentaje de las que faltan, en cuyo caso la Unidad dispondrá de un plazo para presentar la documentación pertinente. Si al final del proceso se considera que reúne un número adecuado de condiciones, aunque no suficiente, se podrá proceder a otorgar una "acreditación en curso" que deberá revisarse al cabo de un año. En caso de denegación la Unidad podrá reiniciar el proceso cuando solvente sus limitaciones, estando a su disposición el asesoramiento necesario por parte de la Sociedad. Si el Comité considera que en principio la Unidad solicitante reúne las condiciones necesarias, se procederá a concertar la visita de la Unidad.
- **Visita del Comité a la Unidad.**
  La visita será realizada como mínimo por dos miembros del Comité. Siguiendo un protocolo establecido, se asistirá a una sesión clínica, se visitará la Unidad, revisando historias clínicas y se contrastará la documentación aportada. Así mismo se comentarán las obligaciones que contrae la Unidad con la Sociedad.
- **Acreditación.**
  Si el informe final es favorable, se pasará a la Junta Directiva, que extenderá el Diploma correspondiente. La acreditación tendrá una duración de tres años, renovables mediante un proceso de re-acreditación. (En la Tabla 1.I. se muestran los indicadores de calidad y en la Fig. 1.1. se esquematiza el proceso de acreditación) (Véase pág. 14).

‣ **Demoras**	
Primera visita	Antes de 14 días
Diagnóstico con AP	De 10 a 12 días
Biopsia quirúrgica	< 15 días
Del diagnóstico AP a la cirugía (como primer tratamiento)	De 15 a 30 días
Iniciación de la QT post-cirugía	3 semanas
Iniciación de la RT (sin QT)	4 semanas
‣ **Dictamen AP previo a tratamiento**	85-90%
‣ **Tratamiento conservador**	60%
‣ **Ganglio centinela**	
Identificación	90%
Falsos negativos	< 5%
‣ **Decisión del tratamiento en comité**	100%
‣ **Vaciado axilar mínimo**	10 ganglios
‣ **Recidiva local a los 5 años tras tratamiento conservador**	< 5%
‣ **Recidiva local post-cirugía 5 años CDIS**	< 10%
‣ **Recidiva local 5 años postmastectomía**	< 5%
‣ **Recurrencia axilar postvaciado 5 a. N+**	< 5%
‣ **Recurrencia axilar postvaciado 5 a. N-**	< 3%
‣ **Formación continuada externa**	> 10 horas/año

Tabla 1.I. Indicadores de calidad propuestos como objetivo.

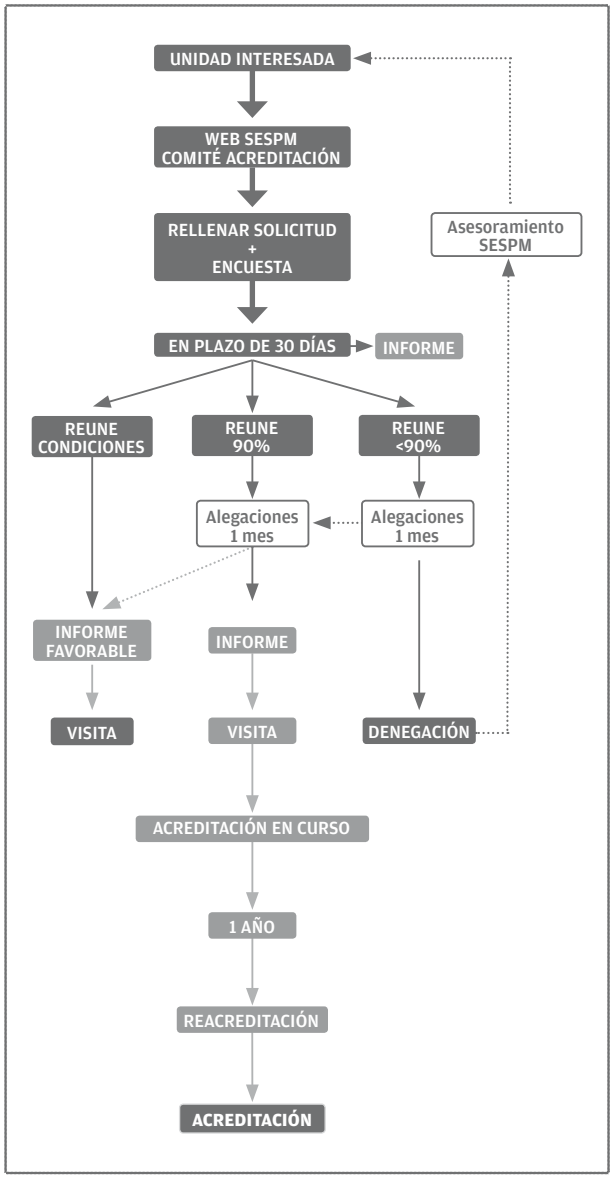


Figura 1.1. Proceso de acreditación.

Bibliografía

1. Blamey RW. Eusoma: The requirements of a specialist breast unit. European Journal of Cancer 2000;36:2288-93.
2. The Hamburg Statement: the partnership driving the European agenda on breast cancer. European Journal of Cancer 2004;40(12):1810-1.
3. Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al. Florence Statement on Breast Cancer, 1998. Forging the way Ahead for More Research on and Better Care in Breast Cancer. European Journal of Cancer 1999;35(1):14-5.
4. Blamey RW, Cataliotti L. EUSOMA accreditation of Breast Units. European Journal of Cancer 2006;42:1331-7.
5. Del Turco MR, Ponti A, Bick U, et al. Quality indicators in breast cancer care. Eur J Cancer. 2010.Sep;46(13):2344-56. Epub 2010 Jul 31.
6. http://accredited.breastcenters.org.

Capítulo 2

Anamnesis. Exploración clínica. Factores de riesgo.

O. Córdoba Cardona, B. García-Valdecasas Vilanova.

Anamnesis.

La estructuración y realización de la anamnesis de una paciente que nos consulta por patología mamaria es la común a toda la praxis médica. Se recomienda empezar por el motivo de consulta y la enfermedad actual, ya que las pacientes acuden angustiadas y están deseando explicar lo que les ocurre y preocupa. Después podemos preguntar por los antecedentes familiares y personales (médicos, quirúrgicos y ginecológicos), pero se debe hacer hincapié en algunos aspectos propios del órgano.

- **Motivo de consulta, enfermedad actual.**
  Los puntos de mayor importancia serán el momento y la forma de aparición de los síntomas y signos y su variación durante el tiempo o con el ciclo menstrual. También es importante saber cuándo le exploró por última vez un facultativo, cuando se realizó la última mamografía y el resultado de la misma. Por último podemos averiguar si se realiza autoexploraciones y con qué periodicidad.
- **Antecedentes familiares.**
  Es especialmente importante tomar nota del grado de parentesco y de la edad de diagnóstico de las neoplasias familiares, no sólo de cáncer de mama. En ocasiones nos puede ser muy útil la realización de un árbol genealógico para detectar o descartar agrupaciones familiares.
- **Antecedentes médicos.**
  Debe valorarse si tiene alergias medicamentosas, enfermedades importantes o crónicas y la medicación que toma habitualmente. Es importante averiguar si ha habido algún cambio o introducción reciente de medicación ya que algunos fármacos pueden producir síntomas mamarios, como los anticonceptivos o algunos antipsicóticos y antidepresivos.
- **Antecedentes quirúrgicos.**
  Además de las cirugías no mamarias, se deberá reseñar bien si se ha realizado algún tipo de cirugía de la mama, incluido biopsias y plastias. En cuanto a las biopsias es importante averiguar de que tipo (escisional o por punción con aguja gruesa), a qué edad y con qué resultado (incluso se pueden solicitar las laminillas originales y el bloque de parafina para confirmar diagnóstico o completar el estudio, como por ejemplo realizar un estudio inmunohistoquímico). Si se ha realizado plastias de aumento nos interesará la vía de abordaje, el tipo de prótesis implantada (silicona o aceite de soja) y la localización pre o retropectoral de la misma. En el caso de las plastias de disminución y pexias, nos interesará especialmente si se ha realizado o no un colgajo libre de pezón.
- **Antecedentes ginecológicos.**
  Interesará especialmente los datos que modifican el riesgo de cáncer de mama como son edad de menarquia y menopausia, edad del primer hijo, número de partos, duración de la lactancia, tratamiento con anovulatorios y tratamiento hormonal sustitutivo (tipo y duración). En gestantes preguntar por fecha de la última regla, edad gestacional y fecha probable de parto.

Exploración física.

Además de la exploración general de la paciente (peso, talla, coloración, etc.) se realiza la exploración de la mama, las axilas y las fosas supraclaviculares. Dividimos la mama en 4 cuadrantes y la conjunción de los mismos (Superiores, Inferiores, Internos y Externos) para localizar las lesiones que podamos encontrar. Además describiremos el número y las características de las mismas. La exploración mamaria consta de inspección y palpación:

- **Inspección.**
  Se debe realizar en primer lugar con la paciente sentada y de frente con los brazos en adducción (Fig. 2.1a) (Véase pág. 16), posteriormente en abducción (Fig. 2.1b) (Véase pág. 16) y finalmente con los brazos "en jarras" (Fig. 2.1c) (Véase pág. 16) haciendo fuerza de adducción. Se buscará asimetría, retracción, edema (piel de naranja) y eritema.
- **Palpación.**
  Con la paciente todavía sentada se explorarán ambas mamas con el pulpejo de los dedos comprimiendo la mama hacia la pared torácica primero de forma suave y a continuación de forma más firme. Posteriormente se debe palpar la cola de Spencer y las fosas axilares, así como las fosas supraclaviculars (Fig. 2.2) (Véase pág. 16). Posteriormente, con la pa-

ciente en decúbito supino y los brazos en abducción (Fig. 2.II), se realizará una palpación superficial y otra profunda de todos los cuadrantes. Se finalizará la exploración con la expresión de los pezones con el objetivo de detectar secreciones. Se describirá localización, tamaño, consistencia, forma, movilidad y sensibilidad al tacto.

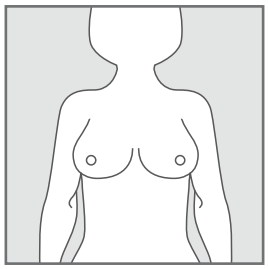


Figura 2.1a

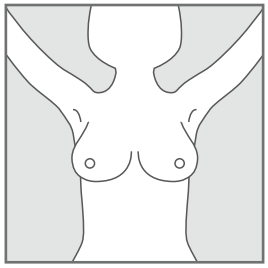


Figura 2.1b

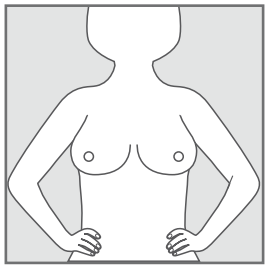


Figura 2.1c

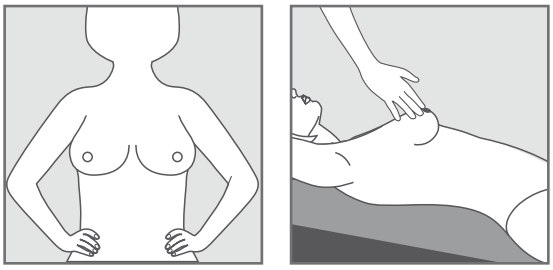


Figura 2.2

Factores de riesgo.

En el cáncer de mama se han descrito multitud de factores de riesgo. Los factores de riesgo más importantes, los que pueden variar de forma sustanciosa la incidencia de cáncer de mama son factores difícilmente modificables como son los genéticos, los antecedentes personales de patología de mama, edad del primer hijo, etc. En los últimos años han aparecido nuevas evidencias sobre la importancia de factores modificables, como la dieta o el estilo de vida, que son aplicables tanto antes de que aparezca el cáncer como una vez aparecido para mejorar su pronóstico. Aunque individualmente los diferentes factores varían poco el riesgo, son factores no excluyentes y pueden actuar de forma sinérgica[1].

- **Factores de riesgo congénitos.**
  La carga genética es el factor de riesgo que más puede hacer elevar el riesgo a padecer cáncer de mama. En algunos casos el riesgo a padecer cáncer de mama puede ser cercano al 90%, aunque los porcentajes pueden variar mucho por la influencia de factores intercurrentes (ambientales, estilo de vida). Los factores hereditarios conocidos se detallan en el capítulo 33, pero explican sólo la mitad de los casos de cáncer de mama con agrupación familiar.
- **Irradiación mamaria.**
  Comporta un aumento de riesgo a padecer cáncer de mama, cuando ésta es a dosis terapéuticas (radioterapia). A dosis diagnósticas (mamografía, TC torácico) el aumento de riesgo es mínimo. El ejemplo más importante de irradiación terapéutica que comporta un aumento de riesgo es la tipo mantle aplicada en el tratamiento de los Linfomas de Hogkin. El aumento de riesgo es directamente proporcional a la dosis recibida, tiene un periodo de latencia de 5 años y se mantiene durante 25 años[2].
- **Patología de la mama.**
  - Cáncer de mama.
    Las pacientes diagnosticadas de CDI o CDIS y tratadas mediante cirugía conservadora presentan un mayor riesgo de presentar una recidiva en la mama tratada. El diagnóstico de cáncer de mama infiltrante y carcinoma ductal in situ también comporta un aumento de riesgo para la mama contralateral, aunque no justifica la mastectomía profiláctica en ausencia de otros factores intercurrentes[3].

- Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS).
  Confiere un Riesgo Relativo (RR) de 5 a 8. El aumento de riesgo es mayor cuando el CLIS se diagnostica en la premenopausia[4] y afecta a ambas mamas.
- Hiperplasia Ductal Atípica.
  Confiere un RR de 2 a 4. El incremento de riesgo es mayor si se diagnostica en la postmenopausia y persiste pasados 10 años[4].
- Lesiones benignas no proliferativas.
  Sólo aumentan el riesgo en pacientes con antecedentes familiares y de forma muy leve[5].
- Densidad mamaria.
  Aumenta el riesgo de forma independiente y dificulta el diagnóstico precoz por mamografía[5].

- Factores de riesgo hormonales.
  - Menarquia y menopausia.
    La menarquia precoz y la menopausia tardía aumentan el riesgo de cáncer de mama. El aumento de riesgo es leve, por cada año que se retrasa la menopausia aumenta el riesgo relativo multiplicándose por 1,028[8].
  - Anticonceptivos orales (ACO).
    Los ACO aumentan de forma moderada el riesgo de cáncer de mama. Hay que tener en cuenta que este aumento es en población que es de bajo riesgo por edad, por lo que el impacto final es mínimo, no debiendo contraindicar su prescripción. El aumento de riesgo observado es transitorio y disminuye después de unos años de haber suspendido el tratamiento[9,10]. No parece que las diferentes preparaciones y vías de administración (parches transdérmicos, via transvaginal) puedan afectar de forma diferente, aunque los datos son muy limitados[11].
  - Tratamiento Hormonal Sustitutivo.
    Múltiples estudios han relacionado el Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS) con un aumento de la incidencia de cáncer de mama[12,13]. Los estudios epidemiológicos han descrito un aumento del riesgo de cáncer de mama en todos los tratamientos hormonales, sean estos con tibolona, estrógenos o estrógenos asociados con gestágenos, siendo esta última variante de terapia hormonal la que se asocia a mayor incremento de riesgo[14]. Los estudios prospectivos realizados demostraron la asociación entre cáncer de mama y tratamiento con estrógenos más gestágenos[15] pero no lo demostraron en los tratamientos con estrógenos unicamente o[16] Tibolona[17].
    Es posible que esto se deba a que estos estudios se cerraron de forma precipitada por el aumento de riesgo cardiovascular. La publicación de los primeros datos del estudio WHI[15] tuvo una gran repercusión mediática[18] que comportó una gran disminución en el uso del tratamiento hormonal sustitutivo[19]. Esta gran disminución en el uso del tratamiento hormonal sustitutivo tuvo un impacto en el número de nuevos casos de cáncer de mama, disminuyendo la incidencia en los USA[(20,21)].
  - Historia reproductiva.
    El embarazo a término es un factor protector frente al cáncer de mama[22], disminuyendo el riesgo, especialmente cuando el embarazo sucede a edades jóvenes y aumentando el efecto protector con el número de embarazos. En las mujeres portadoras de mutación BRCA la gestación no parece tener un efecto protector tan marcado, lo que ha llevado a resultados divergentes en diferentes estudios[(23,24)] Las pacientes portadoras de mutación BRCA2 sufren un aumento de riesgo después del embarazo, especialmente crítico durante los dos años siguientes al parto[25].
    Los abortos, sean espontáneos o inducidos no interfieren en el riesgo de cáncer de mama ni en la población general[26] ni en las portadoras de mutación BRCA[27].
    El embarazo después de presentar un cáncer de mama no empeora el pronóstico[28].
  - Lactancia materna.
    La lactancia materna disminuye el riesgo de cáncer de mama, sumándose al efecto protector del embarazo. Cada año de duración de la lactancia disminuye un 4,7% el riesgo a padecer cáncer de mama, que se suma a la disminución del 7% que confiere cada embarazo[29]. Este efecto también se observa en portadoras de mutación BRCA[1].
  - Sobrepeso.
    La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico, por aumento de la acción de la aromatasa periférica, aumentando los estrógenos circulantes, especialmente el estradiol no ligado a proteínas.
  - Actividad física.
    Disminuye el riesgo de cáncer de mama de forma independiente al IMC[30] especialmente en mujeres postmenopáusicas[31]. Esta disminución sería espe-

cialmente notable en pacientes con antecedentes familiares[32] y portadoras de mutación BRCA[1] y BRCA2[33], ya que al tener una alta incidencia las medidas preventivas tienen un alto impacto.

- Dieta y alcohol.

  La dieta puede explicar en parte las diferencias en incidencia de cáncer de mama entre los diferentes países. Influyen diferentes factores como son la cantidad y tipo de lípidos[34], la ingesta de vegetales[35]. Una alta ingesta de vegetales por si sola puede llegar a confiar una HR de 0.65 (95% IC 0.53-0.81).

  El alcohol aumenta levemente (RR de 1.32 con ingestas de 35-40 g/día) y de forma progresiva el riesgo de cáncer de mama[36].

- Edad.

  Una edad por encima de 50 años eleva el riesgo de padecer cáncer de mama en 6.5 respecto a la edad por debajo de los 50. Este aumento en el riesgo es progresivo, a mayor edad, mayor riesgo. Sin embargo el pico de incidencia de cáncer de mama se sitúa alrededor de los 60 años ya que posteriormente aparecen otras causas de muerte, que hacen que disminuya el número total y el porcentaje de nuevos casos de cáncer de mama.

- Factores ambientales.

  Los factores tóxicos ambientales (PVC, pesticidas, teflón, etc.) pueden ser los responsables del incremento de la incidencia de cáncer de mama en pacientes jóvenes en los países industrializados y pueden tomar gran importancia en los próximos años cuando la cohorte de pacientes expuestas aumente de edad[37].

Bibliografía.

1. Petracci E, Decarli A, Schairer C, et al. Risk Factor Modification and Projections of Absolute Breast Cancer Risk. Journal of the National Cancer Institute 2011;103(13):1037-48.
2. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast Cancer Following Radiotherapy and Chemotherapy Among Young Women With Hodgkin Disease. JAMA 2003;290(4):465-75.
3. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009;20(8):1319-29.
4. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, et al. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. Cancer 2007;109(2):180-7.
5. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2005;353(3):229-37.
6. Olsen AH, Bihrmann K, Jensen MB, et al. Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. Br J Cancer 2009;100(7):1205-8.
7. Darabi H, Czene K, Zhao W, et al. Breast cancer risk prediction and individualised screening based on common genetic variation and breast density measurement. Breast Cancer Research 2012;14(1):R25.
8. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996;347(9017):1713-27.
9. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. Am J Obstet Gynecol 2004;190(4 Suppl):S5-22.
10. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan et al. A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. American Journal of Epidemiology 2009;169(4):473-9.
11. Giménez M, Cusido M, Fábregas R. Consenso cáncer de mama y fertilidad. Rev Senol Pat Mam 2009;22(4):137-43.
12. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 2000;283(4):485-91.
13. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med 2006;166(9):1027-32.
14. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362(9382):419-27.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-33.
16. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291(14):1701-12.
17. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008;359(7):697-708.
18. Kolata G. Study is Halted Over Rise Seen in Cancer Risk. The New York Times 2002 Sep 7.
19. Parkin DM. 10. Cancers attributable to exposure to hormones in the UK in 2010. Br J Cancer 2011;105(S2):S42-8.
20. Farhat GN, Walker R, Buist DSM, et al. Changes in Invasive Breast Cancer and Ductal Carcinoma In Situ Rates in Relation to the Decline in Hormone Therapy Use. J Clin Oncol 2010;28(35):5140-6.
21. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States. New England Journal of Medicine 2007;356(16):1670-4.
22. Reeves GK, Pirie K, Green J, et al. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. Br J Cancer 2009;100(3):538-44.

23. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, Van Den BD, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(11):3170-8.

24. Milne RL, Osorio A, Ramon YC, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2010;119(1):221-31.

25. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer 2005;117(6):988-91.

26. Michels KB, Xue F, Colditz GA, et al. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2007;167(8):814-20.

27. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). J Natl Cancer Inst 2006;98(8):535-44.

28. Cordoba O, Bellet M, Vidal X, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. The Breast 2011, doi:10.1016/j.breast.2011.10.001.

29. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002;360(9328):187-95.

30. Schmidt ME, Chang-Claude J, Slanger T, et al. Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer. Methods Inf Med 2009;48(5):444-52.

31. Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E, et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(12):3402-10.

32. Peters TM, Schatzkin A, Gierach GL, et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(1):289-96.

33. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, et al. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2010;120(1):235-44.

34. Escrich E, Moral R, Solanas M. Olive oil, an essential component of the Mediterranean diet, and breast cancer. Public Health Nutrition 2011;14(Special Issue 12A):2323-32.

35. Masala G, Assedi M, Bendinelli B, et al. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. Breast Cancer Research and Treatment 2012, doi: 10.1007/s10549-011-1939-7.

36. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer 2002;87(11):1234-45.

37. Pollan M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. J Natl Cancer Inst 2009;101(22):1584-91.

Capítulo 3

Diagnóstico por la Imagen.

L. Apesteguía Ciriza, L. J. Pina Insausti, B. Ejarque Sanahuja, Mª T. Maristany Daunert, M. Sentís Crivillé.

Introducción.

El diagnóstico por imagen en patología mamaria ha experimentado numerosos y muy importantes avances en los últimos años, llegando a alcanzar el carácter de imprescindible en la práctica clínica del manejo de las enfermedades de la mama, tanto en la práctica profesional aislada como en las unidades multidisciplinares. Abordaremos las aportaciones de las técnicas de imagen en tres escenarios fundamentales: el cribado radiológico, el diagnóstico loco-regional de enfermedades benignas y malignas y el diagnóstico de extensión del cáncer de mama. Excluiremos, necesariamente, el importante tema de la punción percutánea dirigida por técnicas de imagen, que se aborda en el siguiente capítulo de este manual.

CATEGORÍA	
0	Valoración incompleta. Se requieren estudios adicionales.
1	Estudio normal. Seguimiento habitual para la edad de la paciente
2	Hallazgo benigno. Seguimiento habitual para la edad de la paciente
3	Hallazgo probablemente benigno. Valor predictivo positivo de la lesión < 2%. Se recomienda seguimiento de corto intervalo (6 meses)
4	Lesión sospechosa de malignidad. Incluye las categorías 4A (baja sospecha), 4B (sospecha intermedia) y 4C (sospecha moderada pero no clásica)
5	Lesión altamente sospechosa de malignidad (valor predictivo positivo > 95%)
6	Hallazgo maligno confirmado mediante biopsia

Tabla 3.I. Tabla de clasificación BIRADS.

Los hallazgos obtenidos en las diferentes técnicas de imagen deberán ser catalogados de acuerdo a un sistema de clasificación de las lesiones en función de su nivel de sospecha de malignidad que, consecuentemente, aconseje el manejo más adecuado. El sistema más utilizado universalmente es el método BI-RADS, elaborado por el Colegio Americano de Radiología, cuyo resumen se expone en la (Tabla 3.I).

Tras la publicación de la clasificación BI-RADS para los hallazgos mamográficos, más recientemente se han dado a conocer la versión para Ecografía y para Resonancia Magnética. Existe una versión en español, publicada por la SEDIM[1]. Es muy recomendable que todos los estudios de diagnóstico por imagen en patología mamaria, tanto los de cribado como los correspondientes a pacientes sintomáticas, vayan acompañados de un encuadramiento dentro del sistema BI-RADS que incluya el manejo recomendado.

Situaciones clínicas.

1. **Cribado de cáncer de mama mediante técnicas de imagen.**

   a) La Mamografía ha demostrado su eficacia como método de detección precoz en mujeres asintomáticas entre 45-50 y 65-70 años. La reducción de las tasas de mortalidad es variable, pudiendo alcanzar el 30%[2,3]. Actualmente, todos los países desarrollados tienen establecidos programas de cribado poblacional, con resultados diversos en función de los porcentajes de participación, el intervalo entre exploraciones, la calidad técnica de los equipos empleados y la experiencia y estabilidad de los radiólogos lectores. Esta sistemática produce tasas de detección del 5-7% en las primeras rondas (ronda prevalente) y de 3-4% en rondas sucesivas (ronda incidente). Los organismos europeos recomiendan la doble lectura independiente de las mamografías de cribado por radiólogos experimentados, aspecto que no siempre resulta fácil de cumplir. Los sistemas de lectura asistida por ordenador (CAD) pueden tener utilidad en este sentido.

   Es imprescindible que las mamografías sean de la máxima calidad posible. Se debe prestar atención a la identificación de la paciente, posicionamiento (correcta colocación de pies, brazos y columna), a la manipulación de la mama (sostenerla con firmeza) y a la compresión (ya que dispersa el tejido fibroglandular, disminuye el grosor mamario, disminuye la radiación dispersa, aumenta la nitidez geométrica y evita borrosidad por movimiento). Los equipos modernos permiten realizar una adecuada compresión con una menor molestia.

   La sistemática más aceptada es la realización de dos proyecciones en cada mama (Cráneo-caudal y Oblicua a 45 grados). Existen otras proyecciones que se denominan adicionales. Estas otras proyecciones se pueden realizar como complemento al estudio estándar y son: la proyección lateromedial, mediolateral, craneocaudal exagerada (o proyección de Cleopatra), intermamaria, compresión focalizada, axilar y la magnificación. En la proyección cráneo-caudal se debe mostrar el pezón de perfil apuntando a línea media, el tejido medio y la mayoría del tejido lateral, la grasa posterior a la glándula y el músculo pectoral (este último sólo en el 30% de los casos).

   La proyección oblicua mediolateral (OML) es la que muestra la mayor cantidad del tejido mamario. Se debe rotar el tubo de 30 a 45º colocando la axila a nivel del ángulo superior externo de la bandeja y elevar la mama tirando hacia delante para incluir el ángulo inframamario. Esta proyección debe mostrar el ángulo inframamario, el pezón de perfil y al mismo nivel del borde inferior del músculo pectoral (que debe cruzar la mama con un ángulo adecuado) y la región axilar. Ambas mamas deben proyectarse de manera simétrica.

   En la actualidad conviven tres métodos de obtención de imágenes mamográficas: la mamografía analógica, la digital indirecta y la digital directa. En la mamografía analógica el detector de imagen consta de un portachasis con parrilla antidifusora. En el chasis encontraremos la película radiográfica específica para mamografía y una pantalla luminiscente que convertirá la radiación en fotones de luz que impresionaran la película. Posteriormente se revela la película obteniendo la mamografía.

   La mamografía digital indirecta emplea el mismo mamógrafo que la mamografía convencional. La diferencia está en el chasis, que en este tipo de mamografías es una lámina luminiscente fotoestimulable, en la que la radiación X va a provocar un cambio de energía en sus componentes. Posteriormente se introduce la lámina en el digitalizador para ser leída por un haz de láser rojo. Este láser captará los diferentes cambios de energía latentes en la lámina, que serán convertidos en impulsos eléctricos y transmitidos a una matriz donde se formará la imagen digital mamográfica.

La mamografía digital directa emplea un mamógrafo dotado de un detector alojado justo debajo de la mama. Además, durante la mamografía digital directa se realiza la identificación, ligada al RIS y durante la exposición se puede previsualizar la imagen. La imagen queda almacenada en el PACS.

En la mamografía digital se pueden encontrar varios tipos de detectores: los de fósforo-silicio amorfo, los de selenio amorfo y por último los detectores de contaje de fotones.

Las ventajas de la mamografía digital son: imagen inmediata con una mayor resolución de contraste, por lo que ofrece una mejor valoración de las mamas densas, reducción de la dosis de radiación al paciente, por una mayor eficiencia de los detectores, posibilidad de postprocesado, transmisión a distancia, archivo local o remoto y telemamografía. Ademas existen sistemas CAD para la detección automática de lesiones, así como para evaluar la densidad mamaria. Pese a los cambios descritos, la mamografía digital no ha aumentado la tasa de detección de cáncer de mama[4]. Recientemente ha aparecido una nueva aplicación, la tomosíntesis. Esta técnica permite la visualización mamográfica por planos, evitando la superposición de estructuras y mejorando el estudio de los márgenes de las lesiones. Asimismo, es posible reconstruir una imagen de 2D a partir de los múltiples cortes de tomosíntesis, la llamada **mamografía sintética**. También se está investigando la mamografía con contraste.

El cribado mamográfico poblacional ha suscitado controversia y algunas críticas, basadas principalmente en la existencia de riesgos como el sobrediagnóstico, la radiación excesiva y la existencia de falsos positivos y falsos negativos. Todas estas polémicas quedan disipadas por la reducción de las tasas de mortalidad por cáncer de mama que se demuestran en los programas adecuadamente concebidos y realizados.

b) La Ecografía no ha demostrado utilidad como método de cribado para cáncer de mama, si bien es una técnica adjunta o complementaria de gran importancia en programas de cribado mamográfico y también en el diagnóstico radiológico de pacientes sintomáticas.

c) La Resonancia Magnética (RM), sola o asociada a la Mamografía, ha sido recomendada por varios autores y sociedades científicas como técnica de cribado en mujeres de riesgo elevado debido a mutaciones genéticas (BRCA y otros genes implicados), antecedentes personales o familiares de cáncer de mama, o diagnóstico histológico previo de atipia[5]. Esta recomendación resulta más controvertida en mujeres de riesgo intermedio y tampoco existe todavía un consenso general sobre la edad de comienzo o la periodicidad de la RM como método de cribado.

2. Diagnóstico loco-regional de cáncer de mama y procesos benignos. Seguimiento de la mama tratada.

a) La Mamografía continúa siendo la técnica inicial y básica en pacientes sintomáticas o mayores de 30 años, si bien deberá ser complementada con la Ecografía en una amplia mayoría de casos. En mujeres más jóvenes, es más aconsejable comenzar con Ecografía, reservando la Mamografía para aquellos casos en que se observen hallazgos clínicos o ecográficos poco concluyentes o sospechosos de malignidad. Los principales hallazgos o signos mamográficos son:

- Nódulos, que se asocian a tumores benignos (fibroadenoma, papiloma, quiste y otros menos frecuentes) o a carcinomas, generalmente de tipo infiltrante.
- Calcificaciones agrupadas, que pueden ser debidas a carcinomas in situ (20-40%) o a lesiones benignas con diversos grados de hiperplasia epitelial.
- Distorsiones del tejido fibroglandular, debidas a cicatrices radiales benignas, necrosis grasas o carcinomas (in situ o infiltrantes).
- Casos especiales: estructura tubular asimétrica, ganglio intramamario, asimetría global o focal.
- Hallazgos asociados: retracción cutánea o del pezón, engrosamiento cutáneo o trabecular, lesión cutánea, adenopatías axilares, distorsión de la arquitectura y calcificaciones.

El radiólogo especializado en imagen mamaria debe conocer de modo muy preciso los signos que aumentan el grado de sospecha en cada uno de estos hallazgos, a fin de encuadrar cada uno de ellos en su nivel adecuado según el sistema

BI-RADS. Para los nódulos o masas, estos signos incluyen el análisis detallado del contorno, la forma y la densidad. Para las calcificaciones, la forma y distribución de la agrupación. Es importante que el radiólogo realice el estudio radiológico del modo más exhaustivo posible, a fin de extraer de él la mayor información disponible, anotando el tipo y tamaño de todas las imágenes sospechosas, la presencia de posibles focos adicionales, su localización exacta, las distancias entre ellas, etc.

b) La Ecografía, realizada con transductores de alta frecuencia (mayor de 7,5 MHz), es la técnica de elección para pacientes sintomáticas menores de 30 años, así como el complemento más utilizado y valioso de la Mamografía y de la RM, en pacientes sintomáticas o asintomáticas. Resulta siempre necesaria para un estudio adecuado de las mamas densas, de mayor contenido fibroglandular, donde la mamografía tiene menor sensibilidad.

   La semiología ecográfica[1] incluye nódulos, calcificaciones, casos especiales (microquistes agrupados, quistes complicados, nódulo cutáneo, cuerpos extraños,y ganglios intramamarios y axilares) y vascularización de la lesión. En el caso de los nódulos es necesario describir su morfología (ovalada, redondeada o irregular), su orientación (paralela o no paralela), sus márgenes (circunscritos, no circuncritos), su límite (abrupto, halo ecogénico), su patrón ecogénico (anecoico, hiperecoico, complejo, hipoecoico), sus hallazgos acústicos posteriores (sin hallazgos, refuerzo, sombra, patrón mixto) y el tejido circundante.

   La ecografía de mama deberá incluir también las regiones axilares, en busca de adenopatías y en pacientes con diagnóstico de sospecha o ya intervenidas de cáncer de mama, es aconsejable extender el análisis incluso a las regiones supraclaviculares, cervicales y de los territorios de la cadena mamaria interna. En relación con las adenopatías, la Ecografía aporta datos importantes sobre su número, tamaño y situación, así como detalles sobre la existencia de signos de afectación metastásica como son el grosor y contorno de la corteza, su ecogenicidad y el tamaño del hilio.

   Otra indicación, cada vez más necesaria, es la evaluación en segunda intención de los hallazgos obtenidos en la Resonancia Magnética. Dada la mayor disponibilidad de equipos y la simplicidad de la punción percutánea dirigida por Ecografía, los hallazgos adicionales que se detectan por RM suelen ser reevaluados por Ecografía, a fin de ser puncionados por esta técnica en el caso de que puedan ser reconocibles.

   Recientemente se han producido algunos desarrollos interesantes en la tecnología ecográfica, tales como la elastografía o el uso de potenciadores de señal. La elastografía puede ayudar en la caracterización de lesiones mamarias.

c) La Resonancia Magnética es la tercera técnica de imagen indicada en patología mamaria y cada vez más utilizada, debido principalmente a su elevadísima sensibilidad para carcinomas infiltrantes, especialmente ductales. Su punto débil es la especificidad pero esa deficiencia es común a las otras técnicas de imagen.

   La RM, como procedimiento de detección o diagnóstico de lesiones malignas, está basada en la neoangiogénesis tumoral. Por ello, con ese objetivo, debe ser utilizada con protocolo dinámico, es decir, tras la administración de un contraste paramagnético.

   Permite estudios tridimensionales y reconstrucciones multiplanares (axiales, coronales, sagitales y oblicuos). El radiólogo debe evaluar diferentes aspectos de tipo morfológico, tales como el número y la morfología de las zonas de captación de contraste, su tamaño y el modo de esa captación (centrífuga o centrípeta), así como otros factores de tipo más dinámico o temporal como la intensidad y velocidad de la captación, su precocidad y su tendencia creciente o decreciente en el tiempo. Es de gran importancia que estos datos sean correlacionados con los hallazgos de la Mamografía y de la Ecografía, a fin de llegar a conclusiones integrales sobre las lesiones existentes y también se considera imprescindible disponer de sistemas de biopsia guiados por RM, para diagnosticar las lesiones visibles únicamente por esta técnica[6].

   La RM es también útil para evaluar la integridad de las prótesis o expansores de silicona. Para

este objetivo, se utilizan secuencias axiales, coronales y sagitales con diferentes protocolos de excitación de agua, grasa o silicona.

Las indicaciones de la RM en patología mamaria son concretas y están bien establecidas pero continúan aumentando. Las principales son[5]:

- Estadificación locorregional previa a cirugía o neoadyuvancia, a fin de detectar posibles focos adicionales[7].
- Monitorización y evaluación de pacientes en tratamiento neoadyuvante.
- Búsqueda de tumor primitivo en casos de carcinoma oculto.
- Detección de posible recidiva en pacientes tras tratamiento conservador.
- Detección de posible recidiva en pacientes mastectomizadas y reconstruidas.
- Detección sistemática en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama.
- Otras situaciones, incluyendo telorragias no aclaradas por técnicas clásicas, nódulos múltiples, patrones radiológicos difíciles, etc.
- Sospecha clínica o radiológica de rotura de prótesis (sin contraste).

La semiología de la RM incluye los focos (realces menores de 5 mm, habitualmente benignos), los realces nodulares, los realces no nodulares y los hallazgos asociados (retracción del pezón o cutánea, hiperseñal precontraste, engrosamiento cutáneo, infiltración cutánea, edema, adenopatías, invasión del músculo pectoral o pared torácica, hematomas, quistes y ausencia de señal por artefactos). En los realces nodulares debe describirse su morfología (redondeada, ovalada, lobulada, irregular), sus márgenes (bien delimitados, irregulares, espiculados), las características del realce interno (homogéneo, heterogéneo, captación en anillo, septos, realce central). En los realces no nodulares se describe su distribución (focal, lineal, ductal, segmentaria, regional, múltiple, difusa), el patrón de realce interno (homogéneo, heterogéneo, puntiforme, en empedrado, dendrítico), y su simetría[1]. El seguimiento de las pacientes operadas es complejo, debido a los cambios inducidos por la cirugía y la radioterapia, que pueden simular recidiva. Habitualmente, se hace con mamografía y ecografía como modalidades de inicio. Recientemente una revisión sistemática evalúa los métodos de imagen, demostrando que la RM es la técnica de mayor sensibilidad para la detección precoz de la recidiva local, mejorando el pronóstico[8].

3. Diagnóstico de extensión sistémica del cáncer de mama.

En diferentes situaciones clínicas, las técnicas de imagen deben ser utilizadas para conocer el estado de afectación sistémica de una paciente. Junto con la detección de elevación en los marcadores tumorales específicos, constituyen los modos de acercamiento de que disponemos para conocer la situación de la paciente afectada en el aspecto sistémico.

A estos efectos, las técnicas de imagen más utilizadas actualmente son:

a) Radiografía de tórax: permite una evaluación de ambos pulmones así como mediastino y esqueleto torácico

b) Ecografía abdominal. Por su sencillez y utilidad clínica, es la técnica de primera elección para la detección de posibles metástasis hepáticas. Está indicada en cualquier paciente diagnosticada de cáncer de mama, pero especialmente en aquéllas que presentan lesiones más avanzadas desde el punto de vista locorregional. Las lesiones hepáticas detectadas por Ecografía y cuyo carácter metastásico no pueda ser establecido con certeza, deberán ser complementadas mediante TAC, RM o biopsia percutánea dirigida.

c) Gammagrafía Ósea. Basada en la inyección intravenosa de difosfonatos con un isótopo radioactivo (Tc 99), habitualmente se emplea para conocer la presencia o ausencia de metástasis en el esqueleto óseo.

d) Tomografía Computarizada (TC). Frecuentemente es empleada para conocer la existencia de afectación tumoral a nivel craneal, pulmonar, mediastínico, óseo, abdominal o retroperitoneal.

e) Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Es una técnica de imagen basada en el metabolismo de sustancias marcadas con isótopos radioactivos (habitualmente glucosa con Flúor-18) y en el hecho de que los tumores malignos, debido a su hiperactividad celular, muestran mucha más actividad metabólica que los tejidos normales. Los aparatos más recientes asocian además

un TC (PET-TC), por lo que se suman las ventajas de ambas técnicas. Estas pruebas se indican en casos de tumores localmente avanzados o cuando exista una sospecha alta de enfermedad metastásica.

4. Resumen y conclusiones.

Hemos repasado la utilidad de las técnicas de imagen en tres escenarios diferentes: cribado, diagnóstico locorregional y diagnóstico de extensión sistémica. En las primeras dos situaciones, Mamografía, Ecografía y Resonancia Magnética constituyen las exploraciones fundamentales. Para la evaluación sistémica, radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea, TC y PET son actualmente las exploraciones más útiles y recomendadas.

En ambas situaciones, la utilización secuencial y ordenada de las técnicas de imagen por parte de radiólogos especializados es fundamental para la obtención de un diagnóstico de la mayor precisión y fiabilidad posibles.

Bibliografía.

1. American College of Radiology. BI-RADS. Sistema de Informes y Registro de Datos de Imagen de Mama. Segunda Edición Española, SEDIM 2006.
2. Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish two-country trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am. 2000;38:625-51.
3. Blanks R. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. BMJ 2000;321:665-9.
4. Lewin JM,Hendrick RE, d´Orsi CJ, et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammmography for cancer detection:results of 4945 paired examinations- Radiology 2001;218:873-80.
5. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol. 2008 July;18:1307–18.
6. Plana MN Carreira C, Muriel A, et al. Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Assessment of Patients with Primary Breast Cancer: Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Meta-analysis. European Radiology 2011;22:26–38.
7. Camps J, Sentís M, Ricart V, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama. Impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes. Revista de Senología y Patología Mamaria 2007;20:53-66.
8. Drukteinis, JS, Gombos EC, Raza S, et al. MR Imaging Assessment of the Breast After Breast Conservation Therapy: Distinguishing Benign from Malignant Lesions. Radiographics 2012;32:219-34.

Capítulo 4

Aportaciones Diagnósticas de la Medicina Nuclear.

I. Roca Bielsa, S. Vidal Sicart.

La evolución de los procesos diagnósticos en el cáncer de mama ha contemplado un vertiginoso avance en los últimos años debido a nuevas tecnologías en el campo del diagnóstico por la imagen. Dentro de este escenario, la Medicina Nuclear ha evolucionado de forma acorde con radiofármacos que pueden explorar el metabolismo celular y visualizar a nivel molecular los procesos patológicos específicos del cáncer. Desde finales del pasado siglo ha cobrado gran importancia la cirugía radioguiada en el cáncer de mama, principalmente por la implementación de la técnica de localización del ganglio centinela (GC) así como la localización radioguiada de lesiones ocultas en la mama (ROLL). La estadificación ganglionar exacta es esencial tanto para el pronóstico como para el tratamiento y, en la actualidad, no existe una modalidad de imagen que detecte las metástasis microscópicas, por lo que la biopsia del GC se considera como el método más fiable para identificar los ganglios con riesgo de presentar dichas metástasis.

Otra técnica, sobradamente conocida, es la gammagrafía ósea, la cual permite detectar con elevada sensibilidad las metástasis óseas. Por este motivo, ha sido considerada desde hace muchos años la herramienta más útil para el diagnóstico precoz y la monitorización de la extensión metastática ósea del cáncer de mama. Otras modalidades de la Medicina Nuclear que se encuentran en mayor o menor medida incluidas en los algoritmos diagnósticos del cáncer de mama son la gammagrafía mamaria, la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa, que pueden ser de gran utilidad para detectar metástasis axilares, multicentricidad, multifocalidad y/o lesiones metabólicas ocultas, así como para la respuesta a la terapia. En esta área la Medicina Nuclear sigue las nuevas directrices en oncología: el término moderno “imagen molecular” significa poder ver el fenómeno biológico a nivel molecular por la distribución específica de un trazador molecular. Así, el cáncer puede ser visualizado por diferentes vías metabólicas (glucosa, transporte de aminoácidos, receptores hormonales, angiogénesis...) marcadas con trazadores radiactivos.

Las imágenes proporcionadas por la Medicina Nuclear pueden ofrecer implicaciones pronósticas, predecir la respuesta a diversos tratamientos y detectar la presencia de viabilidad celular tumoral en pacientes ya tratados[1-3].

Gammagrafía mamaria.

La mamografía está aceptada como la mejor modalidad de imagen para la detección precoz del cáncer de mama y las campañas de cribado son un buen ejemplo. Sin embargo, no todos los cánceres de mama son evidentes en las mamografías, especialmente en las mamas densas o mamas displásicas. Por otra parte, la biopsia escisional o la biopsia con aguja gruesa son los métodos más eficaces para determinar la naturaleza de las lesiones mamarias sospechosas, pero, en ocasiones, decidir que lesiones precisan una biopsia puede ser difícil (elevado número de biopsias en lesiones benignas).

La gammagrafía mamaria es una modalidad diagnóstica que utiliza radiotrazadores (99mTc-sestamibi o 99mTc-tetrofosmina) para proporcionar imágenes específicas del tumor de mama, debido a que el trazador se acumula de diferente manera en los tejidos malignos que en los que no presentan cáncer, lo que puede ayudar a los médicos a determinar si el cáncer está presente en estos tejidos. La captación y retención del 99mTc-sestamibi en las células neoplásicas depende de diversos factores como el flujo sanguíneo regional, el potencial de membrana mitocondrial, la angiogénesis y el metabolismo tisular. Además el 99mTc-sestamibi es un sustrato para el transporte para la glicoproteína P (ligada al gen de la resistencia a fármacos). Con la tetrofosmina se ha sugerido su utilización para ayudar a predecir la respuesta a la quimioterapia y la selección del tratamiento adecuado para los pacientes[4].

Los mejores resultados se consiguen en la posición en decúbito prono (mama colgante) ya que esta posición proporciona una óptima separación de las estructuras profundas del pecho del miocardio y del hígado (que muestran siempre una mayor captación del trazador) y evalúa mejor el tejido mamario profundo adyacente a la pared torácica. Después de numerosos estudios publicados, algunos multicéntricos, se estimó que la sensibilidad y especificidad de esta técnica es 93% y 87%, respectivamente, con una exactitud diagnóstica del 88%, con lo que se puede utilizar (conjuntamente con la mamografía) en el diagnóstico del cáncer de mama.

Sin embargo, es importante destacar que la sensibilidad de la gammagrafía mamaria es dependiente del tamaño de las lesiones estudiadas. Así, las lesiones mayores de 1,2 cm son detectadas en un 92% de los casos, mientras que las inferiores a 1 cm sólo se visualizan en un 50% de ellos. Resultados similares se obtienen si se diferencia el grupo de lesiones palpables frente a las no palpables. En el carcinoma intraductal la sensibilidad descrita en el estudio multicéntrico americano fue del 45%.

- Mamografías equívocas
- Mamas densas
- Alteraciones palpables que no pueden visualizarse con mamografía
- Metástasis ganglionares axilares de un carcinoma de origen desconocido
- Prótesis mamarias
- Distorsiones del parénquima mamario
- Microcalcificaciones dudosas
- Valoración de multicentricidad
- Distorsiones yatrógenas
- Monitorización de la respuesta a la terapia neoadyuvante

Tabla 4.I. Indicaciones clínicas de la gammagrafía de mama.

Para mejorar estos porcentajes se introdujo la SPECT como técnica adicional con resultados dispares, aunque la reciente introducción de gammacámaras híbridas (SPECT/TC) ha proporcionado mejores resultados. Otro avance ha sido el diseño de gammacámaras dedicadas específicamente a la mama, en un intento de detectar lesiones de pequeño tamaño. Así, en un estudio realizado con 29 pacientes con lesiones inferiores a 1 cm las lesiones malignas fueron detectadas en un 44% con la gammacámara convencional y en el 100% de los casos con la gammacámara dedicada.

¿Cúales son las pacientes candidatas para la gammagrafía mamaria?. Esta técnica no es útil para el cribado del cáncer de mama; sin embargo, posteriormente a una mamografía, exploración física y ecografía, puede ser adecuada en ciertas pacientes y ayudar a determinar si la lesión observada es sospechosa de malignidad y requiere una biopsia o no[5,6]. Las indicaciones clínicas aceptadas para la gammagrafía mamaria se resumen en la Tabla 4.I.

Cirugía radioguiada. (Ganglio centinela, ROLL, SNOLL)

Casi 20 años después de las primeras descripciones de la técnica en el cáncer de mama (Krag, 1993; Giuliano, 1994), el procedimiento del GC se ha convertido en el "nuevo estándar" para la estadificación linfática regional del cáncer de mama. La evidencia científica al respecto muestra un consenso ampliamente aceptado de que la localización del GC es "factible y exacta, es fiable en un amplio espectro de circunstancias, suficientemente robusta para soportar variaciones en la técnica, aumenta la exactitud de la estadificación al permitir un análisis anatomopatológico más exhaustivo de estos ganglios y presenta menor morbilidad que la linfadenectomía axilar, proporcionando un control local comparable a aquella".

Las herramientas clásicas de la Medicina Nuclear para la localización del GC (linfogammagrafía planar preoperatoria y detección intraquirúrgica con sonda de detección) presentan algunas limitaciones en ciertos aspectos, como pueden ser la estimación exacta de la profundidad de los ganglios, la localización anatómica concreta e incluso la necesidad de obtener una imagen en el mismo quirófano. Aunque la linfogammagrafía convencional desempeña un papel fundamental para discernir qué áreas linfáticas acogen el drenaje del tumor y que GCs deben extirparse, difícilmente proporcionará una información detallada de la localización anatómica y de la profundidad real del GC. Esta información es importante no sólo para la extirpación del GC, si no también para una mejor planificación de las opciones quirúrgicas.

Actualmente las sondas detectoras, en la mayoría de casos, y la utilización de colorantes vitales son las alternativas más adecuadas para lo localización intraoperatoria del GC fuera del territorio axilar, lo que conduce a la localización anatómica exacta del GC únicamente en el acto quirúrgico. Además, con la utilización de la linfogammagrafía se pueden identificar ganglios intramamarios, en cadena mamaria interna, en nivel II y III de Berg. La presencia de ganglios fuera de la axila constituye un reto durante el acto quirúrgico y, en ocasiones, no pueden ser extirpados[7,8].

En la imagen híbrida se combina la información funcional de la tomografía por emisión (SPECT o PET) con la morfológica obtenida con la TC. Este hecho permite situar en un contexto anatómico los ganglios linfáticos o las lesiones tumorales detectadas con la tomografía de emisión. La necesidad de un enfoque tecnológico innovador en este nuevo escenario del GC para mejorar la información anatómica del "mapa linfático" parece tener respuesta en esta nueva generación de gammacámaras híbridas que combinan la información funcional y morfológica. Una ventaja primordial de estos sistemas es la adquisición de ambos estudios en una sola sesión. Además, la TC se utiliza para corregir la señal de la SPECT por la atenuación tisular. Con ello se pueden lograr visualizar incluso aquellos ganglios centinelas o lesiones tumorales de captación baja. Por si esto no fuese suficiente, la posibilidad de incorporar una visión volumétrica en 3D de las imágenes fusionadas parece complementar de forma más elegante y llamativa la información anatómica prequirúrgica.

En el cáncer de mama, con la combinación de la linfogammagrafía convencional, el colorante y la sonda de rayos gamma es posible encontrar el GC axilar en más del 95% de los casos. Las imágenes secuenciales planares de la linfogammagrafía seguirán siendo importantes prequirúrgicamente para la identificación de los canales linfáticos y los GCs. Sin embargo, la localización anatómica de estos GCs será tarea de la SPECT-TC y especialmente en algunas situaciones concretas:

- En caso de no visualización del GC axilar (como sucede ocasionalmente en pacientes obesos). La SPECT-TC estaría en condiciones de detectar estos GC ocultos en la axila en uno de cada dos pacientes sin visualización en la gammagrafía planar.
- En caso de drenaje extra-axilar. El valor agregado de la SPECT/TC en estos pacientes es llevar a la precisión anatómica del sitio del GC. La información anátomica está modificando el abordaje de los ganglios centinelas no axilares en forma más individualizada llevando en aproximadamente 75% de los casos a una incisión quirúrgica más precisa. La exacta localización en los espacios intercostal, interpectoral (Rotter), intramamario o periclavicular es ahora posible[9,10].

Otro avance técnico en el campo de la cirugía radioguiada es la introducción de una nueva generación de gammacámaras portátiles. Estos dispositivos implementan la imagen intraoperatoria y pueden combinarse con la información obtenida prequirúrgicamente con la linfogammagrafía y la adición del SPECT-TC.

La posibilidad de obtener una imagen en tiempo real durante el procedimiento quirúrgico puede ser de utilidad para el cirujano, especialmente en aquellas situaciones en las que el GC se localiza en áreas anatómicas de difícil acceso o próximas a la zona de inyección.

En las pacientes con cáncer de mama, estas situaciones se observan en los ganglios intramamarios, los localizados en la cadena mamaria interna y cuando los tumores se localizan en la "cola de Spencer". En el caso de los ganglios centinelas localizados en la cadena mamaria interna, la posibilidad de realizar una imagen durante el acto quirúrgico permite valorar el espacio intercostal de acceso y evita incisiones erróneas o innecesarias[11].

La Medicina Nuclear también aporta soluciones para el complicado manejo de los márgenes tumorales y, especialmente, en las lesiones no palpables. Las técnicas habituales (arpón, aguja, etc...) muestran una elevada incidencia de exéresis incompletas o con afectación de los márgenes de resección, que se ha cifrado, en algunas series, en el 15-45 %, y que requiere una ampliación de márgenes en el mismo acto quirúrgico y, en ocasiones, una segunda intervención de la paciente.

La técnica ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) está basada en la inyección intratumoral de un radiofármaco con nula o escasa difusión desde la zona de inyección. El esparcimiento uniforme de las partículas en el interior del tumor exige inyectar el radiofármaco lo más central posible. Se busca que tanto la distancia del centro de la lesión a los márgenes de la pieza quirúrgica así como la concentricidad de la lesión alcancen un alto nivel de precisión. El objetivo es obtener radicalidad en la escisión tumoral con menores volúmenes de tejido resecado y una mejor centralización de la lesión en el espécimen.

Las indicaciones de la técnica son:

- Biopsia de lesiones mamarias ocultas.
- Cirugía conservadora de mama con resección de tumores no palpables en casos de cáncer de mama histológicamente comprobados.
- Restos tumorales post-quimioterapia neoadyuvante.

No obstante, hay una limitación a la técnica, en las lesiones que no son palpables pero que tienen un tamaño considerable (microcalcificaciones extensas y/o dispersas, lesiones mayores de 2 cm).

Tanto la ecografía como la mamografía estereotáxica se pueden utilizar para guiar la inyección. Con la utilización del ROLL desaparecen algunas de las desventajas del arpón. De esta forma el cirujano tiene libertad para realizar la incisión por el lugar que le parezca más apropiado, guiándose por criterios estéticos y de proximidad a la lesión, sin necesidad de seguir la guía metálica colocada por el radiólogo, evitando así la disección excesiva de tejido sano[12,14].

Con el término SNOLL (Sentinel Node and Radioguided Occult Lesion Localization) se conoce la fusión de la técnica de localización de lesiones no palpables y la localización del GC.

Cuando está indicada la realización de un SNOLL las opciones que existen son las siguientes:

- Inyección única en el centro de la lesión de un radiotrazador con un tamaño que le permita seguir el drenaje linfático (nanocoloides, dextrano, sulfuro coloidal, albúmina microcoloidal). De esta forma, gran parte de la dosis permanecerá en la sede de la lesión y otra pequeña parte drenará al GC permitiendo la extirpación de ambos.
- Inyección doble: en este caso se procede como si se fuera a realizar la ROLL aisladamente y para localizar el GC se realiza una inyección superficial de radiotrazadores de partícula más reducida (nanocoloides, etc...)[15].

PET y PET-CT.

La sensibilidad de la PET/TC para la detección de lesiones pequeñas es limitada, aunque los nuevos dispositivos ofrecen una resolución inferior a los 7 mm. Este hecho restringe su utilización para la evaluación del tumor primario y los ganglios linfáticos. La PET con F-FDG^{18} (fluorodesoxiglucosa) puede tener errores en identificar un carcinoma tubular o un CLIS o CDIS. La sensibilidad para determinar metástasis en los ganglios linfáticos es inferior a la de la técnica del GC. Así, diversos estudios observaron una sensibilidad para la PET con F-FDG^{18} entre 46% a 95%, especificidad 66%- 100%, valor predictivo positivo 62% a 100% y valor predictivo negativo 73% a 99%. De este modo, se concluye que la localización de micrometástasis en los ganglios axilares por la PET/TC es muy inferior a la obtenida por el GC y por este motivo, en la actualidad la PET/TC no puede sustituir a la técnica del GC para la estadificación regional[16,17].

También se ha descrito el papel preponderante de la PET/TC en la re-estadificación para la detección de recidiva, especialmente cuando existe un aumento de los marcadores tumorales. En el momento actual, la mayor indicación de la PET/TC con F-FDG[18] (rastreo de cuerpo entero) es la valoración de la enfermedad sistémica y también la respuesta a la terapia adyuvante. La bibliografía actual muestra que es útil en la valoración de las metástasis regionales extra-axilares y sistémicas y que esta valoración puede cambiar el estadio de las pacientes y su tratamiento.

El concepto de la utilización de la PET/TC con F-FDG[18] para predecir la respuesta a la quimioterapia se basa en los cambios precoces en la utilización de la glucosa por el tumor y su estrecha correlación con los cambios en la captación de F-FDG[18] observados.

La respuesta histopatológica pronosticada por la PET/TC con F-FDG[18] después del primer ciclo de quimioterapia mostró una exactitud diagnóstica del 88% en algunos estudios. El rango correspondiente de sensibilidad y especificidad después del segundo ciclo varía entre 69% al 93% y 75% al 94%, respectivamente[18,19].

En la actualidad, existe la posibilidad de realizar estudios con tomógrafos PET "dedicados a mama" con una mejor resolución espacial (1-2 mm) y que permitirán discernir las áreas de mayor captación de glucosa y la posibilidad de dirigir la biopsia hacia ellas.

Gammagrafía Ósea.

Las metástasis óseas son frecuentes en las pacientes con cáncer de mama avanzado. Las lesiones osteolíticas son comunes en este tipo de cáncer debido a la actividad osteoclástica. Después del diagnóstico de las metástasis óseas, la supervivencia media varía entre 2-3 años. Las zonas de mayor afectación ósea son las vértebras, costillas, calota y las zonas proximales de los huesos largos.

Numerosos estudios han demostrado que la gammagrafía ósea con difosfonatos marcados con 99mTc es una prueba muy sensible, aunque poco específica. Sin embargo, esta especificidad aumenta en centros muy especializados y cuando las condiciones de probabilidad pre-test aumentan. De este modo, se han alcanzado valores de sensibilidad y especificidad del 98% y 95% y valores predictivos positivos y negativos del 75% y 100%, respectivamente. Obviamente, el porcentaje de detección de lesiones óseas aumenta con el estadio de la enfermedad.

La adición de estudios SPECT aumentan la especificidad de la prueba, especialmente cuando existen lesiones únicas dudosas vertebrales. Entre el 20% y el 50% de las lesiones vertebrales solitarias son ocasionadas por metástasis y el 30-50% de las pacientes no presentan síntomas.

En estos casos, la RM ofrece mejores resultados, pero el elevado coste y disponibilidad de la misma (así como de TC o PET/TC), hacen que la gammagrafía ósea sea la preferida inicialmente. Para estudios más selectivos, se utilizarán el resto de técnicas. Así, la PET/TC es, en general superior a la gammagrafía ósea para la detección de metástasis ósea, con excepción de las lesiones osteoblásticas.

El objetivo del seguimiento en las pacientes con cáncer de mama es la detección precoz y el tratamiento de recidivas y metástasis para obtener una mejor calidad de vida. Una ayuda en este concepto puede ser la asociación de los marcadores tumorales y la gammagrafía ósea (valor predictivo positivo conjunto mayor que el de cada test por separado).

En la actualidad, las guías de la ASCO sugieren que no debe hacerse el uso rutinario de la gammagrafía ósea para una estrategia de vigilancia postquirúrgica. En Europa, no obstante, excepto para cánceres en estadios muy precoces, la gammagrafía ósea se utiliza de forma habitual en la clínica diaria para la estadificación y vigilancia de recidivas. Además, los costos de la prueba son diferentes en EEUU y en Europa, por lo que, en la situación de restricción económica actual, las variables de cada país deben tenerse en cuenta.

Desde el punto de vista práctico, la gammagrafía ósea debe realizarse a las pacientes que presenten dolor óseo, en cánceres en estadios avanzados y cuando se sospeche una afectación ósea. Por otra parte, un control gammagráfico de las pacientes durante la fase de tratamiento puede estar indicado para evaluar la respuesta a la quimioterapia o tratamiento hormonal[3,20].

Bibliografía.

1. Yang WT. Emerging techniques and molecular imaging in breast cancer. Semin Ultrasound CT MR. 2011;32:288-99.
2. Valdés Olmos RA, Vidal Sicart S, Nieweg OE. SPETC-TC and real-time intraoperative imaging: new tools for sentinel node localisation and radioguided surgery? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1-5.
3. Liu T, Cheng T, Xu W, et al. A meta-analysis of 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. Skeletal Radiol. 2011;40:523-31.
4. Spanu A, Sanna D, Chessa F et al. The usefulness of Tc-99m-tetrofosmin SPECT/CT in the detection of residual tumors and axillary lymph node metastases in breast cancer patients following neoadjuvant therapy. Clin Nucl Med. 2011;36:997-1002.
5. Xu HB, Li L, Xu Q. Tc-99m sestamibi scintimammography for the diagnosis of breast cancer: meta-analysis and meta-regression. Nucl Med Commun. 2011 Nov;32:980-8.
6. Prats E, Razola P, Sainz JM et al. Scintimammography with 99mTc-MIBI in clinical practice. Repercussion on the clinical management of the patient. Rev Esp Med Nucl 2007;26:153-9.
7. Cheng G, Kurita S, Torigian DA et al. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38:562-75.
8. Vidal-Sicart S, Rioja ME. Detección gammagráfica e intraoperatoria del ganglio centinela en el càncer de mama. En Procedimientos en Medicina Nuclear. Rev Esp Med Nucl 2009;28:41-3.
9. Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Kroon BB, et al. The hidden sentinel node and SPETC/TC in breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:6-11.
10. Vermeeren L, van der Ploeg IM, Olmos RA, et al. SPETC/TC for preoperative sentinel node localization. J Surg Oncol 2010;101:184-90.
11. Vidal-Sicart S, Paredes P, Zanon G, et al. Added value of intraoperative real-time imaging in searches for difficult to locate sentinel nodes. J Nucl Med 2010;51:1219-25.
12. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, et al. Systematic reviewof radioguided surgery for non-palpable breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2011;37:388-97.
13. Vernet-Tomas MM, Ortega M, Vidal S, et al. Factors affecting surgical margins in nonpalpable breast tumors excised with the radioguided occult lesion localization approach. J Obstet Gynaecol Res. 2011 May;37:422-7.
14. Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB, et al. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. Eur J Surg Oncol. 2011;37:109-15.
15. Thind CR, Tan S, Desmond S, et al. SNOLL. Sentinel node and occult (impalpable) lesion localization in breast cancer. Clin Radiol. 2011;66:833-9.
16. Bockisch A, Freudenberg LS, Schmidt D, et al. Hybrid imaging by SPETC/TC and PET/TC: proven out comes in cancer imaging. Semin Nucl Med 2009;39:276-89.
17. Garami Z, Hascsi Z, Varga J, et al. The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan. Eur J Surg Oncol. 2012;38:31-7.
18. Wang Y, Zhang C, Liu J, et al. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2012;131:357-69.
19. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, et al. The yield of 18F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. J Nucl Med. 2011;52:1526-34.
20. Hahn S, Heusner T, Kümmel S, et al. Comparison of FDG-PET/CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer. Acta Radiol. 2011;52:1009-14.

Capítulo 5

Métodos de Punción Diagnóstica.

M. Torres Tabanera, A. Vega Bolívar, Mª J. Suárez Hernández, B. González Casado.

El objetivo fundamental de las técnicas de punción percutánea es obtener muestras histológicas para completar el diagnóstico de las anomalías diagnosticadas por métodos de imagen[1,2,3].

Esta aproximación disminuye drásticamente la necesidad de cirugías con intención diagnóstica.

Actualmente, la decisión terapéutica se toma según el resultado del análisis de la muestra obtenida.

En algunos casos, la punción percutánea también es utilizada como método terapéutico.

Técnicas de punción.

- **Punción aspiración con aguja fina (PAAF).**
  Es una técnica diagnóstica ampliamente utilizada, que permite la obtención de una muestra de células para análisis citológico[4].
  - Técnica y resultados:
    Generalmente se efectúa por aspiración con agujas de 21-23G, al aplicar vacío mediante una jeringa. Tras comprobar que la punta de la aguja está dentro de la lesión, se realizan maniobras de entrada y salida manteniendo la aspiración, con el fin de conseguir una muestra representativa. Tras cesar la aspiración, y una vez retirada la aguja, el material es procesado según la técnica empleada: **Citología convencional**, el material es expulsado sobre portaobjetos, extendido y fijado de acuerdo con las recomendaciones del laboratorio. O **Citología líquida**, esta técnica se basa en el lavado de todo el material aspirado dentro de un recipiente que contiene un líquido conservador (metanol), creando una suspensión de células en perfecto estado de conservación[5].

    Para la obtención de buenos resultados es imprescindible contar con un citopatólogo experto. En la citología convencional, la sensibilidad es muy variable (70%-90%), ya que los falsos negativos no son infrecuentes. Ante resultados de atipia, sospechoso y maligno, siempre es necesaria la confirmación histológica previa a la toma de decisiones, ya que la técnica no carece de falsos positivos (1%-2%). Esta sensibilidad variable de la citología convencional es debida a las limitaciones en la prepa-

ración de la muestra, situación que no ocurre con la citología líquida ya que mejora la calidad en el diagnóstico (mayor sensibilidad y especificidad).

- Indicaciones:
  - Diagnósticas: Diferenciación entre lesión sólida y quística, estudio citológico de áreas palpables y punción de adenopatías axilares.
  - Terapéuticas: Evacuación de quistes palpables.

- **Punción biopsia con aguja gruesa (BAG).**
  La BAG se ha ido imponiendo como la técnica de elección para el diagnóstico histológico de lesiones mamarias palpables y no palpables.
  - Técnica y resultados.
    Se utilizan dispositivos automáticos o semiautomáticos, con agujas de corte de tipo trucut de calibre 14G o de mayor grosor, con las que se extraen entre 3 y 5 cilindros de tejido, bajo anestesia local. La seguridad diagnóstica es muy alta (superior al 95%) en lesiones de baja complejidad histológica (generalmente nódulos). Permite diferenciar el carcinoma intraductal del infiltrante en la mayor parte de casos, por lo que se facilita la toma de decisiones quirúrgicas. Tiene limitaciones en lesiones complejas (microcalcificaciones, distorsiones de la arquitectura y lesiones papilares), fundamentalmente en relación con error en la toma de muestras (falsos negativos) o por infravaloración histológica en resultados de hiperplasia atípica o carcinoma intraductal.
    Como la PAAF, es una técnica que prácticamente carece de complicaciones.
  - Indicaciones diagnósticas:
    Está indicada en todas las lesiones palpables y no palpables de sospecha intermedia o alta (categorías 4 y 5 de BI-RADS) y en casos seleccionados de lesiones probablemente benignas (categoría 3 de BI-RADS) como alternativa al seguimiento radiológico. Se ha demostrado un rendimiento diagnóstico alto en adenopatías axilares y supraclaviculares.

- **Biopsia asistida por vacio (BAV).**
  Su desarrollo es más reciente, como técnica alternativa a la BAG en lesiones histológicamente complejas[6,7].
  - Técnica y resultados.
    Su mecanismo de acción se basa en la combinación de aspiración y corte, para obtener muestras de forma continua y contigua, en mayor cantidad y calidad que la BAG.
    Existen dos tipos de dispositivos en función de que el sistema de vacío sea interno (contenido en el soporte de la aguja) o externo (en un módulo independiente), con calibres de aguja entre 7G y 14G. La obtención de un mayor volumen de muestra, reduce de forma significativa la tasa de falsos negativos e infravaloración en comparación con la BAG (aunque no las elimina) y posibilita la extirpación completa de la lesión radiológica, aumentando la seguridad diagnóstica en lesiones complejas. Puede ser necesaria la inserción de marcadores para localización del lecho de la lesión, en caso de que se precise extirpación quirúrgica posterior. Las complicaciones son similares a la BAG, aunque con mayor probabilidad de hematomas y sangrado activo, controlables con compresión local.
  - Indicaciones:
    - Diagnósticas: La BAV es la técnica de elección en lesiones complejas, fundamentalmente microcalcificaciones, distorsiones de la arquitectura y lesiones quísticas complejas. En biopsia de microcalcificaciones, debe confirmarse la presencia de las mismas en radiografía de las muestras.
    - Terapéuticas: Extirpación de nódulos benignos/probablemente benignos hasta 3 cm, extirpación percutánea de papilomas intraductales en el tratamiento de secreción patológica, tratamiento percutánea de patología inflamatoria y casos seleccionados de ginecomastia.

Guías de punción.

Es recomendable la utilización de la técnica de imagen con la que mejor se identifique la lesión, tanto si es palpable como no palpable[8,9,10].

- **Guía ecográfica.**
  Es de elección en lesiones visibles con ultrasonidos, por la posibilidad de control en tiempo real, menor coste mayor comodidad para la paciente y ausencia de radiación. Se utiliza habitualmente como guía de punción de nódulos en PAAF y BAG. En BAV se utiliza fundamentalmente en indicaciones terapéuticas y ocasionalmente en situaciones diagnósticas en las que la lesión es visible ecográficamente.

- **Guía estereotáxica.**
  Es la técnica de elección en lesiones únicamente visibles en mamografía (fundamentalmente BAV de

microcalcificaciones). Se recomienda la utilización de equipos digitales en mesa prona o verticales, por la mayor rapidez del procedimiento y mejor resolución de la imagen.

- **Guía por resonancia magnética.**
  Únicamente indicada en lesiones identificables en RM y que no sea posible localizar en estudio mamográfico y ecográfico dirigido. En este tipo de lesiones, se recomienda la utilización de BAV por su mayor seguridad diagnóstica.

Preparación de la paciente, material y cuidados postpunción.

- **Preparación de la paciente.**
  No se precisa preparación especial para ninguna de las técnicas. Aunque existe discusión, es recomendable ajustar el tratamiento en pacientes anticoaguladas previamente a la realización de BAV (para la BAG no hacen falta pruebas de coagulación). El protocolo de consentimiento informado, debe seguir las directivas de cada centro.
  - Material.
    Aparte de los dispositivos de punción y agujas específicos para cada técnica, el material necesario es:
    - Material para campo estéril:
      Los procedimientos se realizan en condiciones de esterilidad (fundamentalmente la BAG y la BAV), para lo que es recomendable disponer de gasas y paños estériles (con y sin fenestración), antiséptico, funda estéril para el ecógrafo (en guía ecográfica) y guantes.
    - Anestesia local (con o sin vasoconstrictor):
      No es necesaria en PAAF y se utiliza en todos los casos en BAG y BAV. La administración se realiza con jeringa de 5-10 cc, aguja de 21-23G y en BAV puede ser necesaria la utilización de agujas espinales de mayor longitud. En BAG y fundamentalmente en BAV, puede ser necesaria la realización de una pequeña incisión en piel con hoja de bisturí del nº11.
    - Material para cura postpunción:
      En PAAF únicamente es necesario un apósito estéril para cubrir el punto de punción. En BAG y BAV, se necesitan habitualmente puntos adhesivos de aproximación y bolsas de gel frío.
    - Material para recogida de muestras:
      Portaobjetos en PAAF para citología convencional y recipiente con metanol para la citología líquida, y contenedores con suero fisiológico y formol en BAG y BAV. Si se realiza radiografía de las muestras, es necesario disponer del material radiotransparente adecuado para depositar los cilindros.
- **Cuidados postpunción.**
  Una vez retirada la aguja, es necesario realizar compresión del punto de punción y trayecto de la aguja para evitar la aparición de hematomas, con duración e intensidad en relación a la técnica efectuada. En BAG y fundamentalmente BAV, se colocará un apósito compresivo y una bolsa de gel frío bajo el sujetador. Se informará a la paciente de las posibles complicaciones y de las recomendaciones de actuación si se producen, así como del procedimiento del centro para la comunicación de los resultados de la punción. En caso de dolor, se desaconsejan los analgésicos que contengan ácido acetil-salicílico. Si se han utilizado puntos adhesivos, la paciente los puede retirar en 72 horas.

Bibliografía.

1. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. Radiol Clin N Am 2002; 40:483-500.
2. Apesteguía L, Iríbar M, López JA, et al. Procedimientos Intervencionistas de la Mama. 1ª ed. Madrid: SEDIM;2009.
3. Liberman L. Percutaneous Imaging-Guided Core Breast Biopsy: State of the Art at the Millennium.AJR. 2000;174:1191-9.
4. Lopez JA, Saralegui I, Iturraspe C, et al. Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) de lesiones no palpables: aspectos técnicos, indicaciones y valor diagnóstico (revisión de 1.000 casos). Rev Senologia y Patol Mama. 1997;10(3):161-73.
5. Saez de Santamaría J, Rodríguez J, De Agustín D. Cuadernos de Citopatología. 5. Citología Líquida. Madrid 2006.
6. Kettritz U, Rotter K, Schreer I, et al. Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy in 2874 Patients. A Multicenter Study. Cancer 2004;100:245-51.
7. Jackman RJ, Marzoni FA Jr, Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1280 lesions and review of the literature. AJR 2009;192:341-51
8. Vega Bolivar A, Alonso Bartolome P, Ortega Garcia E, et al. Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy of Non-Palpable Breast Lesions: a Prospective Analysis in 204 Cases. Acta Radiol. 2005;46:690-5.
9. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, et al. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2.420 cases with long-term follow-up. AJR 2008;190:202-7.
10. Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, et al. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: Results of a validation study in 1352 cases. Radiology 2008;248(2):406-13.

Capítulo 6

Estudio Citológico de la Mama y Ganglios Regionales.

G. Fabra Pañella, C. Fernández-Cid Villasenín, Mª A. Domínguez Casares, M. Castellà Rufat, F. Tresserra Casas.

La citología es una herramienta poco agresiva y clave en el diagnóstico temprano de tumores malignos de mama. La extensión para estudio citológico se obtiene por punción-aspiración, con aguja fina, por impronta directa o del líquido obtenido de un derrame. La observación de las extensiones citológicas debe encaminarse al estudio de la sustancia de fondo, de los elementos celulares que componen las distintas estructuras de la mama y de otros elementos que pueden estar presentes. En función de sus características se emitirá un diagnóstico de benignidad, hiperplasia, sospechoso o malignidad[1-5].

Diagnóstico de benignidad.

Dentro de la patología benigna, los procesos más frecuentes y con traducción citológica evidente son la mastopatía fibroquística, el papiloma y el fibroadenoma[6-9].

- **Mastopatía fibroquística.**
  La sustancia de fondo es de tipo albuminoso, limpia y homogénea. Se observan células espumosas que proceden de formaciones quísticas, núcleos sueltos correspondientes a células mioepiteliales y conjuntivas, y células ductales que suelen disponerse en placas grandes y pueden corresponder a focos de hiperplasia. También pueden observarse células apocrinas.
- **Papiloma.**
  Es un tumor benigno que suele manifestarse por un derrame hemático que fluye por un solo poro del pezón. Muestra una sustancia de fondo hemorrágica o serohemática con células ductales en disposición seudopapilar, macrófagos espumosos con hemosiderina. Los núcleos son normocromáticos, en ocasiones con nucleolos. La membrana nuclear es evidente y el citoplasma está bien conservado[10].
- **Fibroadenoma.**
  Es un tumor benigno mixto en el que se observa una sustancia de fondo seroso o serofibrinoso. Hay células ductales que aparecen agrupadas en placas grandes y bien ordenadas, con núcleos ovoides de cromatina variable. El citoplasma es escaso e irregular y de bordes difusos. También se observan núcleos desnudos bipolares, hipercromáticos y tejido conjuntivo.

Diagnóstico de hiperplasia epitelial.

Se denomina hiperplasia al incremento del número de células debido al aumento de la actividad proliferativa. En el estudio citológico ello viene representado por un aumento de la celularidad. Las células se disponen en placas o grupos densos, bien cohesionados, con superposición, e identificándose una doble población celular: células epiteliales y mioepiteliales. La atipia nuclear es moderada, apreciándose células con núcleos aumentados de tamaño, con cromatinas irregulares y presencia de micronucleolos (Fig. 6.1).

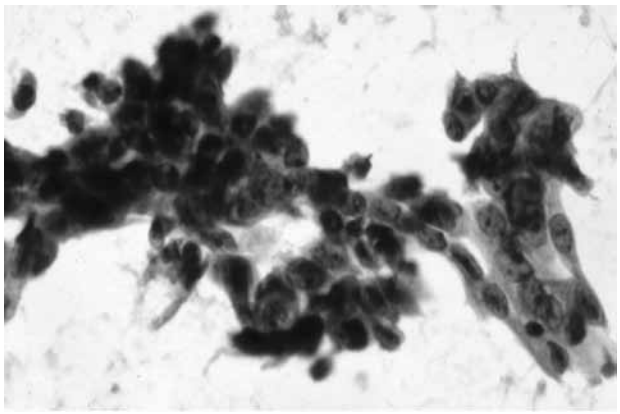


Figura 6.1. Placa densa con superposición, discreta alteración nucleo-citoplasmática y presencia de micronucleolos.

La hiperplasia puede asociarse a otras patologías mamarias como son el fibroadenoma. Para el diagnóstico citológico de una hiperplasia han de considerarse datos clínicos como la edad de la paciente y sus antecedentes tanto personales como familiares y los signos radiológicos. La conducta a seguir es practicar un examen histológico para completar su estudio.

Diagnóstico de sospecha.

El diagnóstico de sospecha en citología se considera cuando no existen suficientes criterios para el diagnóstico de malignidad. La escasez de material y la degeneración celular son las dos causas principales de emitir este diagnóstico.

En las extensiones se aprecian grupos irregulares y células atípicas, presencia de nucleolos y ausencia de núcleos desnudos bipolares. Ante un diagnóstico de sospecha debe practicarse una biopsia, que en la mayoría de ocasiones mostrará un proceso maligno[11,12].

Diagnóstico de malignidad.

El diagnóstico citológico de las lesiones malignas es en la mayoría de ocasiones un diagnóstico de compatibilidad, sin embargo hay circunstancias que por la morfología y disposición celular, permiten orientar el tipo de tumoración, tanto en casos de sospecha clínica (correlacionándolos con las pruebas de imagen) como en aquellos dónde no la hay.

El diagnóstico más frecuente es el de carcinoma ductal aunque las características morfológicas observadas en las extensiones pueden ayudar a distinguir tipos histológicos concretos, sobre todo si se trata de un carcinoma de Paget, papilar, medular o lobulillar[6-13].

En las extensiones se observan criterios de malignidad como un fondo sucio debido a la necrosis celular y células ductales malignas que se dispondrán en grupos densos, mal ordenados o células aisladas. Estas células muestran núcleos grandes, de contornos irregulares, con pleomorfismo y anisocariosis. La cromatina es densa, mal distribuida dando lugar a un refuerzo de la membrana nuclear. También se observan nucleolos prominentes, y en ocasiones figuras de mitosis atípicas. El citoplasma es, en la mayoría de ocasiones, escaso e irregular.

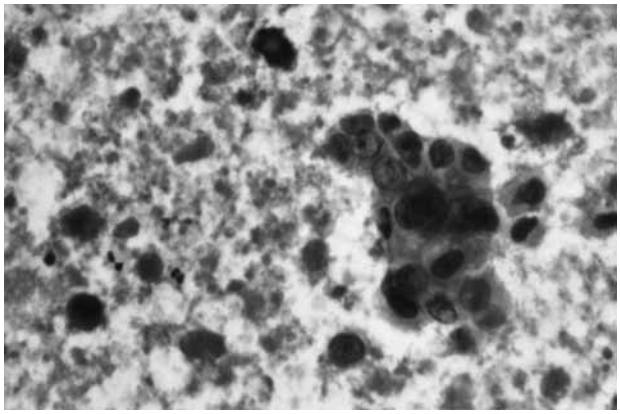


Figura 6.2. Extensión con fondo sucio y grupos de células de citoplasma granular y núcleos grandes y de contornos irregulares con macronucleolos.

El **carcinoma de Paget** representa la infiltración de la piel del pezón por células de tipo glandular y puede asociarse o no a carcinoma mamario, el cual puede ser infiltrante o intraductal. Habitualmente se diagnostica por impronta del pezón observándose un fondo sucio e inflamatorio, unas células características, de gran tamaño con amplio citoplasma vacuolado que rechaza el núcleo, que también es grande e hipercromático.

El **carcinoma papilar** puede cursar con derrame, ocasión en la que se identifican numerosos grupos de células en disposición seudopapilar junto a células aisladas atípicas con núcleos aumentados de tamaño y pleomórficos. Los citoplasmas son vacuolados y rechazan el núcleo hacia la periferia. Junto a estas células atípicas aparecen hemosiderófagos. Ha de establecerse el diagnóstico diferencial con el adenoma del pezón y el papiloma en los que la atipia citológica será prácticamente inexistente[13].

El **carcinoma medular** se presenta con abundante celularidad con tendencia a la dehiscencia. Las células son grandes, con marcado pleomorfismo y nucleolos prominentes, el citoplasma suele ser abundante, bien conservado, y en ocasiones se disponen formando grupos sincitiales. Es característica la presencia de linfocitos maduros y células plasmáticas junto con las células tumorales[13].

En el **carcinoma lobulillar** las células tienden a la dehiscencia. Se presenta con predominio de células aisladas (en ocasiones en fila india con amoldamiento nuclear), en grupos de pequeño tamaño, o en forma de acinos. Los citoplasmas son claros, mal definidos y a veces con inclusiones dentro de las vacuolas. Los núcleos son hipercromáticos e irregulares.

Además de estos tipos mencionados también se pueden diagnosticar variedades mas infrecuentes de cáncer de mama como carcinoma escamoso, metaplásico, tubular, sarcoma, linfoma y metástasis de tumores primarios en otros órganos.

Las extensiones citológicas permiten en ocasiones efectuar técnicas inmunocitoquímicas para la detección de factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama.

La técnica de la citología líquida, que consiste en obtener una muestra homogeneizada de células que pueden extenderse en una sola capa en el porta objetos, también es aplicable al estudio de la patología mamaria y permite obtener imágenes mas claras y precisas. Además pueden efectuarse determinaciones de receptores hormonales y HER2[14].

Estudio citológico del ganglio linfático.

El estatus ganglionar supone el principal factor pronóstico independiente en el cáncer de mama. Es por ello que la estadificación ganglionar prequirúrgica es de gran importancia.

El estudio citológico mediante PAAF, generalmente con guía ecográfica, es un método mínimamente invasivo, con escasa morbilidad y con alta especificidad y valor predictivo positivo[15-17].

La citología del ganglio linfático (GL) muestra la presencia de linfocitos maduros en mayor o menor cantidad según las características de la punción, acompañados de otras poblaciones celulares como son aquellas células precursoras que forman los centros germinales. La observación de células epiteliales malignas que presentan un núcleo de mayor tamaño, generalmente irregular y con alteraciones en la cromatina indican la presencia de metástasis. La cantidad de estas células suele estar en relación con el tamaño de la metástasis. Si existen dudas, y la técnica lo permite, pueden aplicarse técnicas de inmunocito/histoquímica en las extensiones o en un bloque celular.

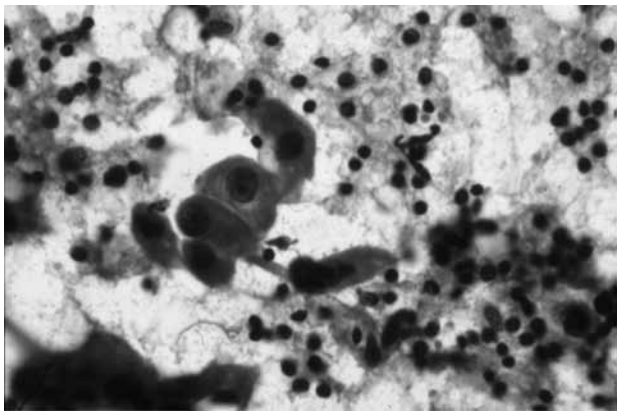


Figura 6.3. Grupo de células epiteliales malignas en medio de linfocitos y aisladas representaciones de tejido conectivo.

El estudio citológico del GL adquiere gran relevancia en la indicación de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). En aquellas pacientes con citología negativa, que generalmente muestra procesos reactivos, si las características del tumor primario lo permiten serán tributarias de la técnica de BSGC. Si fuera la punción ganglionar positiva, deberá practicarse una linfadenectomía axilar completa (LA).

En el análisis intraoperatorio del GC puede efectuarse un estudio citológico mediante técnica de impronta o raspado, y en caso de resultar positivo también se procederá a LA.

Bibliografía.

1. Fernandez-Cid A, López Marin L. Citopatología ginecológica básica. Masson-Salvat: Barcelona, 1993.
2. Kini SR, Color atlas of differential diagnosis in exfoliative and aspiration cytopathology. Lippinicott Williams and Wilkins: Philadelphia,1999.
3. Bibbo M, Comprehensive cytopathology. WB Saunders: Philadelphia, 1997.
4. Masood S, Cytopathology oif the breast. William W. Johnston ASCP vol 5: Chicago, 1996.
5. Zakour H, Wells C. Diagnostic cytopatology of the breast. Churchill Livingstone: London, 1999.
6. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. Cytopathology 2008;19:271-8.
7. Abati A, Simsir A. Breast fine needle aspiration biopsy: prevailing recommendations and contemporary practices. Clin Lab Med 2005;25:631-54.
8. Stanley MW, Sidawy MK, Sanchez MA, et al. Current issues in breast cytopathology. Am J Clin Pathol 2000;113(Suppl 1):S49-75.
9. Sanchez MA, Stahl RE. Fine-needle aspiration of the breast. Pathology (Phila) 1996;4:253-86.
10. Michael CW, Buschmann B. Can true papillary neoplasms of breast and their mimickers be accurately classified by cytology? Cancer (Cytopathology). 2002 Apr 25;96(2):92-100.
11. Zakowski MF. Fine-needle aspiration cytology of tumors: diagnostic accuracy and potential pitfalls. Cancer Invest 1994;12:505-15.
12. Simsir A, Cangiarella J. Challenging breast lesions: Pitfalls and limitations of fine-needle aspiration and the role of core biopsy in specific lesions. Diagn Cytopathol. 2011 Feb 9. doi: 10.1002/dc.21630.
13. Haji BE, Das DK, Al-Ayadhy B, et al. Fine-needle aspiration cytologic features of four special types of breast cancers: mucinous, medullary, apocrine, and papillary. Diagn Cytopathol. 2007 Jul;35(7):408-16.
14. Sartelet H, Lagonotte E, Lorenzato M, et al. Comparison of liquid based cytologuy and histology for the evaluation of HER2 status using immunostaining and CISH in breast carcinoma. J Clin Pathol 2005;58:864-71.
15. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. Cancer (Cancer Cytopathol) 2008;114:89-93.
16. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, et al. Axillary Lymph Nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer. Correlation with primary size tumor. Radiology 2008;246:8189.
17. Marti JL, Ayo D, Levine P, et al. Nonimage guided fine needle aspiration biopsy of palpable axillary lymph nodes in breast cancer patients. Breast J 2012;18:3-7.

Capítulo 7

Patología Mamaria Benigna. Lesiones Benignas y Proliferativas sin Atipias.

R. Fábregas Xauradó, C. Ara Pérez.

Introducción.

La patología mamaria benigna constituye un amplio grupo de enfermedades con unas características clínicas, diagnósticas y de tratamiento propias.

La patología benigna de la mama se divide en seis grandes grupos[1]:

- **Anomalías del desarrollo**
- **Trastornos funcionales**
- **Procesos inflamatorios**
- **Procesos pseudotumorales**
- **Lesiones proliferativas**
- **Tumores benignos**

Para el diagnóstico de todas estas entidades será necesario:

1. Anamnesis.
2. Exploración: Inspección y palpación mamaria y de áreas ganglionares.
3. Estudio de imagen: Mamografía, ecografía, galactografía, ductoscopia, RM.
4. Estudio citológico y/o anatomopatológico.

Anomalías del desarrollo.

Estas anomalías se producen como resultado de una alteración en los mecanismos que regulan el desarrollo de la glándula mamaria durante la organogénesis y en el crecimiento puberal. Tienen una frecuencia de hasta un 25% en todos sus grados.

- Alteraciones de número y tamaño: Mamas y pezones supernumerarios, agenesia, hipertrofia, hipotrofia, atrofia, macrotelia, microtelia, etc.
- Alteraciones de la forma, situación, peso, densidad, y pigmentación.

Diagnóstico: La inspección y la exploración de las mamas nos llevarán al diagnóstico, en algunos casos serán necesarias pruebas de imagen para descartar alguna patología subyacente acompañante.

Tratamiento: Valorar Cirugía Plástica.

Transtornos funcionales.

- **Síndrome de tensión mamaria premenstrual (mastodinia).**

  Cuadro de congestión mamaria que aparece premenstrualmente (de tres a cinco días antes), con aumento del volumen mamario y sensación de dolor, y que desaparece con la menstruación. Se cree que la base fisiopatológica es un desequilibrio hormonal entre estrógenos y progesterona.

  El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico que describe la paciente. La exploración y las pruebas de imagen no aportan datos relevantes pero ayudan a descartar cualquier otro tipo de lesión.

  Una buena explicación de la naturaleza del proceso es suficiente y la mayoría de las veces no precisa tratamiento. Como consejo dietético se eliminarán las metilxantinas (café, cacao, te, cola, mate, etc.), aumento de vitaminas A, B y E, disminución de las grasas y tomar aceite de onagra.

  Algunos casos necesitarán tratamiento hormonal, progesterona local en pomada al 10% o la administración de gestágenos vía oral en la segunda fase del ciclo.

- **Dolor mamario (mastalgia).**

  El dolor mamario es uno de los síntomas más frecuentes que afectan la mama.

  - Dolor de origen mamario:
    Tumores benignos, procesos inflamatorios, quistes y cáncer.
  - Dolor referido a la mama:
    Neuralgia intercostal, procesos musculares, tendinosos o articulares, posturales, etc.
  - Dolor psicógeno:
    Derivado de la angustia hacia la posibilidad de tener una enfermedad grave.

    El diagnóstico se basa en pruebas de imagen (mamografía y/o ecografía) para diagnosticar o descartar patología de la mama. Consultar al especialista específico en caso de dolor referido.

  Tratamiento:

  - Dolor secundario a procesos mamarios: Tratamiento específico.
  - Dolor extramamario: Tratamiento ortopédico, fisioterapia.
  - Dolor psicógeno: Psicoterapia.

Procesos inflamatorios.

- **Galactoforitis.**

  La galactoforitis es la inflamación de los conductos galactóforos, puede ser aguda o crónica y cuando se cronifica tiende a la formación de fistulas.

  Diagnóstico clínico: Pezón y areola enrojecidos, edematosos y con dolor, cuando hay absceso se palpa una tumoración indurada retroareolar.

  Diagnóstico de imagen: No suelen mostrar alteraciones o hallazgos patológicos significativos. La ecografía puede permitir identificar dilataciones ductales. Cuando hay absceso puede haber mayor densidad focal (radiológica), imagen anecogénica irregular retroareolar (ecografía)[2].

  Tratamiento: Antibiótico y antiinflamatorio. Si hay absceso que persiste a pesar del tratamiento se efectuará un drenaje quirúrgico.

  Galactoforitis Crónica Supurativa Recidivante: Entidad especifica de carácter crónico, recidivante y fistulizante. Debe tratarse quirúrgicamente con un desbridamiento amplio y la extirpación completa del conducto galactóforo afectado, el absceso y todo el trayecto fistuloso.

- **Mastitis.**
  - Mastitis agudas.

    Es muy raro encontrar mastitis agudas que no sean puerperales. Lo más frecuente son las mastitis agudas relacionadas con la lactancia. Los estafilococos y estreptococos son los gérmenes más habituales.

    Diagnóstico: Fiebre de 39-40º con escalofríos, dolor, eritema y linfangitis.

    Mamografía (evitar de inicio): Aumento de la densidad parenquimatosa, engrosamiento dérmico y afectación de la lámina adiposa anterior.

    Ecografía (primera elección): Área con incremento de la ecogenicidad en las mastitis difusas.

    Tratamiento: Antitérmicos, antiinflamatorios, calor local, tratamiento antibiótico de 7 a 10 días.
  - Mastitis crónica.

    Generalmente suelen ser residuales de una mastitis aguda, por un absceso no abierto mal drenado o tratamiento antibiótico insuficiente. También pueden ser manifestación de una enfermedad sistémica, una reacción inmunitaria o un proceso idiopático. Clínicamente se manifiesta por una zona indurada, dolorosa, con piel tensa y algo enrojecida y caliente. Se ha de realizar diagnostico diferencial con la mastitis carcinomatosa.

    El tratamiento consiste en la obtención de un antibiograma y administrar el antibiótico mas adecuado y si es preciso el desbridamiento amplio de la zona leñosa y multiabscesificada.
  - Abscesos.

    Son colecciones de pus que aparecen en el marco de una mastitis o galactoforitis, por tratamiento inadecuado o retrasado, o porque la formación de un absceso está dentro de la historia natural del proceso.

    El diagnóstico será ecográfico. Puede drenarse el abceso de manera percutánea mediante guía ecográfica, pudiendo obtener muestra para cultivo. Los que no puedan drenarse percutáneamente serán tributarios de desbridamiento quirúrgico y en todos los casos se realizará tratamiento antibiótico posterior según antibiograma.

Procesos pseudotumorales.

- **Ectasia ductal.**

  La ectasia ductal es una dilatación excesiva de los conductos galactóforos. Se caracteriza en muchas ocasiones por derrame a través del pezón de color amarillo-verdoso.

  El diagnostico lo realizamos por citología de la secreción, ecografía, galactografía y/o ductoscopia.

  No necesita tratamiento salvo cuando la secreción es espontanea y abundante (quirúrgico) y cuando hay complicaciones como galactoforitis y abscesos.

- **Necrosis grasa mamaria.**

  Consiste en una necrosis de la grasa mamaria relacionada con un trauma o un acto quirúrgico previo. Clínicamente se aprecian como nódulos duros, bien circunscritos, densos y a veces algo dolorosos. Puede haber retracción de la piel. El diagnóstico diferencial se ha de realizar con el cáncer mamario.

  Diagnostico: Antecedente traumático de la paciente, ecografía y mamografía con hallazgos característicos. En algunos casos es necesaria la biopsia para llegar al diagnóstico, que es además el tratamiento en los casos que el dolor no ceda con medidas terapéuticas.

Lesiones proliferativas.

En este grupo encontramos las fibrosis, las adenosis, quistes y displasias mamarias.

- **Quistes.**
  Son nódulos bien delimitados, lisos, móviles, a veces, cuando tienen un crecimiento rápido, pueden ser dolorosos.
  La ecografía es diagnóstica: Nódulo bien delimitado sin ecos en su interior.
  Conducta expectante. La punción evacuación es suficiente como tratamiento en los casos de dolor. Cuando hay proliferaciones en su interior el tratamiento es la cirugía.
- **Displasias.**
  Proliferaciones del tejido epitelial y conjuntivo.
  Diagnóstico: Por la clínica (zonas pseudonodulares, placas), mamografía y ecografía con punción citológica.
  No requieren tratamiento. Las displasias que cursan con dolor se pueden utilizar pomadas de progesterona al 10%, algunos casos necesitarán gestágenos por vía oral.

Tumores benignos.

Los tumores benignos se manifiestan como un nódulo palpable, dolor, derrame por pezón o cambio en la morfología de la mama. Su diagnóstico es importante para descartar malignidad[3].

En ocasiones no hay sintomatología y el descubrimiento se realiza ante una mamografía o una ecografía realizadas por otro motivo.

El diagnostico será por palpación, mamografía, ecografía y punción citológica y eventual biopsia, ductoscopia/galactografía.

- **Clasificación.**
  Ver tabla 7.I.
- **Papiloma intracanalicular**
  Es una proliferación exofítica intraductal. Provoca generalmente una secreción uniorificial sanguinolenta o serosa. El diagnóstico se realiza mediante citología del derrame y ductoscopia y /o galactografía. El tratamiento debe ser quirúrgico.
- **Fibroadenoma.**
  Es el tumor benigno más frecuente. Se diagnostica correctamente mediante ecografía y punción mamaria. Ante este diagnóstico se puede optar por el control periódico y ocasionalmente, en caso de crecimiento o dolor, procederemos a la exéresis quirúrgica.

1. Tumores mamarios benignos parenquimatosos
Adenoma del pezón
Lesiones papilares:
• Papilomas únicos
• Papilomas múltiples
Adenomas:
• Tubular
• Apocrino
• Pleomórfico
• Otros
2. Tumores mamarios benignos mixtos
Fibroadenoma
Fibroadenolipoma
3. Tumores mamarios benignos del estroma y de la piel
Del estroma:
Fibroma, Lipoma, Leiomioma, Angiomas, Histiocitoma Fibroso
De los nervios:
Neurofibroma, Neurinoma, Neuroma Traumático, Tumor de Abrikossoff
Con componente epidérmico:
Hiperqueratosis Seborreica, Papiloma, Molluscum, Alteraciones Melánicas, Quiste Sebáceo, Adenoma Sebáceo, Adenoma Areolar y Tumores Mixtos.

Tabla 7.I. Clasificación de los tumores benignos de la mama.

- **Fibroadenolipoma (Hamartoma).**
  Tumoración formada por tejido fibroso, glandular y lipoideo. El diagnóstico se realiza mediante ecografía y punción. Se puede mantener un control y tan solo requiere tratamiento quirúrgico ante la aparición de un crecimiento.
- **Tumor Phyllodes Benigno.**
  Tumoración fibroadenomatoide con hendiduras en su interior. Son de crecimiento continuo por lo que es necesario extirparlos. Tienen mayor riesgo de recidiva local que el resto de tumoraciones benignas.
- **Lipoma.**
  Tumoración formada por lipocitos. No requiere tratamiento, salvo por cuestión estética.

Bibliografía.

1. Fernández-Cid A y cols. Mastología, 2ª edición. Editorial Masson. 2000. ISBN 84-558-08-44-3.
2. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the Breast, 3ª edition volume 1. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 2004. ISBN 0-7817-4619-1.
3. Birdwell, Morris, Wang, et al. Serie Radiológica Clínica. Los cien diagnósticos principales en Mama. Editorial Elsevier. 2006.

Capítulo 8

Lesiones Preinvasivas. Carcinoma "In Situ".

M. Izquierdo Sanz, F. Tresserra Casas, Mª A. Martínez Lanao.

Las lesiones precursoras del cáncer de mama son aquellos cambios epiteliales confirmados histológicamente, habitualmente influenciados por una predisposición genética que condicionan un mayor riesgo de desarrollar una lesión maligna. Este riesgo aumenta de forma directa con el tiempo y además hay que tener en cuenta que es el mismo para ambas mamas, es decir, el tener una lesión precursora en una mama también supone un riesgo de desarrollar un cáncer en la mama contralateral[1]. Entre las lesiones hiperplásicas, descritas por Azzopardi como epiteliosis en 1979[2] y el cáncer invasivo de la mama, están las lesiones preinvasivas que son aquellas lesiones proliferativas epiteliales malignas que están limitadas por la membrana basal y que por tanto no infiltran el estroma y no han alcanzado los vasos con lo que no pueden haberse diseminado. Los criterios diagnósticos histopatológicos, tanto de las lesiones hiperplásicas como de las lesiones preinvasivas, han cambiado con el tiempo y no siempre han sido suficientemente claros o estrictos para permitir la reproductibilidad inter e intraobservador necesarias para catalogar este tipo de lesiones[3]. Es por ello que autores como Tavassoli y Page han intentado establecer criterios morfológicos estrictos y fácilmente reproducibles para catalogar las lesiones[4,5]. De esta forma la **hiperplasia intraductal no atípica** corresponde a un incremento de la celularidad ductal con un agrupamiento sincitial y formación de luces secundarias generalmente de distribución periférica y trayecto irregular. Los núcleos son ovoides y de forma ocasional puede observarse necrosis (Fig. 8.1a).

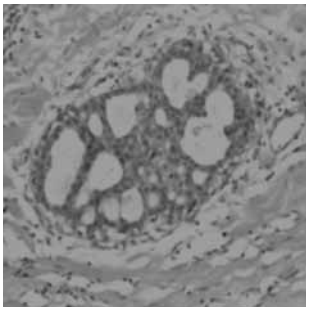


Figura 8.1a. Hiperplasia intraductal.

En el otro extremo, el **carcinoma intraductal bien diferenciado o de bajo grado** se caracteriza por un incremento de la celularidad del conducto con formación de luces rígidas y núcleos redondos o monomorfos (Fig. 8.1c).

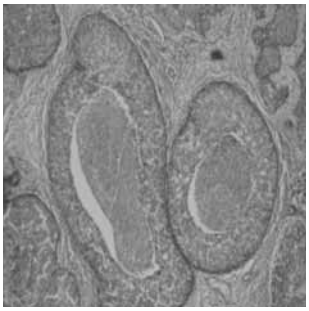


Figura 8.1c. Carcinoma intraductal de bajo grado.

Entre ambas lesiones encontramos la **hiperplasia intraductal atípica** en la que los hallazgos se entremezclan y se han introducido criterios cualitativos como son la presencia de figuras de mitosis atípicas y la morfología redonda de los núcleos y criterios cuantitativos, es decir que estos hallazgos afecten a un solo conducto o a una extensión agregada de varios conductos que no supere los 2 mm (Fig. 8.1b).

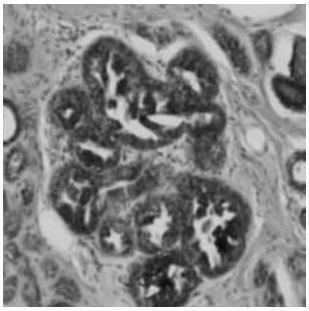


Figura 8.1b. Hiperplasia intraductal atípica.

La **hiperplasia lobulillar siempre es atípica** y estaría representada por una proliferación de células monomorfas en una o más unidades lobulillares y que afectan a más del 50% del lóbulo.

En el **carcinoma intraductal** también han surgido múltiples clasificaciones que han tenido en cuenta el patrón arquitectural, la diferenciación celular, la atipia nuclear, la presencia de necrosis, el tamaño de la lesión y la distancia al margen. La mayoría de ellas coinciden en reconocer tres categorías: el carcinoma intraductal de alto grado, grado intermedio o de bajo grado[6,7,8]. Uno de los sistemas más utilizado es el Índice de Van Nuys (Tabla 8.I) que no sólo clasifica el carcinoma intraductal sino que además indica, según el grado, la conducta a seguir y además incluye características del paciente como la edad[6,9], de tal forma que con un índice de 4 a 6 se puede

efectuar solamente una tumorectomía, cuando es de 7 a 9 debe añadirse la radioterapia y cuando es de 10 a 12 se debe realizar una mastectomía. Es de particular importancia en esta clasificación la distancia entre la lesión y el margen de resección por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas cuando el margen libre es tan solo de 1 mm hay enfermedad residual en un 43% de los casos, cuando el margen libre es menor a 1 mm hay enfermedad residual en un 76% de los casos[10].

	Score 1	Score 2	Score 3
‣ Tamaño (mm)	< 16	16 - 40	> 40
‣ Margen (mm)	> 9	1-9	< 1
‣ Histología	No alto grado Sin necrosis	No alto grado Con necrosis	Alto grado
‣ Edad	> 60	40-60	< 40

Tabla 8.I. Índice de Van Nuys para clasificar el carcinoma intraductal.

Con la finalidad de unificar criterios y establecer conductas terapéuticas en las lesiones precursoras y preinvasivas de la glándula mamaria, y siguiendo el ejemplo que se había seguido en otros órganos, Tavassoli introduce el término de **neoplasia mamaria intraepitelial (MIN)** que incluye la **neoplasia lobulillar intraepitelial (LIN), la neoplasia ductal intraepitelial (DIN) e incluso la neoplasia papilar intraductal**[11]. La neoplasia lobulillar se subdivide en **LIN1** caracterizada por una proliferación que llena pero no distiende el acino, **LIN 2** cuando la proliferación distiende el acino y **LIN 3** si los acinos confluyen entre si corresponde al tipo 1 y si hay células en anillo de sello al tipo 2[12].

La **neoplasia ductal intraepitelial o DIN** tras una modificación ha quedado definida en[13] (Tabla 8.II) (Véase pág. 40)**: DIN 1** que incluye el **DIN 1 a** que corresponde a la hiperplasia intraductal no atípica convencional, **DIN 1 b** que corresponde a la hiperplasia intraductal atípica siempre y cuando se encuentre representada en un epitelio plano, es decir, sin encontrar una proliferación intraductal pero representada por un epitelio monomorfo y atípico. Y finalmente el **DIN 1 c** que representa a la hiperplasia intraductal atípica y al carcinoma intraductal de bajo grado o grado 1 englobando a aquellas lesiones que antes se distinguían por un criterio cuantitativo como era su extensión (2 mm). El **DIN 2** representa el carcinoma intraductal de diferenciación intermedia o grado 2, al carcinoma intraductal micropapilar o cribiforme en el que encontramos atipia citológica o necrosis y aquellos tipos especiales de carcinoma intraductal como son el apocrino o de células claras. Finalmente el **DIN 3** agrupa el carcinoma intraductal de alto grado o grado 3 y el carcinoma intraductal anaplásico independientemente de que tenga o no necrosis.

La clasificación DIN ha sufrido varias modificaciones (11, 13) hasta el punto que en el 2003 la hiperplasia intraductal no atípica convencional ha sido eliminada de la clasificación, el DIN1a incluye la atipia en epitelio plano, el DIN1b la hiperplasia intraductal atípica y el DIN1c el carcinoma intraductal de bajo grado.

La clasificación **DIN** no solo aporta criterios diagnósticos y de clasificación de las lesiones ductales precursoras y preinvasoras sino que además establece la conducta quirúrgica en función del estado del margen. Además, aunque la clasificación no representa un progresión de la enfermedad el riesgo acumulado de desarrollar un cáncer oscila entre el 1-2% en el **DIN 1** a hasta el 20-75% en el **DIN 3**[11,13].

Las lesiones papilares se clasifican en: **Papiloma o papilomatosis intraductal** como una lesión epitelial homogénea con grados variables de hiperplasia intraductal, **papiloma atípico** cuando la lesión papilar muestra áreas de DIN 1 con atipia nuclear grado 1 en menos de un tercio de la lesión y **carcinoma papilar intraductal** cuando se encuentra DIN 1, 2 o 3 en al menos un tercio pero en menos del un 90% de la extensión de la lesión[14].

En muchas ocasiones el **LIN** se asocia al **DIN**. El riesgo de asociación a carcinoma infiltrante es más elevado en el **LIN 3** que en el **LIN 1**, un 14% de **LIN 1** se asocia a carcinoma infiltrante, ya sea ductal o lobulillar, y hasta un 21% del **LIN 3** se asocia a carcinoma infiltrante[12].

El **LIN** indica un riesgo de desarrollar un cáncer infiltrante, tanto en la mama ipsilateral como en la contralateral. Su presencia no es una contraindicación para efectuar un tratamiento conservador sin ser necesario obtener un margen de seguridad[15] y son pacientes candidatas a recibir un tratamiento de quimioprevención con tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa[16].

En los casos **DIN 1a** se hará un control clínico y radiológico anual. En los casos **DIN 1b** diagnosticados por biopsia por punción se hará un tratamiento quirúrgico con intención conservadora, valorándose la quimioprevención. En el **DIN 1c, DIN 2 y DIN 3** se establecerá el tratamiento en función del escore del Indice de Van Nuys. El **DIN 1c, DIN 2 y DIN 3** con márgenes libres inferiores a 1 mm se correlacionan con una alta tasa de recidivas, incluso con radioterapia[17].

Clasificación DIN		Diagnóstico	Atipia	Necrosis	Ampliación Margen afectado
DIN 1 a		HID	No	No/Si	No
DIN 1 b		HIDA, epitelio plano monomorfo	No	No	¿/No
DIN 1 c	≤ 2 mm > 2 mm	HIDA CID grado 1	No	No	Si
DIN 2		CID grado 2	No	Si	Si
		(Crib/micropap con necrosis o atipia)	Si	Si	Si
		Tipos especiales			Si
DIN 3		CID grado 3	Si	Si	Si
		Anaplásico con o sin necrosis	Si	No	Si
Clasificación LIN					
LIN 1		Hiperplasia lobulillar atípica			
LIN 2		Carcinoma lobulillar in situ			
LIN 3		Carcinoma lobulillar in situ de alto grado			
Clasificación lesiones papilares					
		Papiloma intraductal Papiloma atípico Carcinoma papilar intraductal			

DIN: Neoplasia ductal intraepitelial. HID: Hiperplasia intraductal. HIDA: Hiperplasia intraductal atípica. CID: Carcinoma intraductal. Crib.: Cribiforme. Micropap: Micropapilar. LIN: Neoplasia lobulillar intraepitelial.

Tabla 8.II. Clasificación de la neoplasia intraepitelial ductal, lobulillar y papilar.

Actualmente se está intentando establecer una clasificación molecular de las lesiones preinvasivas en bajo grado que serían receptores positivos, HER2 negativo y Ki67 bajo, alto grado cuando los receptores son negativos, el HER2 positivo y el Ki67 alto y el grado intermedio aquellos casos con características de ambos[18,19].

Bibliografía.

1. Adepoju LJ, Symmans WF, Babiera GV, et al. Impact of concurrent proliferative high risk lesions on the risk of ipsilateral breast carcinoma recurrence and contralateral breast carcinoma development in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving therapy. Cancer 2006;106:42-50.
2. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. London: WB Saunders;1979 p 113-28.
3. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. Am J Surg Pathol 1991;15:209-21.
4. Page DL, Rogers LW. Combined hystologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. Hum Pathol 1992;23:1095-7.
5. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparision of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 1990;65:518-29.
6. Silverstein MJ, Poller D, Waisman RJ, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1995;345:1154-7.
7. Holland R, Peterse JL, Millis RR, et al Ductal carcinoma in situ. A proposal for a nev classification. Sem Diagn Pathol 1994;11:167-80.
8. Tavassoli FA. Pathology of the breast. New York: Appleton and Lange; 1999. P. 373-97.
9. Silverstein MJ. The University of Southern California/ Van Nuys prognostic Índex for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg 2003;186:337-43.
10. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, et al. Can Intraductal Breast Carcinoma be excised completed by local excision? Cancer 1994;73:2985-9.
11. Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ. Introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. Mod Pathol 1998;11:140-54.
12. Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. Virchows Arch 2002;440:134–8.
13. Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. Virchows Arch 2001;438:221-7.
14. Ueng S, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. Arch Pathol Lab Med 2009;133:893-907.
15. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, et al. Noninvasive breast carcinoma: frecuency of unsuspected invasion and implication for treatment. Ann Surg 1979;189:377-82.
16. Liebens F, Cardinael S, Schillings AP, et al. Current management of lobular in situ neoplasia. JBR-BTR 2008;91:166-70.
17. Chan KC, Knox WF, Sinha G, et al. Extent of excision margin width required in breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. Cancer 2001;91:9-16.
18. Clark SE, Warwick J, Carpenter R, et al. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. Br J Cancer. 2011;104:120-7.
19. Tsikitis VL, Chung MA. Biology of ductal carcinoma in situ classification based on biologic potential. Am J Clin Oncol. 2006;29:305-10.

Capítulo 9

Cirugía de las Lesiones Preinvasoras y del Carcinoma Ductal In Situ.

Mª D. Sabadell Mercadal.

La terminología de las lesiones precursoras del cáncer de mama ha ido modificándose de acuerdo con las últimas investigaciones y nuevas técnicas de diagnóstico. El hallazgo de lesiones cada vez más iniciales y la modificación de su concepto por el comportamiento biológico, así como su evolución y pronóstico, ha hecho modificar la extensión de la cirugía.

La clasificación de Tavassoli (ver capítulo 8) de estas lesiones, en neoplasias intraepiteliales ductales, lobulillares y papilares, aceptadas las dos primeras en la última edición del TNM, ayuda a valorar el tratamiento quirúrgico más correcto en cada caso, aunque no debe olvidarse la clasificación anterior de Van Nuys y sus recomendaciones según el índice pronóstico.

La determinación del tratamiento quirúrgico más efectivo en cada caso se basará en la clínica, la extensión de la lesión por los métodos de imagen y el diagnóstico histológico.

Muchas de estas lesiones son asintomáticas, siendo diagnosticadas por mamografía en controles oportunistas o en programas de cribado poblacional institucional. Ante la sospecha, la indicación será realizar un estudio histológico. No hay que olvidar que en pacientes jóvenes la practica de una ecografía mamaria posterior puede aumentar el número de diagnósticos. Actualmente el diagnóstico suele hacerse mediante biopsia con aguja gruesa, aunque según algunos autores, en el caso de microcalcificaciones la indicación seria la extirpación completa de la lesión. La práctica de una resonancia magnética en algunos casos y sobre todo en pacientes jóvenes puede ayudar a acabar de definir su extensión.

En el caso de carcinoma de Paget de la mama, si no se asocia a otra lesión no tiene traducción por métodos de imagen, pero en éste caso el diagnóstico es clínico, debiendo realizar una biopsia mediante punch de la lesión (ver capítulo 39).

Las lesiones papilares intraductales presentan habitualmente una secreción unilateral y uniorificial, lo que facilita su localización no sólo para su diagnóstico, sino también para su cirugía.

La cirugía de las lesiones no palpables necesita de estrategias para su localización quirúrgica, requiriendo una buena coordinación y colaboración por parte de radiología, cirugía y medicina nuclear.

En las **lesiones sin atipia** (hiperplasia lobulillar, hiperplasia intraductal o DIN 1a, papiloma intraductal), el tratamiento quirúrgico es su extirpación.

En las **lesiones atípicas** (hiperplasia lobulillar atípica o LIN 1, hiperplasia intraductal atípica monomorfa y atipia de epitelio plano o DIN 1b, papiloma atípico), el tratamiento quirúrgico es su extirpación completa. El margen ideal es el negativo, pero, para realizar una ampliación de la cirugía en caso de margen positivo debe valorarse cada caso.

La localización del **papiloma intraductal** (tanto si es atípico o no) debe realizarse basada en la imagen de la galactografía previa y la canalización intraoperatoria del conducto secretor.

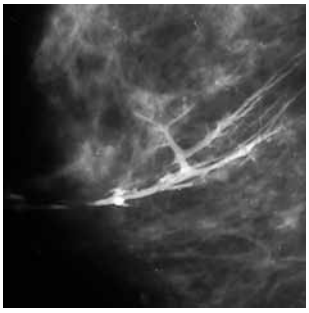


Figura 9.1. Galactografía. Imágenes de stop, falta de relleno, ectasia.

La galactografía (Fig. 9.1) no es patognomónica de un tipo de lesión, pero orientará sobre su localización; la indicación quirúrgica es la extirpación del conducto afecto (Fig. 9.2).

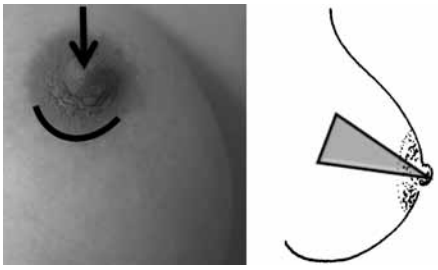


Figura 9.2. Incisión y tipo de extirpación en secreciones intragalactofóricas.

La localización y extirpación de una lesión intragalactofórica puede también realizarse mediante ductoscopia, que consiste en la exploración endoscópica del árbol correspondiente al conducto secretor, siendo su sensibilidad respecto al diagnóstico superior a otras pruebas de imagen[1].

Las **lesiones in situ** van a tener distinto tratamiento quirúrgico loco-regional según su histología.

- **Carcinoma lobulillar in situ clásico o LIN2.**
  Carcinoma lobulillar in situ clásico o LIN2 y carcinoma lobulillar in situ pleomórfico o LIN3. La extirpación debe ser completa y los márgenes positivos no deben ser indicación de una nueva cirugía[2,3], a excepción del pleomórfico o LIN3 por ser considerado precursor del carcinoma invasivo, teniendo una biología similar al carcinoma ductal in situ y debiendo tratarse como si fuera ductal[3,4].

- **Carcinoma ductal in situ (CDIS).**
  Carcinoma ductal in situ (CDIS) de bajo grado, grado intermedio o alto grado (DIN 1c, DIN 2, DIN 3). Extirpación completa de la lesión, aceptando tratamiento conservador en aquellas lesiones no superiores a 40 mm o que no comprometan la cosmésis postquirúrgica, cuando exista una buena relación entre el tamaño de la mama y el tamaño de la pieza quirúrgica a extirpar. En todos los demás casos la indicación será de mastectomía simple. En el tratamiento conservador, dado que la extensión de estas lesiones es intraductal, se aconseja realizar una cirugía que siga el trayecto galactofórico hacia pezón. La pieza quirúrgica, como en todos los tratamientos conservadores de la mama debe ser poco manipulada y orientada en el espacio para una buena valoración de los márgenes. Actualmente con las técnicas oncoplásticas, es posible realizar más tratamientos conservadores con buen resultado estético.

  - Márgenes.
    Se consideran negativos los de 10 mm o más e inadecuados los menores de 1 mm[3]. Hay beneficio sobre el riesgo de recidiva local tanto con radioterapia adyuvante como sin ella, a partir de 2 mm de margen libre, aunque el máximo beneficio esta a partir de los 5 mm[4,5].

  - Estadiaje linfático.
    No hay indicación de linfadenectomía axilar. Las metástasis ganglionares en el CDIS puro son muy raras, siendo su detección según los autores entre un 0,39%-1,9%. En la revisión del Nacional Cancer Database sobre 10,946 pacientes con DCIS a las que se sometió a una linfadenectomía, sólo el 3,6% presentaron metástasis axilares[6]. Se recomienda, para tener la máxima información del estadiaje axilar, la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en casos seleccionados. Está indicada en lesiones clínicamente palpables diagnosticadas de CDIS por biopsia con aguja gruesa o mamotomo (mayor frecuencia de asociación con lesiones infiltrantes), CDIS de alto grado o en los casos en que por su extensión hay indicación de mastectomía[6]. También, cuando la extirpación de la lesión al realizar un tratamiento conservador, por su localización, comprometa la realización de una BSGC posterior[3]. Su realización tiene unas desventajas: sobrediagnóstico, mayor cirugía y aumento en los tratamientos.

- **Enfermedad de Paget de la mama.**
  Si por métodos de imagen hubiera sospecha de lesión en la mama debe hacerse el diagnóstico de la misma, ya que el tratamiento loco-regional va a ser distinto. Cuando sólo hay un Paget, la cirugía consiste en la extirpación del complejo areola-pezón (CAP), realizando un pequeño cono en profundidad (Fig. 9.3). Si además hay lesión en la mama, debe considerarse la posibilidad de extirpación de ambas o una mastectomía con BSGC[3]. (Ver capítulo 39)

Figura 9.3. Cierre en bolsa de tabaco después de la extirpación del CAP.

- **Carcinoma papilar intraquístico.**
  Se considera una lesión in situ por su buena limitación y su encapsulación. Debe realizarse una extirpación con márgenes negativos.

La localización de lesiones no palpables.

La cirugía de estas lesiones como todas las infiltrantes de la mama precisa una cuidadosa localización en el momento quirúrgico. (Ver capítulo 17). En muchos casos estas lesiones, sobre todo el CDIS, se presenta en la mamografía como un grupo de microcalcificaciones de distintas formas y tamaños, catalogadas como Birads 4 o 5, por lo que la técnica ROLL[7] no va a ser la ideal, debiendo recurrir a la colocación de un arpón o varios. En estos casos, y cuando haya indicación de realizar una BSGC, el médico nuclear ya valorará cual es la vía de inyección del ^{99m}Tc.

Bibliografía.

1. Kamali S, Bender O, Kamali GH, et al. Diagnostic and therapeutic value of ductoscopy in nipple discharge and intraductal proliferations compared with standard methods. Breast Cancer. 2012 Jun 6. [Epub ahead of print] PMID: 22669683).
2. Viale G. E 14. Free margins. EJC 2010;8(3):29-30.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cáncer. Versión I. 2012.
4. S Aebi, T Davidson, G Gruber, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22(supl 6):12-24.
5. Shi-Yi Wang, Haitao Chu, Tatyana Shamliyan, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst 2012;104:507-16.
6. Schneider C, Trocha S, Mckinley B, et al. The use of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ. Am Surg 2010;76:943-6.
7. D Sarlos, LD Frey, H Haueisen, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for treatment and diagnosis of malignant and premalignant breast lesions combined with sentinel node biopsy: a prospective clinical trial with 100 patients. EJSO 2008;35:403-8.

Capítulo 10

Papel de la Radioterapia en las Lesiones Preinvasoras.

I. Herruzo Cabrera.

El tratamiento actual del carcinoma in situ se basa en 4 pilares; **tratamiento quirúrgico** exclusivo, basado en series institucionales y estudios randomizados; **tratamiento quirúrgico + RT**, basado en series randomizadas y metaanálisis; **tratamiento quirúrgico + tratamiento adyuvante hormonal**, basado en ensayos randomizados y finalmente, tratamiento **quirúrgico + RT + hormonoterapia adyuvante**, basado en ensayos randomizados.

Así, diversos estudios (retrospectivos y aleatorizados) han justificado el tratamiento con cirugía seguida de RT en las pacientes con CDIS. Estos estudios demostraron la reducción de la incidencia de recurrencia local con RT en aproximadamente el 50% en todos los subgrupos. No obstante, hay que tener en cuenta que existe un riesgo de recurrencia local del 10-20% y una posibilidad de muerte del 1-2%.

Dentro de los cánceres no invasivos, distinguiremos dos tipos: carcinoma lobulillar in situ (CLIS) y carcinoma ductal in situ (CDIS), correspondientes ambos al estadio 0, Tis NO MO de la clasificación TNM. Ambos son difíciles de distinguir de la hiperplasia atípica o del carcinoma mínimamente invasor.

En este capítulo revisamos el papel del tratamiento con RT en las lesiones pre-invasoras de mama pretendiendo contestar a las cuestiones siguientes:

- ¿Todas las pacientes con CDIS precisan radioterapia tras la cirugía conservadora o existe algún subgrupo de buen pronóstico que puede ser tratado sólo con cirugía?
- ¿Cuál es el papel de la RT en la enfermedad de Paget y en el carcinoma lobulillar in situ?
- ¿Cuál es la técnica adecuada de tratamiento con RT y hacia dónde se dirigen los avances en el mismo?

Revisión de la literatura:

- Ensayos aleatorizados:

a) Grupo cooperativo NSABP B-17[1], (818 pacientes CDIS márgenes -): La RT reduce las tasas de recaída local por tumor no invasivo del 15% al 8% y de tumor invasivo del 17% al 8% (reducción del fallo local total del 32% al 16%). No diferencia en supervivencia global.

b) Ensayo EORTC 10853[2] (1.010 pacientes CDIS márgenes negativos): La RT disminuye el fallo local desde el 16% hasta el 9%, tampoco existe diferencia en cuanto a supervivencia.

c) Ensayo NSABP B-24[3] (1.804 pacientes CDIS, 16% márgenes positivos): A los 7 años de seguimiento, la adición de tamoxifeno redujo la incidencia de fallo local del 11% al 8%, así como la aparición de tumor contralateral del 4,9% al 2,3%. El tamoxifeno reduce el riesgo de CDIS con RE+ en aproximadamente un 50% y es probablemente ineficaz en CDIS con RE-[4].

- **Estudio retrospectivo (Silverstein)[5]:**
  Aunque basada en datos retrospectivos, la reunión de Van Nuys, publicada por Silverstein, es muy importante. En ella, se definió la escala de Van Nuys, clasificando los pacientes según: tamaño tumoral, histopatología, margen y edad[6]. (ver capítulo 8).

  En las pacientes de score de bajo riesgo (score 4, 5, 6), no hay diferencia significativa a los 12 años en cuanto a la incidencia de fallo local con o sin RT. En las de riesgo intermedio (score de 7, 8, 9), la adición de RT produce un beneficio en cuanto a control local del 12-15% a 12 años. En las de alto riesgo (score de 10, 11, 12) se recomienda mastectomía debido al alto riesgo de recaída local a 5 años (50%) con o sin RT.

- **Revisión Cochrane[7] y revisión del grupo EBCG[8]:**
  Cuatro ensayos aleatorizados incluyendo 3925 mujeres. Confirma el beneficio de administrar RT en la prevención de recurrencia en la mama ipsilateral (hazard ratio (HR) 0.49; 95%CI 0.41 - 0.58, P < 0.00001), recurrencia con cáncer invasor (HR 0.50; 95% CI 0.32 - 0.76, p=0.001) y recurrencia como DCIS (HR 0.61; 95% CI 0.39 - 0.95, P = 0.03).

  CONCLUSIONES:

  Todos los grupos analizados tenían beneficio al asociar RT, incluso en mujeres con márgenes negativos, bajo grado y tumores pequeños, con una reducción absoluta a 10 años del 18.0%. A los 10 años de seguimiento no se demostró efecto sobre la mortalidad por cáncer, mortalidad por otras causas distintas a cáncer de mama o la mortalidad global[1]. No hubo un incremento de incidencia de cáncer en la mama contralateral en ninguno de los grupos que recibieron RT. La reducción global de cualquier tipo de recurrencia fue del 12,3%, obteniéndose un valor de número necesario a tratar (NNT) de 9 (nueve mujeres deben recibir tratamiento con RT para prevenir una recidiva de mama ipsilateral). No hubo toxicidad significativa asociada al tratamiento demostrable (no se pudo calcular el NNP –número necesario para perjudicar-). Ver Fig. 10.1[4].

- **Enfermedad de Paget: (ver capítulo 9 y 39).**
  Varios estudios ya han demostrado que la conservación de la mama con la radioterapia es un opción oncológicamente segura (Evidencia 2C). (Guía SEGO 2011)[9].

- **Aspectos técnicos de la RT en CDIS (Guía SEGO 2011) y revisión sistemática[10].**
  La radioterapia (RT) está indicada en los casos de tratamiento conservador (Evidencia 2A).
  - Se debe irradiar toda la mama, dosis de 45-50 Gy de forma estándar[4].
  - Indicaciones de sobreimpresión (16-20 Gy)[4,9,10]:
    - Márgenes entre 1-10 mm en los que no se hace re-excisión.
    - A valorar en pacientes < 40a.
  - Puede valorarse no administrar radioterapia tras tratamiento conservador en CDIS con márgenes >1cm y >60 años y tamaño tumoral <1.5 cm e histología de buen pronóstico (Evidencia 2B)[4,9,10].

- **Áreas de desarrollo e investigación en Oncología Radioterápica sobre el tratamiento con radioterapia del carcinoma intraductal:**
  - Hipofraccionamiento[4,9,10]:
    No está demostrada la utilidad del tratamiento hipofraccionado. El estudio de Constantine[11] fase II, es el único que incluye exclusivamente pacientes con ca in situ, tratados con RT a la mama entera con esquema de 42 Gy en 15 fracciones. Con un seguimiento corto (36 meses) no había diferencia en control locorregional o recidiva contralateral. Por ahora hay que esperar a los resultados del ensayo BIG 3-07/TROG 07.01, iniciado en 2007, aun no publicados.
  - Irradiación parcial de la mama (IPM):
    Siguiendo las recomendaciones de ASTRO respecto a la IPM en cáncer invasivo, solo debe usarse en el contexto de ensayos clínico y en tumores menores de 3 cm de diámetro, aunque filosóficamente su uso es controvertido, por la historia natural del CDIS. Hay pocos estudios retrospectivos que hayan avalado su uso[12].

El Colegio Americano de Cirugía Mamaria (ASBS)[13], ha publicado recientemente los casos de ca in situ tratados con IPM con MammoSite, del MammoSite Registry Trial, que representa la base restrospectiva más amplia, publicada hasta ahora, recogiendo 194 pacientes con una media de seguimiento de 54,4 meses, la tasa de recaida locorregional actuarial a 5 años era de 3,39% y los resultados estéticos buenos en el 92% de pacientes. En 2005 se inició el estudio fase III, prospectivo multicéntrico NSABP B-39/RTOG 0413[14]. Comparó RT a la mama entera vs IPM, incluyendo pacientes tratados con lumpectomía con carcinoma in situ o carcinoma invasivo estadío I o II (T<= 3cm, N-/+). Se aleatorizaban a IPM o RT a la mama entera con o sin boost. Para la IPM se permitía usar la técnica de braquiterapia intersticial, braquiterapia con MammoSite o RT externa conformada 3D. Pendientes de su publicación, los resultados de este ensayo marcarán las bases del tratamiento con IPM en el carcinoma invasor e in situ de mama.

CONCLUSIONES:

1. Reduce todas los tipos de recurrencia en un 50% aproximadamente.
2. Tiene el mismo efecto sobre la prevención del desarrollo de cáncer invasivo y no invasivo.
3. No incrementa el desarrollo de cáncer en la mama contralateral.
4. Puede fracasar en un 15-20% (según series y factores pronósticos).
5. No impacta sobre la supervivencia específica por cáncer de mama.
6. La presencia de RE en el tumor predice el beneficio del tratamiento con tamoxifeno.
7. El tratamiento hipofraccionado en el carcinoma in situ está siendo objeto de ensayos clínicos en marcha no pudiéndose aun recomendar su uso clínico.
8. El tratamiento con irradiación parcial de la mama en carcinoma in situ solo debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos y en tumores de tamaño menor de 3 cm.

- Algoritmo de tratamiento. Ver Fig. 10.1.

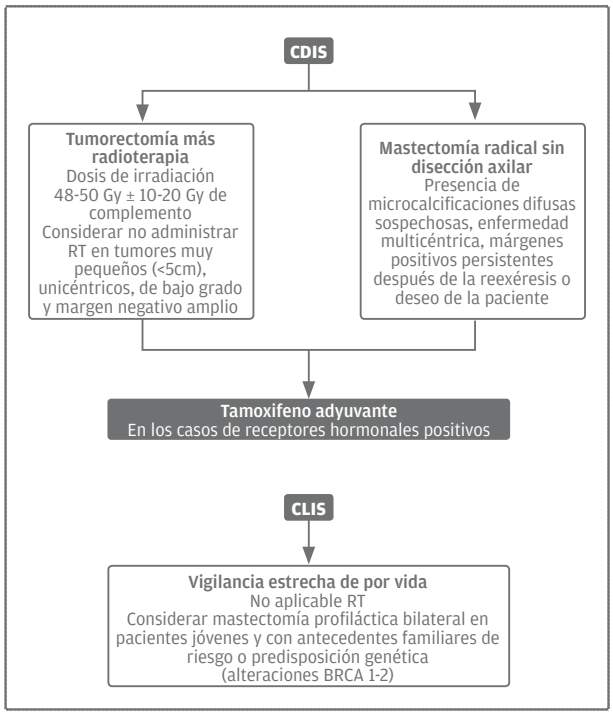


Figura 10.1. Algoritmo de tratamiento[4].

Bibliografía.

1. Fisher B, Digman J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998;16:441-52.
2. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breastconserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000;355:528-33.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. Lancet 1999;353:1993-2000.
4. I. Herruzo Cabrera, R. Perez Gómez. Papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma in situ de mama. Rev Senología Patol Mam. 2009;22(2):60-4.
5. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcionoma in situ of the breast. Am J Surg 2003;186:337-43.
6. Peer PGM, Van Dijck JAAM, Hendriks JHCL, et al. Age dependent growth rate of primary breast cancer. Cancer 1993;71:3547-51.
7. Annabel Goodwin, Sharon Parker, Davina Ghersi, Nicholas Wilcken. Radioterapia postoperatoria para el carcinoma ductal in situ de mama (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD000563. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.).
8. Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). J Natl Cancer Inst Monogr 2010;41:162-77.
9. ONCOGUIA SEGO. Cáncer de Mama in situ. 2011.
10. Maurizio Amichetti and Cristiana Vidali. Radiotherapy after Conservative Surgery in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Review. International Journal of Surgical Oncology. 2012.
11. Article ID 635404.
12. Constantine C, Parhar P, Lymberis S, et al. "Feasibility of accelerated whole-breast radiation in the treatment of patients with ductal carcinoma in situ of the breast" Clinical Breast Cancer. 2008;8(3):269-74.
13. Park SS, Grills IS, Chen PY et al. "Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ". International Journal of Radiation Oncology, Biology, and Physics. 2011;81(2):403-8.
14. Jeruss JS, Kuerer HM, Beitsch PD, et al. "Update on DCIS outcomes from the American society of breast surgeons accelerated partial breast irradiation registry trial," Annals of Surgical Oncology 2011;18(1):65-71.
15. Polgar C, Kahan Z, Orosz Z, et al. "The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast," Pathology and Oncology Research. 2008;14(2):179-192.

Capítulo 11

Tratamiento Sistémico de las Lesiones Preinvasivas y CDIS.

A. Modolell Roig, E. Adrover Cebrián.

El carcinoma ductal in situ (CDIS), también llamado por algunos autores neoplasia intraductal (NID), ha sido progresivamente reconocido como una enfermedad distinta al carcinoma de mama invasivo (CMI)[1,2]. La terminología más empleada para describir esta patología es la de carcinoma ductal in situ (CDIS), aunque quizás sería más apropiado hablar de neoplasia intraepitelial (NID) o ductal intraepithelial neoplasia (DIN) siguiendo la terminología de Tavassoli y Sant Gallen. En este capítulo continuaremos empleando el término más consensuado de CDIS.

En la época previa a la mamografía de cribaje, el CDIS era un hallazgo poco frecuente, representando menos del 5% de los cánceres de mama diagnosticados en los años setenta[3-6]. Desde la generalización de la mamografía de cribado, la incidencia del CDIS ha aumentado ostensiblemente. Actualmente representa del 20 al 30% de todas las neoplasias de mama diagnosticadas en los programas de cribado de Estados Unidos y países desarrollados[3,5,6].

En un pasado no muy distante, el tratamiento estándar del CDIS era la mastectomía y linfadenectomía axilar[4,7,8]. Actualmente la tumorectomía es la intervención más frecuente practicada a la mayoría de pacientes con CDIS[9-11]. Dado el elevado número de recidivas locales tras la tumorectomía, cercanas al 30%, en parte debido a las dificultades para obtener unos márgenes amplios[4,12,13], se añadió radioterapia adyuvante para esterilizar focos tumorales residuales[14,15]. El estudio B-17 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), demostró que la adición de radioterapia adyuvante a la tumorectomía reducía en un 61% el riesgo de recidiva local. Con todo, un 13% de pacientes desarrollaron una recidiva local en la misma mama, similar a las recidivas que presentaron las pacientes con CMI tratadas de forma similar[16,17].

La experiencia del NSABP en el tratamiento hormonal adyuvante del CMI motivó el estudio NSABP B-24 para evaluar la eficacia del Tamoxifeno adyuvante en el tratamiento del CDIS, tras la tumorectomía y radioterapia[18].

Tamoxifeno Adyuvante.

- **Estudio NSABP-B24 de tamoxifeno adyuvante en mujeres afectas de CDIS[18].**

  En el NSABP-B24, 1804 mujeres diagnosticadas de CDIS, fueron aleatorizadas para recibir 5 años de tamoxifeno o placebo tras el tratamiento local con cirugía y radioterapia. El ensayo se inició el año 1991 y se completó el año 1994, publicando los primeros resultados en 1999. Una tercera parte de las mujeres tenía menos de 49 años y el tumor era inferior a 1 cm en más del 80%. Un 15% tenían márgenes quirúrgicos positivos y en 9% se desconoce la invasión de los mismos. No se determinó la expresión de receptores hormonales en las piezas ni era exigible que fueran positivos. El NSABP-B24 fue planteado en una época en que los receptores hormonales no eran determinados de forma rutinaria, requiriendo un estudio retrospectivo posterior. A los 12 años de seguimiento, el tamoxifeno redujo el riesgo de recidiva un 31%, apareciendo 170 eventos en 899 mujeres de la rama tamoxifeno comparado con 232 eventos en 900 mujeres de la rama placebo. La aparición del CMI homolateral se redujo un 31% con 59 eventos (6.6%) en el grupo tamoxifeno comparado con 81 eventos (9.0%) en el grupo placebo. La presentación de recidivas no invasivas fue también menor en el grupo tamoxifeno, 60 (6.7%) vs. 68 (7.6%) en el grupo placebo, pero sin alcanzar significancia estadística La aparición de cánceres de mama contralaterales se redujo un 43%, con 44 eventos (4.9%) en el grupo tamoxifeno y 73 (8.1%) en el grupo placebo. El beneficio se observó en las mujeres jóvenes y mayores. En las mujeres menores de 50 años, tamoxifeno redujo un 29% el riesgo de presentar eventos mamarios, con 77 eventos en 302 mujeres al grupo tamoxifeno y 90 eventos en 299 mujeres del grupo placebo. Para las mujeres mayores de 50 años, el beneficio fue similar, con 93 eventos en 597 mujeres del grupo tamoxifeno y 133 eventos en 601 mujeres del grupo placebo.

  La supervivencia global no varió en las dos ramas, con 851 (94.7%) mujeres vivas en el grupo tamoxifeno vs 851 (94.6%) en el grupo placebo.

- **Estudio NSABP-B24 de tamoxifeno adyuvante en mujeres afectas de CDIS y receptores hormonales positivos[19].**

  Los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RPg) fueron evaluados en 723 mujeres con CDIS (41% de las pacientes incluidas en el estudio NSABP-B24). En 449 pacientes los RE y RPg fueron determinados en un laboratorio centralizado con inmunohistoquímica (IHQ). En 283 pacientes los receptores fueron determinados en sus centros de referencia. Se valoró el beneficio del tamoxifeno a 10 años de seguimiento global (mediana de 14,5 años).

  Los RE eran positivos en 76% y los RPg en 66% de pacientes. Un 64 % eran RE+ y RPg+, 15% eran RE+ y RPg-, 2% eran RE- y RPg+ y 21% eran RE- y RPg-. El balance de las pacientes distribuidas en el grupo tamoxifeno o placebo era muy similar. De las 732 mujeres, 364 pertenecían al grupo tamoxifeno y 368 al placebo. El tamoxifeno redujo un 42% el riesgo de recidiva en las pacientes RE+, resultado estadísticamente significativo. Esta reducción se produjo en cualquier evento mamario, CMI y cáncer de mama contralateral. Las pacientes con RE- y RPg- no presentaron ninguna reducción del riesgo al recibir tratamiento con tamoxifeno.

- **Estudio UNITED KINGDOM/AUSTRALIA/NEW ZEALAND (UK/ANZ) de tamoxifeno adyuvante[20].**

  El estudio UK/ANZ incluyó 1701 pacientes con CDIS entre 1990 y 1998. Un 3% de enfermas tenían componente microinvasivo. Los márgenes debían estar libres. La aleatorizacion era compleja ya que incluía cuatro opciones: radioterapia + tamoxifeno, tamoxifeno solo, radioterapia sola o ningún tratamiento adyuvante. Con un seguimiento de 52 meses se detectaron 251 eventos mamarios en 1576 mujeres, 114 (14%) en grupo tamoxifeno y 137 (18%) en el grupo sin tamoxifeno. Se detectó un 32% de reducción de recidivas no invasivas homolaterales o primarios contralaterales, 58 (7%) en tamoxifeno vs 84 (11%) en no tamoxifeno, diferencia estadísticamente significativa.

  El estudio UK/ANZ, no demostró un beneficio al añadir radioterapia adyuvante a la tumorectomía, en cambio si demostró un beneficio significativo al añadir tamoxifeno a la tumorectomía.

- **Valoración del tamoxifeno adyuvante en CDIS.**

  Solo dos estudios han valorado el beneficio del tamoxifeno adyuvante al tratamiento locorregional (cirugía, radioterapia) del CDIS. El NSABP-B24[18] y el UK/ANZ[20]. Recientemente se ha publicado una valoración del B24 para receptores hormonales positivos[19].

El NSABP-B24 ha demostrado que el tamoxifeno adyuvante reduce las recidivas homolaterales y primarios contralaterales, en mujeres con CDIS tras la tumorectomía y radioterapia.

El UK/ANZ no pudo demostrar que tumorectomía más radioterapia mejorase los resultados pero si detectó una mejoría significativa en el grupo tratado con tamoxifeno tras la tumorectomía.

La valoración del NSABP-B24 para receptores hormonales positivos ha demostrado una reducción significativa del cáncer de mama (invasivo y no invasivo) homolateral, en las pacientes con CDIS y receptores hormonales positivos. El tamoxifeno reduce el cáncer de mama contralateral en las pacientes con receptores hormonales positivos. Si los receptores son negativos, la reducción no es significativa, tal como era de esperar por los estudios de quimioprevención. En las pacientes con receptores hormonales negativos, no se detectó ninguna reducción del cáncer de mama homolateral, quizás explicable porque el tamoxifeno debe unirse a un RE funcional para ejercer su efecto beneficioso en células tumorales residuales y pre existentes.

La Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) detectó que en el año 2000, un 35.3% de pacientes con CDIS fueron tratadas con tamoxifeno, pero su prescripción disminuyó al 20% en el año 2005[21]. Los resultados del NSABP B24 y UK/ANZ, fueron acogidos con un entusiasmo relativo por la comunidad científica, ya que si bien la reducción del riesgo es significativa estadísticamente, la diferencia absoluta entre los diferentes brazos es solo del 5.2% en el NSABP-B24.

Por otro lado el riesgo de muerte por CDIS es extraordinariamente bajo tras el tratamiento locoregional exclusivo y el tamoxifeno no modifica la supervivencia global. Algunos prescriptores y muchas mujeres también consideran los posibles efectos secundarios del tratamiento antiestrogénico con tamoxifeno, por lo que debe consensuarse con cada mujer afectada su administración.

Es llamativo el estudio retrospectivo del NSABP-B24, limitado a las mujeres con CDIS y receptores hormonales positivos. En este grupo de pacientes la reducción absoluta de eventos mamarios es del 11%, comparado con el 5.2% en el grupo total de pacientes no seleccionadas por receptores, con lo que acotamos el subgrupo de mujeres que se pueden beneficiar del tratamiento: el mayor beneficio es para las mujeres premenopáusicas sin comorbilidad asociada, afectas de un CDIS con RH positivos y tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, sin descartar otros grupos de pacientes que también pueden beneficiarse del tamoxifeno adyuvante.

En los casos en que se desestime la RT adyuvante por edad mayor 75 años, mama grasa y lesión pequeña y margen mayor de 1 cm, es muy recomendable añadir tamoxifeno y hacer mamografía de control a los 6 meses. Es el grupo que más se beneficia de un seguimiento estrecho y del tratamiento médico.

Inhibidores de la aromatasa en adyuvancia hormonal del CDIS.

En los estudios de hormonoterapia adyuvante en CMI, los inhibidores de la aromatasa (IA) reducen un 50% el riesgo de cáncer de mama contralateral. Actualmente hay dos estudios que evalúan la eficacia del anastrozol adyuvante y un estudio con exemestano:

- **Estudio NSABP B35[22].**
  Destinado a mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CDIS con RE+ y/o RPg+, tratadas con tumorectomía y radioterapia y aleatorizadas a anastrozol vs tamoxifeno. Han sido ya incluidas 3000 mujeres en este estudio.
- **Estudio Internacional Breast Cancer Intervention ESTUDY-II (IBIS II)[23].**
  Tiene un diseño parecido al NSABP-B35, compara los mismos fármacos, la irradiación adyuvante es discrecional y se pretende incluir 4000 mujeres.
- **Estudio NCIC-CTG MAP-3[24].**
  Mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CDIS y tratadas con mastectomía, son aleatorizadas a exemestano o placebo durante 5 años. Se pretende reclutar 4560 enfermas.

Hormonoterapia neoadyuvante en CDIS.

Está en curso un estudio piloto en 40 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CDIS con RE+ y/o RPg positivos, y aleatorizadas a tamoxifeno vs letrozol durante 3 meses previos a la cirugía. La respuesta es valorada mediante mamografía, RNM y biomarcadores tisulares[25].

Estudios en CDIS HER2 positivos.

El oncogen HER2 se expresa en el 22% de CMI y el 56% en el CDIS[26]. Dados los excelentes resultados del tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (herceptin®), tanto en la enfermedad metastásica como en adyuvancia y neoadyuvancia del CMI, se están desarrollando estudios similares en el CDIS:

- **Estudio Trastuzumab Adyuvante NSABP-B43[27].**
  Se trata de un estudio fase III de trastuzumab adyuvante para pacientes diagnosticadas de CDIS HER2 positivo < 1 cm, tratadas con tumorectomía y con márgenes negativos. Las pacientes son aleatorizadas para recibir irradiación de mama con o sin trastuzumab (6 mg/kg cada 21d, 3 dosis, la primera con dosis de carga). Se pretende reclutar 2000 pacientes con el objetivo primario de reducir las recidivas homolaterales invasivas o no invasivas.
- **Estudio Trastuzumab Neoadyuvante MDACC[28].**
  Destinado a mujeres diagnosticadas de CDIS HER2 positivo. Se administra una dosis única de trastuzumab (herceptin®) a dosis de 8 mg/kg, dos semanas antes de la cirugía. El objetivo es valorar el efecto del trastuzumab en la actividad proliferativa y apoptótica de las células tumorales.
- **Estudio Lapatinib Neoadyuvante Baylor College Of Medicine[29].**
  Pacientes afectas de CDIS HER2 positivo, son aleatorizadas a recibir lapatinib a tres diferentes dosis (750 mg, 1000 mg y 1500 mg) o placebo precirugía.

Estudios en CDIS dirigidos a otras dianas terapéuticas.

- **INHIBIDORES DE LA (COX)-2[30].**
  En el 43% de los CMI se han detectado niveles moderados o altos de ciclooxigenasa (COX-2), y en el 63% de CDIS, porcentaje que sube al 93% en los tumores HER2 positivos. Está en curso un ensayo fase 1 que estudia el efecto del sulindac, con potencial acción en los enzimas COX-1 y COX-2, como quimioprevención. Las mujeres con CDIS son aleatorizadas a recibir sulindac una o dos veces al día durante 6 meses. Un estudio fase 2 con celecoxib, un inhibidor selectivo de la COX-2, no mostró un efecto favorable en el ki67, RE o COX-2 en mujeres premenopáusicas de alto riesgo.
- **Inhibidores del Ácido Retinoico[31].**
  Fenretinide es un derivado sintético del acido transretinoico, que inhibe la carcinogénesis mamaria en modelos animales. Un estudio italiano con 2972 pacientes intervenidas de cáncer de mama estadio I (35 eran CDIS), no demostró beneficio al añadir fenretinide adyuvante. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo fase II que valora la eficacia del fenretinide y tamoxifeno administrados de forma neoadyuvante.

Conclusiones.

1. El tratamiento sistémico con tamoxifeno adyuvante, reduce la presentación de cánceres de mama homolaterales y contralaterales en mujeres intervenidas quirúrgicamente de CDIS: es el único fármaco aprobado por la FDA para esta indicación.
2. Varios estudios actuales están evaluando la eficacia de otras manipulaciones hormonales tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia.
3. Los inhibidores de la aromatasa están indicados en el tratamiento hormonal adyuvante de las mujeres postmenopáusicas con CMI pero actualmente no tienen indicación en el CDIS fuera de un ensayo clínico.
4. Es importante determinar los receptores de estrógenos, progesterona, antes de prescribir un tratamiento hormonal adyuvante en el CDIS y CMI.
5. No está aún bien definida la utilidad de los inhibidores del HER2 (trastuzumab y lapatinib) en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del CDIS.
6. No está aún bien definida la utilidad de otras terapias diana (COX-2, acido trans retinoico) en el CDIS.
7. Los nuevos perfiles genéticos (Oncotype® CDIS) podrán ayudarnos en seleccionar las pacientes con más riesgo y candidatas a beneficiarse del tratamiento adyuvante.
8. Los RE están presentes en el 100% de las hiperplasias ductales atípicas por lo que la quimio-prevención con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa (pendientes de aprobación por las agencias reguladoras en este momento) pueden contemplarse en este grupo de pacientes.

Es muy importante explicar bien a las pacientes las características de su alteración mamaria, ya que según las palabras que se emplean, el impacto psicológico, emocional e incluso la comprensión de la naturaleza de su enfermedad puede variar. Las palabras sí importan. No es lo mismo explicar que padece un

"cáncer" o bien un "carcinoma", que hablar de "neoplasia intraductal", de "lesión mamaria" o de "células atípicas intraductales". Una explicación clara y precisa permitirá lograr la adhesión de la paciente a la propuesta terapéutica, comprendiendo bien la razón de las actuaciones loco-regionales quirúrgicas y radioterápicas si precisa, así como la finalidad quimiopreventiva del tratamiento sistémico.

El tratamiento sistémico del CDIS se está redefiniendo y en plena evolución[32,33], siendo necesaria una cuidadosa valoración médica y una correcta explicación a la paciente de los beneficios y riesgos del mismo. En los próximos años podremos "personalizar" aún mas la estrategia terapéutica y adaptarla a las singularidades biológicas y moleculares de cada tumor y a las necesidades de cada paciente.

Bibliografía.

1. Bloodgood JC. Comedo carcinoma or comedo-adenoma of the female breast. Am J Cancer 1934;22:842–53.
2. Cheatle GL, Cutler M. Malignant epithelial neoplasia.: Carcinoma. The precancerous or potentially carcinomatous state. En Cheatle GL, Cutler M (ed): Tumours of the breast. Philadelphia, PA Lippincott, 1926:161-332.
3. Emster VL, Barday J. Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: A dilemma. Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:151-6.
4. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. Annu Rev Med 2000;51:17–32.
5. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: Population based outcome in women undergoing biopsy after screening mammography. Cancer 2006;106:732–42.
6. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;41:139–41.
7. Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients. Eur J Cancer 2001;37:2365–72.
8. Nakhlis F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. Surg Clin North Am 2003;83:821–39.
9. Burstein HJ, Polyac K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 2004;350:1430–41.
10. Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, et al. Image-detected breast cancer. State of the art diagnosis and treatment. J Am Coll Surg 2005;201:586–97.
11. Virmig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J. Natl Cancer Inst 2010;102:170–8.
12. Hetelekidis S, Collins L, Silver B, et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ. Cancer 1999;85:427–31.
13. Schnitt SJ. Local outcome in ductal carcinoma in situ based on patient and tumor characteristics. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;2010:158–61.
14. Kane RL, Virnig BA, ShamliyanT, et al. The impact of surgery, radiation, and systemic treatment on outcomes in patients with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;2010(41):130–33.
15. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Cancer 1995;31A:1425–7.
16. Fisher B, Costantino J, Redmon C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cáncer. N Engl J Med 1993;328:1581–6.
17. Fisher B, Digman J, Wolkmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cáncer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998;16:441–52.
18. Fisher B, Digman J, Wolkmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B – 24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1993-2000.
19. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant Tamoxifen reduces Subsequent Breast Cancer in Women with Estrogen receptor-Positive Ductal Carcinoma In Situ. A Study Based on NSABP Protocol B – 24. J Clin Oncol 2012;30:1268–73.
20. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:95-102.
21. Zujewki JA, Harlan LC, Morrell DM, et al. Ductal carcinoma in situ. Trends in treatment over time in the US. Breast Cancer Res Treat 2011;127:251–7.
22. Clinical trial: A clinical trial comparing anastrozole with tamoxifen in postmenopausal patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) undergoing lumpectomy with radiation therapy. Bethesda, MD: National Institutes of Health; http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00053898?term=NSABP+B-35&rank=1. Accessed December 17, 2009.23.
23. Cuzick J. Aromatase inhibitors for breast cancer prevention. J Clin Oncol. 2005;23(8):1636-43.
24. Richardson H, Johnston D, Pater J, et al. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial. Curr Oncol. 2007;14(3):89-96.
25. Hwang ES, Esserman L. Neoadjuvant hormonal therapy for ductal carcinoma in situ: trial design and preliminary results. Ann Surg Oncol. 2004;11(1) suppl:37S-43S.
26. Allred DC, Clark GM, Molina R, et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. Hum Pathol. 1992;23(9):974-9.
27. Clinical trial: Radiation therapy with or without trastuzumab in treating women with ductal carcinoma in situ who have undergone lumpectomy. Bethesda, MD: National Institutes of Health; http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769379. Accessed December 15, 2009.
28. Clinical trial: Neoadjuvant herceptin for ductal carcinoma in situ of the breast. Bethesda, MD: National Institutes of Health; http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00496808. Accessed December 15, 2009.
29. Clinical trial: Lapatinib in treating women with ductal carcinoma in situ of the breast. Bethesda, MD: National Institutes of Health; http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00570453. Accessed December 15, 2009.
30. Clinical trial: Sulindac in preventing breast cancer in women at high risk for breast cancer. Bethesda, MD: National Institutes of Health; http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00245024. Accessed December 15, 2009.
31. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1999;91(21):1847-56.
32. Wong JE, Costantino JP, Swain SM. The Impact of Systemic Therapy Following Ductal Carcinoma In Situ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;41:200-3.
33. Morrow M. Refining the Use of Endocrine Therapy for Ductal Carcinoma in Situ. (Ed). J Clin Oncol 2012;30:1249–51.

Capítulo 12

Clasificación Anatomopatológica del Cáncer de Mama.

F. Tresserra Casas, C. Ardiaca Bosch, S. Vázquez Macias.

Los tumores malignos infiltrantes de la mama pueden ser epiteliales, mesenquimáticos, mixtos, procesos linfoproliferativos o metástasis de tumores originados en otros órganos (Tabla 12.I)[1-6].

- **Carcinoma microinfiltrante.**
- **Carcinoma ductal infiltrante, NOS.**
  - Carcinoma de tipo mixto.
  - Carcinoma con células gigantes osteoclásticas.
  - Carcinoma con hallazgos coriocarcinomatosos.
  - Carcinoma con hallazgos melanóticos.
- **Carcinoma lobulillar infiltrante.**
- **Carcinoma tubular.**
- **Carcinoma cribiforme infiltrante.**
- **Carcinoma medular.**
- **Carcinoma mucinoso y otros carcinomas con abundante mucina.**
  - Carcinoma mucinoso.
  - Cistadenocarcinoma y carcinoma mucinoso de células columnares.
  - Carcinoma de células en anillo de sello.
- **Tumores neuroendocrinos.**
  - Carcinoma sólido neuroendocrino.
  - Tumor carcinoide atípico.
  - Carcinoma de células pequeñas ("oat cell").
  - Carcinoma neuroendocrino de células grandes.
- **Carcinoma papilar infiltrante.**
- **Carcinoma micropapilar infiltrante.**
- **Carcinoma apocrino.**
- **Carcinoma metaplásico.**
  - Carcinoma metaplásico puro.
    - Carcinoma escamoso.
    - Adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes.
    - Carcinoma adenoescamoso.
    - Carcinoma mucoepidermoide.
  - Carcinomas metaplásicos mixtos epiteliales/mesenquimáticos.
- **Carcinoma rico en lípidos.**
- **Carcinoma secretor.**
- **Carcinoma oncocítico.**
- **Carcinoma adenoide quístico.**
- **Carcinoma de células acinares.**
- **Carcinoma de células claras ricas en glucógeno.**
- **Carcinoma sebáceo.**
- **Carcinoma inflamatorio.**

Tabla 12.I. Clasificación histológica del carcinoma infiltrante de la mama según la WHO[15].

Tumores epiteliales.

Carcinoma ductal infiltrante (CDI).

Es el tipo histológico más frecuente. Se caracteriza por una proliferación celular que en mayor o menor proporción forma túbulos rodeados por una sola hilera celular con distintos grados de atipia (Fig. 12.1). Estos túbulos están desprovistos de membrana basal y de la capa de células mioepiteliales que se disponen entre las células epiteliales y la membrana basal en los conductos mamarios normales. En muchas ocasiones se asocia a carcinoma intraductal. Las células del CDI expresan E-cadherina, que puede determinarse inmunohistoquímicamente, lo que permite diferenciarlo de otros tipos histológicos. El CDI puede asociarse a otros tipos histológicos.

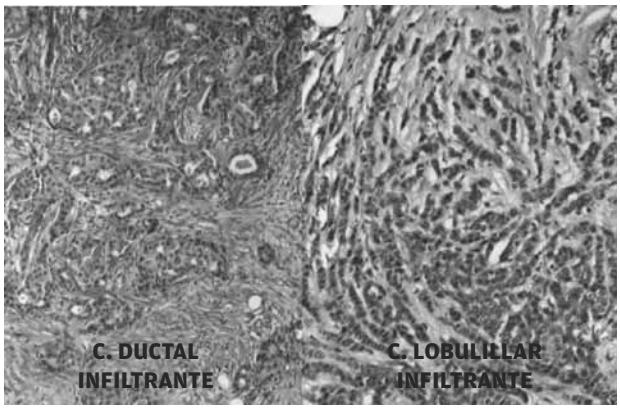


Figura 12.1. Aspecto histológico del carcinoma ductal y lobulillar infiltrante.

Carcinoma lobulillar infiltrante.

Es el segundo tipo histológico en frecuencia y en muchas ocasiones es multicéntrico y bilateral. Se caracteriza por una proliferación de células pequeñas, con núcleo redondo y que se disponen en fila india y rodeando de forma concéntrica a conductos mamarios conservados (Fig. 12.1). Se asocia frecuentemente a carcinoma lobulillar in situ. Según el patrón arquitectural se clasifica en **sólido** o **clásico**, **alveolar** y **pleomórfico**. Las células del carcinoma lobulillar no expresan E-cadherina.

Carcinoma tubular.

Se trata de una variedad histológica de excelente pronóstico en la que más de un 90% de la tumoración forma túbulos, muchos de ellos con angulación parcial del contorno adoptando una morfología en lágrima (Fig. 12.2) (Véase pág. 52). El estroma es desmoplásico y muchos de los túbulos presentan elastosis del colágeno que los rodea. Muy frecuentemente

presentan calcificaciones. Debe plantearse el diagnóstico diferencial con la lesión ductal esclerosante, para ello son de ayuda las técnicas de inmunohistoquímica para poner de manifiesto las células mioepiteliales, que están ausentes en el carcinoma tubular, como son la actina muscular lisa, la proteína S-100, la p63, la miosina de cadena pesada de músculo liso (SMMHC), la calponina y la citoqueratina 5.

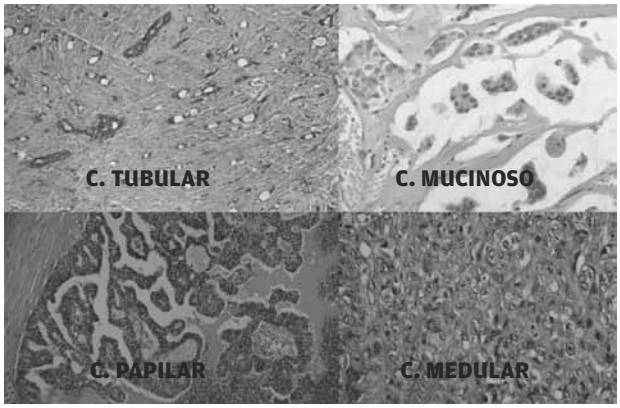


Figura 12.2. Aspecto histológico del carcinoma tubular, mucinoso, papilar y medular.

- **Carcinoma cribiforme infiltrante.**
  Son aquellos tumores que forman nidos con espacios vacíos en su interior a modo de cribas. La atipia es leve o moderada. Para su diagnóstico debe observarse este patrón en al menos el 90% del área tumoral.

- **Carcinoma medular.**
  Es una lesión circunscrita constituida por células con crecimiento sólido y alta atipia celular (Fig.12.2)[7]. Su pronostico es bueno pero su diagnostico requiere la aplicación de unos criterios muy estrictos pues el CDI de alto grado, en ocasiones, puede mostrar las mismas características y su pronostico es malo. Los criterios diagnósticos del carcinoma medular son: patrón de crecimiento sincitial en más de un 75% del tumor, ausencia de estructuras glandulares, infiltrado linfoplasmocitario moderado o severo distribuido de forma difusa, pleomorfismo nuclear moderado o severo y márgenes circunscritos. La presencia de carcinoma intraductal o focos de necrosis han de hacer sospechar un CDI de alto grado. Estos hallazgos histomorfológicos coinciden con el patrón descrito en el carcinoma similar al tipo basal (triple negativo)[8].

- **Carcinoma productor de mucina.**
  En esta categoría se encuentran aquellos tumores cuyas células producen mucina tanto intracelular como extracelular. Dentro de esta categoría se engloban el **carcinoma mucinoso** en el que se observan nidos celulares flotando en lagos de mucina (Fig.12.2). Alguno de estos tumores pueden expresar marcadores neuroendocrinos. El **cistadenocarcinoma mucinoso** constituido por ductos dilatados que contienen mucina y están revestidos por epitelio columnar con pseudoestratificación y formación de papilas. El **Carcinoma mucinoso de células columnares** en el que la localización de la mucina es en el citoplasma de células columnares que se disponen formando glándulas. Y finalmente el **carcinoma de células en anillo de sello** en el que se observan células que crecen de forma aislada, en pequeños nidos o trabéculas y que presentan mucina intracitoplasmática que rechaza el núcleo hacia la periferia adoptando una morfología característica.

- **Carcinoma neuroendocrino.**
  Son tumores en el que más de un 50% de las células expresan marcadores neuroendocrinos como la cromogranina, sinaptofisina o enolasa neuronal específica (NSE). Según el patrón de crecimiento se clasifican en: **carcinoma neuroendocrino sólido, carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma de neuroendocrino de células pequeñas (oat cell)**, estos dos últimos de morfología muy similar a los tumores de esta histología que se localizan en el pulmón por lo que su diagnóstico obliga a descartar una metástasis.

- **Carcinoma papilar infiltrante.**
  Son tumores bien circunscritos en los que se observa un crecimiento papilar atípico en el interior de un conducto dilatado y la presencia de túbulos y pequeños nidos de células que infiltran la pared del túbulo y el estroma circundante (Fig.12.2)[9].

- **Carcinoma micropapilar infiltrante.**
  Es una variante histológica, caracterizada por la presencia de pseudopapilas rodeadas por un espacio claro[10]. Muestra una gran tendencia a invadir vasos linfáticos y diseminarse a los ganglios en cuyo caso el número de ganglios afectados es mayor que los afectados en los CDI convencionales. Presenta una gran tendencia a la recidiva

- **Carcinoma apocrino.**
  Cualquier tipo histológico de carcinoma mamario puede expresar diferenciación apocrina, cuando este cambio se presenta en más de un 90% de las

células se denomina carcinoma apocrino aunque esta diferenciación no parece estar relacionada con el pronóstico del tumor. Las células con diferenciación apocrina presentan un citoplasma eosinófilo y finamente granular, PAS positivas, y expresan el marcador inmunohistoquímico GCDFP-15.

- **Carcinoma metaplásico.**
  En función de sus componentes se clasifican en: **Carcinoma escamoso** cuando el tumor esta compuesto por células escamosas sin estar en contacto con la piel, pueden ser queratinizantes o no queratinizantes. **Carcinoma de células fusiformes** formado por células de morfología similar a los fibroblastos pero que expresan citoqueratinas que indican su origen epitelial. **Carcinoma adenoescamoso** y **carcinomas metaplásicos mixtos epiteliales y mesenquimáticos o carcinosarcomas** en los que se identifican elementos heterólogos como cartílago o hueso. Estos últimos muestran mal pronóstico.
- **Carcinoma rico en lípidos.**
  Son tumores de alto grado constituidos por células con citoplasma vacuolado por su alto contenido en lípidos que puede ponerse de manifiesto en material congelado mediante la técnica de Sudan III. Para su diagnóstico estas células deben ocupar más del 90% del área tumoral.
- **Carcinoma secretor.**
  Con este término se clasifican aquellos tumores en los que las células producen secreción, similar al líquido láctico, intra o extracelular. Pueden disponerse en patrón microquístico, sólido o tubular.
- **Carcinoma adenoide quístico.**
  Son lesiones de morfología similar a las que se producen en las glándulas salivares. Hay formación de nidos celulares con espacios que contienen material basofílico que se tiñe con la técnica de PAS. En ocasiones pueden adoptar un patrón trabecular o sólido. Son tumores de bajo grado y que raramente metastatizan.
- **Carcinoma de células claras.**
  Esta formado por células con un citoplasma claro debido a su alto contenido en glucógeno que puede ponerse de manifiesto con la técnica de PAS. El patrón de crecimiento puede ser variable.
- **Carcinoma sebáceo.**
  Es una variante histológica muy rara en la que las células adoptan una morfología similar a la de las células que forman las glándulas sebáceas de la piel, con citoplasma microvesiculado. Para su diagnóstico es imprescindible que no exista comunicación del tumor con la dermis.

Tumores mesenquimáticos[11].

- **Angiosarcoma.**
  Formado por estructuras vasculares que en función de la atipia celular, patrón morfológico y presencia de necrosis puede gradarse en tres categorías que establecerán su pronóstico.
- **Liposarcoma.**
  Tumor que se origina en el tejido adiposo de la mama y que al igual que los liposarcomas de partes blandas puede clasificarse en: **bien diferenciado, mixoide, pleomórfico, de células redondas o desdiferenciado.**
- **Rabdomiosarcoma.**
  El tumor muestra diferenciación muscular esquelética.
- **Osteosarcoma.**
  El tumor muestra diferenciación ósea. Debe de distinguirse del carcinoma metaplásico con diferenciación ósea en el que se identifica un componente epitelial.
- **Leiomiosarcoma.**
  El tumor muestra diferenciación muscular lisa.

Tumor filodes maligno.

Es una lesión mixta[12], con un componente epitelial y otro estromal. El componente epitelial forma hendiduras de morfología foliacea. El componente estroma muestra densidad variable y puede diferenciarse habitualmente en fibrosarcoma, pero también en formas heterólogas como osteosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma o rabdomiosarcoma. En ocasiones maligniza el componente epitelial considerándose un carcinoma originado en un tumor filodes.

Procesos linfoproliferativos.

Los procesos linfoproliferativos malignos en la mama[13] pueden originarse en ganglios linfáticos intramamarios o constituir una afectación secundaria de un proceso generalizado. La mayoría se trata de linfomas B, pero cualquiera de las variedades de procesos linfoproliferativos que afectan a los ganglios linfáticos pueden observarse en la mama.

Metástasis.

Como cualquier órgano, la mama puede presentar metástasis de tumores originados en otra localización[14]. Las más frecuentes son las de los procesos linfoproliferativos, melanoma, tumores de pulmón, ovario, riñón y tiroides[15].

Bibliografía.

1. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the breast and female genital organs. WHO classification of the tumours. IARC press: Lyon, 2003.
2. Rosen PP. Rosen's breast pathology. Lippinicott Williams and Wilkins: Philadelphia 2009.
3. Page DL, Anderson TJ, editors. Diagnostic histopathology of the breast. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1987.
4. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Stamford: Appleton and Lange; 1999.
5. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966-78.
6. Tresserra F. Martinez MA. Factores pronósticos en el cáncer de mama. Parte I Factores morfológicos. Rev Senologia Patol Mam 2008;21:170-4.
7. Malyuchik SS, Kiyamova RG. Medullary breast carcinoma. Exp Oncol. 2008;30:96-101
8. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10:5367-74.
9. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. Arch Pathol Lab Med 2009;133:893-907.
10. Middleton LP, Tresserra F, Sobel ME, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. Mod Pathol 1999;12:499-504.
11. Lum YW, Jacobs L. Primary breast sarcoma. Surg Clin North Am. 2008;88:559-70.
12. Lerwill MF. Biphasic lesions of the breast. Semin Diagn Pathol 2004;21:48-56.
13. Vignot S, Ledoussal V, Nodiot P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a report of 19 cases and a review of the literature. Clin Lymphoma. 2005;6:37-42.
14. Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. J Clin Pathol 2007;60:1333-41.
15. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003.

Capítulo 13

Clasificación TNM. 2010

Mª D. Sabadell Mercadal, M. Martínez Lorenzo, G. Ferrandis Salvador, T. Cortadellas Rosel.

Introducción.

Sistema utilizado por la UICC y AJCC para la clasificación de los tumores sólidos.

- **Nomenclatura obligatoria:**
  T: Tamaño del tumor primario.
  N: Ausencia o presencia y extensión a ganglios linfáticos regionales.
  M: Ausencia o presencia de metástasis a distancia.
- **Prefijos modificantes del TNM:**
  c: Estadiaje efectuado por exploración **clínica** del paciente.
  p: Estadiaje efectuado por examen **histopatológico**.
  y: Estadiaje efectuado tras una terapia **neoadyuvante.**
  r: Estadiaje en **recidivas locales o recurrencias**
  T m ó (nº) en caso de **varias lesiones***
  *Por ejemplo tumor multicéntrico con 3 focos se puede describir con la T del foco mayor y como subíndice "m" o el nº de lesiones entre paréntesis.

Normas de clasificación.

- Debe haber una confirmación histológica de malignidad.
- En la clasificación pT solo se medirá el componente infiltrante.
- La localización anatómica puede ser anotada pero no es considerada en la clasificación TNM.
- Cuando se detecte más de un foco tumoral en la misma mama, se clasificará el T de mayor tamaño.
- Los cánceres de mama bilaterales sincrónicos se clasificarán independientemente.

Cambios en la 7ª edición 2010 (T).

- La clasificación TNM se basará en el examen físico y el diagnóstico por la imagen, incluyendo mamografía, ecografía y resonancia magnética.
- Recomendaciones específicas:
  1. La medición microscópica es el método más preciso para determinar el pT en un pequeño cáncer invasivo que puede ser incluido en su totalidad en un bloque de parafina.

2. La medición en su totalidad es el método más preciso para determinar pT en extensos cánceres invasivos que deben ser incluidos en múltiples bloques de parafina.

- Se recomienda utilizar la medición clínica para determinar el cT en cáncer de mama que será tratado con terapia neoadyuvante. El ypT debería valorarse con la mejor combinación de los hallazgos macro y microscópicos.
- Para estimar el tamaño de los tumores invasivos no detectables por clínica, métodos de imagen y no evaluables macroscópicamente por el patólogo, se medirá cuidadosamente la porción invasiva de las muestras de la BAG, que previamente habrán sido etiquetadas para conocer sus posiciones relativas.
- Admitido "neoplasia ductal intraepitelial"(DIN), término poco conocido y todavía no extensamente aceptado que abarca tanto DCIS como Hiperplasia ductal atípica, se especifica que sólo los casos clasificacos como DIN conteniendo DCIS (+/- ADH) pueden ser clasificados como Tis (DCIS).
- Admitido "neoplasia lobulillar intraepitelial" (LIN), término poco conocido y todavía no extensamente aceptado que abarca tanto LCIS como Hiperplasia lobulillar atípica, se especifica que sólo los casos clasificados como LIN conteniendo LCIS (+/- ALH) pueden ser clasificados como Tis (LCIS).
- La enfermedad de Paget no asociada a otra lesión subyacente (invasiva o no) debería ser clasificada como Tis (de Paget). El Paget asociado con un cáncer subyacente debe ser clasificado de acuerdo con éste (Tis, T1 etc).
- El tamaño de los carcinomas no invasivos (DCIS y LCIS) a pesar de que no cambia el T, es posible que influya en la decisión terapéutica.
- Para que los tumores sean clasificados como carcinomas múltiples ipsilaterales simultáneos no necesariamente deben estar situados en cuadrantes distintos, siempre y cuando se pueda demostrar con absoluta certeza, con los medios clínicos y anatomopatológicos disponibles, que están separados macroscópicamente.
- Se mantiene el término de carcinoma inflamatorio como diagnóstico clínico que se reserva únicamente para casos con cambios cutáneos típicos afectando a 1/3 ó más de la piel de la mama. Aunque la presencia histológica de invasión de los linfáticos dérmicos por carcinoma invasivo corrobora el diagnóstico de carcinoma inflamatorio, este requisito no es imprescindible. La invasión linfática dérmica, en ausencia de los típicos signos clínicos de mastitis carcinomatosa no es suficiente para establecer un diagnóstico de carcinoma inflamatorio.
- Se recomienda que todos los cánceres invasivos sean clasificados usando el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI), combinado con el grado histológico (Elston-Ellis modificación de Scarff-Bloom-Richardson).

Cambios en la 7ª edición 2010 (N).

La clasificación de grupos aislados de células tumorales y células aisladas es más estricta. Pequeños grupos no mayores de 0,2 mm o no confluentes o cercanos de menos de 200 células en una muestra simple histológica del ganglio, se clasifican como células tumorales aisladas.

El uso de (sn) ha sido bien clasificado y restringido. Cuando se obtienen 6 ó más ganglios centinelas, el modificador (sn) debe ser omitido.

Los tumores de mama en estadio I ha sido subdividido en Estadio IA y Estadios IB. El IB incluye pequeños tumores (T1) exclusivamente con micrometástasis en ganglio linfático (Nmic).

Cambios en la 7ª edición 2010 (M).

Se ha creado el M0(i+) definido por la presencia de células tumorales diseminadas detectadas en médula ósea o halladas accidentalmente en otros tejidos, no excediendo de 0,2 mm. Sin embargo, esta categoría no cambia el estadiaje. Asumiendo que no tienen clínica y/o radiológicamente no son detectables, el paciente con M0(i+) se estadifica de acuerdo al T y al N.

- **Localización anatómica:**
  1. Pezón (C50.0).
  2. Porción central (C50.1).
  3. Cuadrante superointerno (C50.2).
  4. Cuadrante inferointerno (C50.3).
  5. Cuadrante superoexterno (C50.4).
  6. Cuadrante inferoexterno (C50.5).
  7. Vértice axilar (C50.6).
  8. Lesiones superpuestas (C50.8).
  9. Mama sin otras especificaciones (C50.9).

Clasificación TNM.

Tumor Primario. (T). Tabla 13.I.

La clasificación clínica (T) y anatomopatológica (pT) son coincidentes.

TX - El tumor primario no puede ser evaluado.

T0 - No evidencia tumoral.

Tis - Carcinoma in situ.

- Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ.
- Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar in situ.
- Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente.

Si hay tumor asociado al Paget se le clasifica acorde con el tamaño del tumor intramamario.

T1 - Tumor de 2 cm o menos de diámetro mayor.

- T1 mic Microinvasión 0.1 cm o menos de diámetro mayor.
- T1a Tumor de más 0.1 hasta 0.5 cm de diámetro mayor.
- T1b Tumor > 0.5 cm pero < 1 cm de diámetro mayor.
- T1c Tumor > 1 cm hasta 2 cm de diámetro mayor.

T2 - Tumor > 2 cm hasta 5 cm de diámetro mayor.

T3 - Tumor > 5 cm de diámetro mayor.

T4 - Tumor de cualquier tamaño que afecte a pared torácica o piel (ulceración o nódulos cutáneos).

- T4a Tumor que afecta a pared torácica con invasión (no únicamente adherencia/invasión a músculo pectoral)
- T4b Edema (incluyendo "piel de naranja"), ulceración cutánea o letálides ipsilaterales, siempre y cuando no se cumplan criterios clínicos de carcinoma inflamatorio.
- T4c T4a y T4b.
- T4d Carcinoma inflamatorio (v. normas de clasificación).

Nota: La retracción cutánea, la retracción de pezón u otra afectación cutánea, excepto las descritas para T4b o T4d, pueden darse en T1-T3 sin alterar la clasificación.

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.	
T0	No evidencia tumoral.	
Tis	Carcinoma in situ.	
	Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ.
	Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ.
	Tis (Paget)	Enfermedad Paget sin lesión intramamaria subyacente.
T1	Tumor de 20 mm o menos de diámetro mayor.	
	T1mi	Microinvasión 1 mm o menos de diámetro mayo. Cuando hay más de un foco se clasifica según el de mayor tamaño.
	T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor.
	T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor.
	T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor.
T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor.	
T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor.	
T4	Tumor de cualquier tamaño que afecte a pared torácica o piel.	
	T4a	Tumor con invasión de pared torácica (costillas, m.intercostales y serrato anterior, pero no pectorales).
	T4b	Edema de piel, ulceración o letálides ipsilaterales.
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Carcinoma inflamatorio.

Tabla 13.I. Tumor Primario " T ".

Nota: La retracción cutánea, la retracción de pezón u otra afectación cutánea, excepto las descritas para T4b o T4d, pueden darse en T1-T3 sin alterar la clasificación.

Ganglios regionales (N). Tabla 13.II

La valoración se realizará según exploración clínica o pruebas de imagen.

Nx - La cadena ganglionar no puede ser evaluada.

NO - Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1 - Metástasis axilares homolaterales móviles niveles I,II

N2 - Metástasis en ganglios axilares homolaterales nivel I, II, fijos; o metástasis en ganglios mamarios internos homolaterales clínicamente aparentes (por clínica o pruebas de imagen) y ausencia de metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes.

- N2a Metástasis en ganglios axilares homolaterales nivel I, II fijados entre ellos o a otras estructuras.
- N2b Metástasis sólo en ganglios mamarios internos homolaterales clínicamente aparentes y ausencia de metástasis en ganglios axilares homolaterales nivel I, II clínicamente evidentes.

N3 - Metástasis en ganglios axilares (nivel III axilar) homolaterales y presencia o ausencia de compromiso de ganglios axilares nivel I, II, o en ganglios mamarios internos homolaterales clínicamente aparentes en presencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares nivel I, II o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales con o sin afectación axilar o mamaria interna.

- N3a Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homolaterales.
- N3b Metástasis en los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna y axilares homolaterales.
- N3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.

Nx	La cadena ganglionar no puede ser evaluada.	
NO	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.	
N1	Metástasis axilares homolaterales móviles en niveles I y II de Berg.	
N2	Metástasis en ganglios axilares fijos o en mamaria interna homolaterales	
	N2a	Metástasis en ganglios axilares homolaterales en niveles I y II, fijos entre ellos o a otras estructuras.
	N2b	Metástasis sólo en ganglios mamarios internos homolaterales, en ausencia de metástasis axilares.
N3	Metástasis en ganglios axilares, infraclaviculares y mamaria interna o supraclaviculares.	
	N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales (nivel III).
	N3b	Metástasis ganglionares en cadena mamaria interna y axilares niveles I y II, homolaterales.
	N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.

Tabla 13.II. Ganglios Linfáticos Regionales " N ".

Cadena linfática, clasificación patológica (pN). Tabla 13.III.

La clasificación se basa en el estudio de los ganglios linfáticos axilares resecados obtenidos mediante vaciamiento axilar o biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

La clasificación basada únicamente en BSGC sin vaciamiento axilar debe ser designada (sn) -**del inglés sentinel node**- ó (gc) –**su traducción en castellano**- por ejemplo, pN0 (i +) (sn).

pNX - Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (p.e. no linfadenectomía o linfadenectomía en intervención anterior).

pN0 - Ausencia de metástasis ganglionares regionales (incluidas las células tumorales aisladas). Puede hacerse referencia a la negatividad por inmunohistoquímica o por técnica molecular (PCR).

- pN0 (i-) No hay metástasis ganglionar histológica, y tampoco demostrable por inmunohistoquímica (IHC).
- pN0 (i+) Células malignas agregadas en los ganglios regionales no superiores a 0,2 mm de diámetro ,detectadas por H&E ó IHQ, incluyendo células tumorales aisladas (CTA).
- pN0 (mol-) No hay metástasis ganglionar histológica y hallazgos moleculares negativos (por transcripción inversa y reacción en cadena de polimerasa, RT-PCR).
- pN0 (mol+) No hay metástasis ganglionar histológica, pero con resultados moleculares positivos (por RT-PCR).

pN1 - Micrometástasis o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares homolaterales, y/o ganglios linfáticos mamarios internos homolaterales con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.

- pN1mi Micrometástasis > 0,2 mm y/o más de 200 células, pero ninguna mayor de 2 mm de diámetro.
- pN1a Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos una > 2 mm de diámetro mayor.
- pN1b Ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por disección de un ganglio centinela pero no previamente sospechadas.
- pN1c Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y mamarios internos homolaterales con micrometástasis o macrometástasis detectadas por disección del ganglio centinela pero no previamente sospechadas.

pN2 - Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares homolaterales, o en ganglios linfáticos mamarios internos homolaterales previamente sospechosos, en ausencia de metástasis axilares.

- pN2a Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos uno >2 mm.
- pN2b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos previamente sospechosos en ausencia de metástasis de ganglios axilares.

pN3 - Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos homolaterales infraclaviculares (nivel III axilar) o en ganglios linfáticos mamarios homolaterales internos, previamente sospechosos y presencia de uno o más ganglios axilares positivos (nivel I,II), o metástasis en más de tres ganglios axilares, en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectados por biopsia del ganglio centinela pero no previamente sospechosos o en ganglios supraclaviculares homolaterales.

- pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, al menos uno > 2 mm, o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar).
- pN3b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos previamente sospechosos y presencia de uno ó más ganglios axilares positivos, o metástasis en más de tres ganglios linfáticos axilares y en mamarios internos y metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio centinela pero no previamente sospechadas.
- pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.

pNx	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (no linfadenectomía o linfadenectomía anterior).	
pN0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales. Las células tumorales aisladas (CTA) son agrupaciones de menos de 0,2 mm o menos de 200 células en un único corte, por H&E o IHQ.	
	pN0 (i-)	No hay metástasis ganglionares por H&E ni por IHQ.
	pN0 (i+)	CTA demostradas por H&E o IHQ.
	pN0 (mol-)	Hallazgos moleculares negativos por RT-PCR.
	pN0 (mol+)	Hallazgos moleculares positivos por RT-PCR.
pN1	Micro o macrometástasis en ganglios axilares y/o cadena mamaria interna, detectadas mediante disección de ganglio centinela.	
	pN1mi	Micrometástasis axilares > 0,2 mm o 200 células, pero ≤ 2 mm.
	pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una > 2 mm.
	pN1b	Micro o macrometástasis en cadena mamaria interna, por disección ganglio centinela, no previamente sospechadas.
	pN1c	Micro o macrometástasis en ganglios axilares y mamaria interna, por disección ganglio centinela, no previamente sospechadas.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en cadena mamaria interna previamente sospechados.	
	pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios axilares, al menos una > 2 mm.
	pN2b	Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, en ausencia de metástasis axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en axila y cadena mamaria interna o supraclaviculares	
	pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, al menos una > 2 mm, o en ganglios de nivel III axilar.
	pN3b	· Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, con 1 o más metástasis axilares de niveles I y/o II. · Metástasis en más de 3 ganglios axilares y en cadena mamaria interna, no sospechados, por disección de ganglio centinela.
	pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares.

Tabla 13.III. Ganglios Linfáticos Regionales "pN".

ypN Post-tratamiento.

El ypN post-tratamiento debe ser evaluado igual que el N clínico (pre-tratamiento). El modificador sn se usa únicamente si se ha realizado evaluación del ganglio centinela previo al tratamiento. Si no se añade el subíndice se asume que la evaluación ganglionar axilar fue llevada a cabo mediante vaciamiento axilar.

La clasicicación X (ypNX) se usará para yp si no se realizó biopsia de ganglio centinela o disección axilar tras el tratamiento.

Las categorías de N son las mismas usadas para pN.

Nota: Se define clínicamente como detectado por métodos de imagen (excepto linfoescintigrafía) o por exploración clínica y poseyendo características altamente sospechosas de malignidad o una supuesta macrometástasis basada en una PAAF axilar.
No detectado clínicamente se define como no detectado por métodos de imagen (excepto linfoescintigrafía) o no detectado en la exploración clínica.

Metastasis (M). Tabla 13.IV.

Las categorías pM corresponden con las categorías clínicas M.

M0 - No evidencia clínica o radiológica de metástasis.

cM0(i+)- No evidencia clínica o radiológica de metástasis, pero hay detección de depósitos tumorales detectables microscópicamente o por medios moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido no regional inferior a 0,2 mm en pacientes asintomáticos.

M1 - Metástasis detectadas y determinadas por clínica y radiología significativa y/o histológicamente superiores a 0,2 mm.

M0	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis.
M0 (i+)	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis, pero con detección de depósitos tumorales por microscopia o por métodos moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido regional inferior a 0,2 mm en pacientes asintomáticas.
M1	Metástasis detectadas por clínica, métodos imagen y/o histología, > 0,2 mm.

Tabla 13.IV. Metástasis a distancia "M".

Clasificación por Estadio[5]. Tabla 13.V.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 (incluye T1mic)	N0	M0
Estadio IB	T0 T1 (incluye T1mic)	N1mic N1mic	M0 M0
Estadio IIA	T0 T1 (incluye T1mic) T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T0 T1 (incluye T1mic) T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 13.V. Clasificación por Estadios.

- La especificación pM0 no es válida; cualquier M0 debe ser clínica.
- Si una paciente presenta metástasis antes de recibir terapia sistémica neoadyuvante, se considerará estadio IV y permanecerá así independientemente de la respuesta al tratamiento.
- El estadio debería modificarse si en el estudio por imagen tras la cirugía se revela la presencia de metástasis a distancia, siempre que éstos estudios sean realizados en los 4 meses posteriores al diagnóstico, en ausencia de enfermedad progresiva y siempre que el paciente no haya recibido tratamiento neoadyuvante.
- La clasificación tras tratamiento primario se designa con el prefijo "yc" o "yp". Como nota, no se asignará estadio clínico en caso de respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante, que sí se clasifica con TNM (ej: ypT0 ypN0 cM0).

Clasificación de pacientes sometidas a tratamiento sistémico primario (yc o yp TNM).

- En el conjunto de pacientes que hayan recibido terapia neoadyuvante, el estadiaje clínico (cT) debe basarse en la clínica o la imagen pretratamiento.
- El T tras neoadyuvancia debe basarse en la clínica o la imagen (ycT) o en los hallazgos patológicos (ypT).
- El ypT lo definirá el mayor foco invasivo descrito histopatológicamente con un subíndice para indicar la presencia de múltiples focos tumorales (v prefijos modificantes del TNM).
- Al yN clínico se le debe añadir un subíndice, tanto para ganglios positivos como negativos, que indicará que está basado en la exploración clínica, PAAF, core biopsia o biopsia del ganglio centinela.
- La presencia en ganglios axilares de depósitos tumorales de cualquier tamaño, incluyendo nidos celulares menores o iguales a 0.2 mm excluye la respuesta patológica completa (pCR en inglés). A estas pacientes se las clasifica como ypN0(i+).
- Una descripción de los grados de respuesta al tratamiento neoadyuvante ypTNM (completa, parcial, o no respuesta) será recogida para comparar con el estadio pre-tratamiento.
- La respuesta patológica completa (pCR) se evalúa únicamente mediante estudio histológico y se define como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y ganglios linfáticos. El carcinoma in situ se considera pCR.
- La respuesta parcial (PR) se define como una disminución tanto en el T como en el N comparando con la clasificación clínica pre-tratamiento.
- La no respuesta (NR) se define como ausencia de cambios, tanto en el T como en el N comparando con la clasificación clínica pre-tratamiento.
- La T clínica (pre-tratamiento) se definirá por los hallazgos clínicos y por imagen, la ypT (post-tratamiento) se determinará por el tamaño histopatológico. La categoría de respuesta se anexará a la descripción del estadio y. Por ejemplo: YpTisypN0cM0CR; ypT1ypN0cM0PR; ypT2ypN1cM0NR.

Bibliografía.

1. Cancer AJCC Staging Manual, (6th editon) Green FL, Page DL, Fleming ID et al. American Joint Commitee on Cancer. Springer-Verlag, New York 2002. ISBN 0387952713.
2. Singletary, SE, Allred, C, Ashley, P, et al. Revision of the american joint commitee on cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-36.
3. Woodrad, WA, Strom EA, Tucker, SL,et al. Changes in the 2003 american joint committee on cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. J Clin Oncol 2003;21:3244-8.
4. Atlas TNM: Guía ilustrada de la clasificación TNM y pTNM de los tumores malignos. C. Wittekind. 1ª ed.- Buenos Aires: Journal, 2007. ISBN 0471743011.
5. AJCC Cancer Staging Manual, (7th edition). Edge SB,Byrd DR, Compton CC, et al. New York, Springer 2010.
6. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz and Ch. Wittekind. Wiley-Blackwell. 2010. ISBN 1444358960.

Capítulo 14

Factores Pronósticos y Predictivos.

A. Modolell Roig, C. Madroñal Lleyda, M. Izquierdo Sanz.

Los **Factores Pronósticos** nos informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad sin tratamiento. Reflejan la mayor o menor agresividad de la enfermedad. Los **Factores Predictivos** nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado. Son factores predictivos de respuesta. En la Tabla 14.I se muestra una clasificación de los factores pronósticos (FP) y predictivos en cáncer de mama.

Categoría 1.- FP convencionales de utilidad demostrada en clínica. Importancia pronóstica comprobada.	
Dependientes del tumor:	
Ganglios axilares	Invasión vascular y linfática
Tamaño tumoral	Receptores hormonales
Tipo histológico	Oncogén HER2
Grado histológico	Ki 67
Dependientes de la enferma:	
Edad	
Categoría 2.- FP reconocidos y bien estudiados clínica y biológicamente. Pendientes de validar su utilidad clínica.	
Índice de proliferación celular: Índice mitótico. Captación timidina. Fase S.	
p53	
Angiogénesis	
Activador/Inhibidor del Plasminógeno: uPA, PAI 1	
Categoría 3.- FP pendientes de validar.	
Células circulantes en sangre periférica.	
Micrometástasis medulares.	
Perfil genético	

Tabla 14.I. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama.

Categoría 1.- FP convencionales de utilidad demostrada en clínica. Importancia pronóstica comprobada. Dependientes del tumor.

Ganglios axilares.

La afectación o no de los ganglios axilares sigue siendo el principal FP del cáncer de mama (Tabla 14.II). Cerca del 70% de las enfermas con ganglios positivos recidivan a los 10 años, mientras que solo recidivan el 30% de las enfermas con ganglios negativos[1]. Es importante conocer el número de ganglios afectados, y distinguir la ausencia de afectación axilar de la afectación de 1 a 3, 4 a 9, y más de 10 ganglios linfáticos. Se recomienda que la linfadenectomía axilar incluya por lo menos 10 ganglios axilares. A partir del 2002 la AJCC incluyó el número de ganglios en la clasificación TNM. Así como el tratamiento quirúrgico conservador ha ido desplazando a la clásica mastectomía en la mayoría de pacientes, la linfadenectomía axilar ha sido desplazada por la detección y exéresis del ganglio centinela.

Tamaño tumoral.

La relación entre el tamaño y el pronóstico es prácticamente lineal. A mayor tamaño peor pronóstico y a menor tamaño mejor pronóstico. Debemos considerar el tamaño tumoral como el segundo factor clásico en importancia, como se demuestra en la Tabla 14.II. El riesgo de recidiva a los 20 años, en tumores inferiores a 1 cm en enfermas no tratadas, fue de 10 – 12%[2]. En los países desarrollados, las campañas de cribaje y diagnóstico precoz permiten detectar cada vez más enfermas de excelente pronóstico con tumores inferiores a 1 cm, axila negativa y receptores hormonales positivos.

Tamaño cm	N 0	N 1-3	N >4
< 0.5	0.8	4.7	41.0
0.5 - 0.9	1.7	6.0	45.8
1.0 - 1.9	4.2	13.4	32.8
2.0 - 2.9	7.7	16.6	36.6
3.0 - 3.9	13.8	21.0	43.1
4.0 - 4.9	15.4	30.2	47.4
> 5.0	17.8	27.0	54.5

SEER 22.616 m. Henson et al, Cancer 1991; 68: 2142-49.

Tabla 14.II. Relación entre el tamaño tumoral y la invasión ganglionar con la mortalidad (%) a los 5 años.

Tipo histológico.

El 80% de los cánceres de mama son del tipo ductal infiltrante (CDI). El tipo lobulillar infiltrante (CLI) se presenta en el 5 – 15 % de casos. Los CDI y CLI tienen pronósticos similares con una tendencia favorable para el CLI.

Grado histológico.

Aunque la determinación del grado histológico es subjetiva para cada patólogo, se ha constatado su utilidad en las escalas de Scarff-Bloom-Richardson (SBR)[3], Grado Nuclear de Fisher[4] y el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI)[5]. En la tabla 14.III se describen los índices de SBR y NPF en relación con el TNM y la mortalidad a los 5 y 15 años.

Scarf-Bloom-Richardson SBR

- Formación túbulos: 1 a 3
- Pleomorfismo nuclear y citoplasmático: 1 a 3
- Índice mitótico: 1 a 3
- Grado I: Entre 3 y 5
- Grado II: Entre 6 y 7
- Grado III: Entre 8 y 9

Bloom et al, Br J Cancer 1957; 11, 359-77.

Mortalidad (%) a los 5 años según TNM y grado histológico

TNM	GI	GII	GIII	GIV	Todos
N - <2cm	1	2	6	11	4
N - 2-5cm	3	9	16	14	12
N + <2cm	1	11	21	19	16
N + 2-5cm	15	21	35	37	30

SEER 22.616 m. Henson et al, Cancer 1991; 68: 2142-2149.

Índice Pronóstico Nottingham NPI

Consta de SBR modificado Elston y Ellis y tiene en cuenta el tamaño y los ganglios NPI = 0.2 x tamaño tumor (cm) + estadio ganglionar (1,2,3) + grado histológico (1,2,3):

- Estadio ganglionar: N0=1, N1-3=2, N>3=3
- Grado histológico: GI=1, GII=2, GIII=3

Galea et al, Breast Cancer ResTreat 1992; 22: 207-19.

NPI Validación 402 enf. 15 a.

Grupo	Índice	Sup.10 a
Favorable	< 3.4	88 %
Intermedio	3.5 a 5.4	77 %
Desfavorable	> 5.4	40 %

D´Eredita et al, Eur J Cancer 2001; 37: 591-96

Tabla 14.III. Descripción del grado histológico de SBR y Nottingham y su relación con la mortalidad a los 5 y 15 años.

Invasión vascular linfática.

La invasión vascular y linfática (IVL) por la neoplasia correlaciona con un mal pronóstico. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 7 años es de 67% con IVL y grado alto, frente al 92% sin IVL y grado bajo[6].

Receptores hormonales.

La expresión de RE+ y RPg+ se asocia a menor agresividad tumoral. La ausencia de expresión del RPg se asocia a función defectuosa del RE. La ausencia de expresión de RE y RPg se asocia a mayor riesgo de diseminación. En el consenso de Sant Gallen se considera que el tratamiento hormonal está indicado siempre que haya expresión de RE en el tumor, prescindiendo del RPg. Una expresión de RE superior al 50% se considera un indicador de alta hormono sensibilidad[7]. Los RE y RPg son considerados factores pronósticos y predictivos de respuesta a las diferentes manipulaciones hormonales, ya que los tumores RE- y RPg- no responden a la hormonoterapia, la expresión del RPg+ indica una función óptima del RE+ y los tumores con una elevada expresión de los RE+ y RPg+ son los que más se benefician del tratamiento hormonal. La presencia de RPg positivo con un RE negativo, es un contrasentido y es recomendable repetir la determinación de ambos receptores, para descartar una falsa positividad.

ONCOGEN HER2.

Está sobreexpresado en el 20% de los tumores de mama, asociándose a un peor pronóstico. Se considera positivo si se detecta una alta expresión IHQ (+++/+++ en más del 30%). Si la expresión es moderada (++/+++) debe comprobarse si está amplificado mediante técnicas de inmunofluorescencia (FISH superior a 2.2 +). La expresión de HER2 también puede determinarse por la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH), que tiene la ventaja de ser una tinción permanente en el tiempo y no temporal como el FISH[8]. El principal atributo del HER2 es predecir la respuesta biológica con anticuerpos monoclonales (Trastuzumab, Pertuzumab) y Lapatinib, combinados con la quimioterapia, tanto en la enfermedad avanzada como en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante[9]. Los tumores de mama que no expresan RE ni RPg y que tampoco expresan HER2 (RE-, RPg- y HER2-), se consideran “triple negativos” y son de peor pronóstico. El HER2 es un factor pronóstico y predictivo de respuesta. Parece que las enfermas con tumores que expresan el HER2 presentan baja respuesta a la quimioterapia CMF, mayor respuesta a las antraciclinas y cierta resistencia al tamoxifen. Queda pendiente de defi-

nir el valor predictivo de la topoisomerasa (TOPO IIa), ya que si la amplificación de la TOPO IIa solo se detecta en el grupo HER2 positivo, el número de enfermas candidatas a recibir antraciclinas en adyuvancia sería muy reducido.

- **Índice de proliferación celular.**
  Ki67: El anticuerpo policlonal Ki67 y el anticuerpo monoclonal MIB1 se unen y expresan en G1 tardía, S, M, y G2 del ciclo celular. Un valor alto de Ki67 se asocia a peor pronóstico y FP adversos (GH alto, N+, RH-). En la práctica clínica debemos considerar que la presencia de <10% (baja) ó >20% (alta) de células con positividad nuclear para el Ki67, nos separa los tumores con baja y alta actividad proliferativa[10]. Aparte de su valor pronóstico, recientes datos podrían indicar que tiene valor predictivo de respuesta hormonal, ya que la eficacia del tratamiento con Letrozol se incrementa en los grupos con tumores con alta expresión de ki67[11].

  Como novedad en el Consenso Sant Gallen 2011 se ha incluido la expresión cuantitativa del Ki67 para definir los subtipos biológicos del cáncer de mama[12,13].

Categoría 1.- FP convencionales de utilidad demostrada en clínica. Importancia pronóstica comprobada. Dependientes de la enferma.

- **Edad.**
  Las mujeres mayores postmenopaúsicas tienen mayores concentraciones de RE en el tumor y sus cánceres generalmente son bien diferenciados, con índices de proliferación bajos y mejor pronóstico.

  En las mujeres jóvenes de menos de 35 años los tumores acostumbran a tener factores patológicos adversos (grado histológico alto, invasión vásculo linfática, componente intraductal extenso asociado, etc.), tumores más grandes, invasión axilar, receptores hormonales negativos, índices de proliferación altos y elevada expresión de la p53. La edad inferior a 35 años representa un factor pronóstico adverso con mayor posibilidad de recidiva y muerte[14].

- **Raza.**
  En los Estados Unidos de Norte América, el pronóstico y la supervivencia son peores en las mujeres de raza negra, que acostumbran a presentar tumores más grandes, invasión axilar, receptores negativos y altos índices de proliferación. Parece que las mujeres de raza negra presentan el fenotipo triple negativo con más frecuencia y tienen peor pronóstico, aunque deben considerarse factores socio-culturales y económicos en mujeres afro-americanas, que las llevaría a consultar en fases más avanzadas[15].

Categoría 2.- FP reconocidos y bien estudiados clínica y biológicamente. Pendientes de validar su utilidad clínica.

- **Proteína p53.**
  El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13 y tiene un rol esencial en la regulación del ciclo celular, especialmente en el paso de G0 en reposo a G1 en proliferación activa. La proteína p53 actúa como un freno para el crecimiento celular de las células que han sufrido un daño en el DNA ("guardián del genoma"). Cerca de un tercio de los cánceres de mama presentan mutaciones del gen p53. Si no puede reparar el daño la proteína p53 iniciará el proceso de "suicidio celular" o apoptosis. La proteína p53 se puede determinar por IHQ. Una expresión elevada de p53 se asocia a peor pronóstico en tumores de mama sin afectación axilar que no han recibido tratamiento adyuvante[16].

- **Angiogénesis.**
  Una mayor neovascularización y densidad vascular conlleva un peor pronóstico. La neoangiogénesis está regulada por el factor del endotelio vascular (VEGF-A), cuya presencia se asocia a un peor pronóstico[17]. A parte del posible interés pronóstico de la angiogénesis, la reciente incorporación de fármacos antiangiogénicos le puede conferir un valor predictivo importante, aunque los tratamientos antiangiogénicos están en investigación en adyuvancia y no se recomienda efectuarlos fuera de ensayos clínicos.

- **Activador/inhibidor del plasminógeno: uPA, PAI1.**
  Tanto el activador del plasminógeno (uPA) como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) son proteínas con actividad serin-proteasa, capaces de facilitar el crecimiento y la migración celular. Este fenómeno puede ser inhibido por las moléculas PAI1 y PAI2, ambas inhibidoras de la serin-proteasa. Un nivel alto de uPA y/o PAI1 se asocia a un peor pronóstico. Aunque es un FP bien establecido en estudios prospectivos, su determinación precisa la técnica ELISA de difícil estandarización, no asequible a la mayoría de laboratorios y es una técnica cara[18].

Categoría 3.- FP pendientes de validar.

- **Células circulantes en sangre periférica (CTC).**
  Mediante técnicas con PCR pueden detectarse células tumorales circulantes y células endoteliales en la sangre periférica. Se ha establecido una relación entre la presencia de células tumorales circulantes y pronóstico adverso[19]. Las nuevas tecnologías permiten la evaluación del fenotipo de las CTC que puede diferir del fenotipo del tumor primario. Podemos detectar expresión de HER2 en las CTC que justifique un tratamiento con trastuzumab, en un tumor primario que no expresa el HER2[20]. Este FP no esta aun validado por la dificultad en estandarizar la técnica.
- **Micrometástasis en médula ósea.**
  Mediante tinciones histológicas convencionales se detectan menos del 10% de micrometástasis medulares, porcentaje que se eleva del 25 – 48% por IHQ. En un metanálisis con 4703 pacientes de 9 estudios, de los que el 30,6% presentaban invasión medular, las pacientes con micrometástasis medulares tienen tendencia a tener tumores más grandes, grado histológico más alto, invasión axilar más frecuente y receptores estrogénicos negativos[21].

Conclusiones.

1. Los **factores pronósticos** clínico-patológicos clásicos siguen vigentes y son imprescindibles para establecer un pronóstico y un tratamiento adyuvante adecuado[22]. Es útil consultar el programa www.adjuvantonline.com.
2. Los **factores predictivos** validados son los receptores hormonales y el HER2. La topoisomerasa IIa está pendiente de validación clínica.
3. En la práctica clínica diaria, los factores pronósticos y predictivos utilizados son los **anatomopatológicos** convencionales (tipo histológico, tamaño del tumor, grado histológico, afectación axilar, invasión vascular linfática y perineural, etc.), y los **inmunohistoquímicos** (RE, RPg, HER2, p53 y ki 67).
4. Nuevos marcadores biológicos como: ciclinas, PAI-1, células circulantes periféricas, micrometástasis medulares, entre muchos otros, podrán ayudarnos en un próximo futuro.
5. La nueva clasificación molecular y los tests genéticos, pueden permitir una mejor estratificación pronóstica y predictiva[23-25] (Fig. 14.1).
6. Los estudios publicados con los tests genéticos han sido retrospectivos. Son muy importantes los estudios prospectivos TAYLOR y MINDACT para validar su utilidad predictiva.
7. Será preciso efectuar estudios prospectivos para valorar la utilidad de los tests genéticos en las enfermas con afectación axilar.
8. La cantidad de parámetros diagnósticos y terapéuticos que inciden en el cáncer de mama, pone de relieve la necesidad de que cada mujer afecta de un cáncer de mama sea evaluada por un Comité de Tumores o Unidad de Patología Mamaria Interdisciplinaria.
9. Puede afirmarse que la era de la medicina personalizada ya ha empezado. Progresivamente estaremos en condiciones de ofrecer, a cada enferma, una estrategia terapéutica integrada e individualizada (tailored therapy) a la singular e irrepetible situación clínica y biológica de cada paciente.

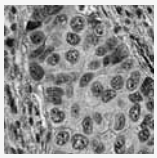
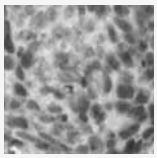
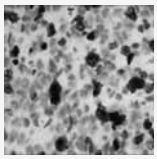
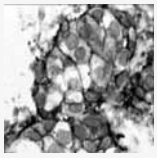
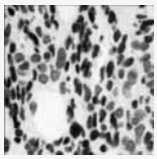
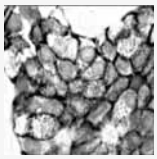
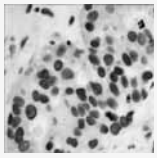
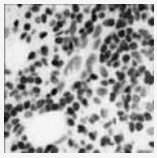
‣ LUMINAL A : RE +++, RPg +++, HER2 -		
ER+++		Alta expresión genes RE. Baja expresión genes proliferación. Bajo grado. Alta tasa respuesta a hormonoterapia. Escaso beneficio quimioterapia. Subgrupo de mayor pronóstico.
HER2-		
‣ LUMINAL B, HER - : RE + RPg +/-, HER2 -		
ER+		Moderada/baja expresión de genes RE. Mayor expresión genes de proliferación. Ki67 alto. Beneficio de la QT + HT. Riesgo medio.
HER2-		
Ki67+		
‣ LUMINAL B, HER + : RE + RPg +/-, HER2 +		
ER+		Moderada expresión de genes RE. Mayor expresión genes de HER2. Cualquier nivel Ki67. Beneficio de la QT, HT, anti HER2. Riesgo medio/alto.
HER2+		
‣ HER2 + : HER2 +++, RE -		
ER-		Alta expresión de genes relacionados con la amplificación de HER2. Receptores hormonales negativos. Mal pronóstico. Alta tasa de respuestas a QT con antraciclinas y taxanos. Tratamiento anti HER2.
HER2+++		
‣ BASAL-LIKE - Triple negativo : RE -, RPg -, HER2 -		
ER-		EGFR + CK 5/6 Expresión genes proliferación. Mutaciones P53. Relacionado con BRCA1. Grado alto. Mal pronóstico. Quimiosensibles.
HER2-		
PgR-		

Figura 14.1. Características y patrones de expresión génica de los subtipos de cáncer de mama, en base a la clasificación molecular.

Bibliografía.

1. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependent of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998;52:227-37.
2. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary nodes. J Natl Cancer Inst 2001;93:112-20.
3. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. Br J Cancer 1957;11:359-77.
4. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. Pathol Annu 1980;15:239-51.
5. D´Eredita G, Giardina C, Martellotta M, et al. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long term follow-up that were treated in a single institution. Eur J Cancer 2001;37:591-6.
6. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). Cancer 1995;76:2266-74.
7. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber, RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 2009;20:1319-29.
8. Wolf A, Hammond M, Schwartz J, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:118-45.
9. Perez E, Romond E, Suman V, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:abstract512.
10. Marco V. Factores pronósticos en cáncer de mama. Parte II. Factores inmunohistoquímicos. Rev Senologia Patol Mam 2008:21:198-203.
11. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan M, et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed ki-67 Labeling Index in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: Results From Breast International Group Trial 1-98 Comparing Adjuvant Tamoxifen With Letrozol. J Clin Oncol 2008;26:5569-75.
12. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology, 2011;22:1736-47.
13. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status and prognosisof patients with Luminal B breast cáncer. J Nat Cancer Inst 2009;101:736-50.
14. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathological features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cáncer. J Clin Oncol 1994;12 888-94.
15. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, et al. Tumor biologic factors and breast cáncer prognosis among white, Hispanic and black women in United States. J Natl Cancer Inst 1994;86:705-12.
16. Elledge RM, Allred DC. Prognostic and predictive value of p53 and p21 in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998;52:79-89.
17. Bertolini F, Mancuso P, Curigliano G, et al. The (last?) word about biomarkers for angiogenesis. Breast 2009;18(Suppl 1):S6 (Abstr S15).
18. Chang J, Hilsenbeck S. Prognostic and predictive markers. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne K (Eds). Disease of the Breast. Lippincott Williams and Wilkins. Filadelfia 2004:675-96.
19. Zach O, Kasparu H, Wagner H, et al. Prognostic value of tumor cell detection in peripheral blood of breast cancer patients. Acta Med Austriaca 2002:32-4.
20. Cristofanilli M. The biological information obtainable from circulating tumor cells. Breast 2009;18 (Suppl 1) S6 (Abstract S13).
21. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. N Eng J Med 2005;353:793-802.
22. Checa T, Ardiaca MC, Isern J, et al. De la anatomía patológica convencional a la nueva clasificación molecular del cáncer de mama. Rev Senol Patol Mam 2008;21:162-9.
23. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007,25:5287-312.
24. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S et al. Meta analysis of gene expression profiles in breast cáncer: toward a unified understanding of breast cáncer subtyping and prognosis signatures. Breast Cancer Res 2008;10:R65.
25. Perou C, Sorlie T, Eisen M, et al. Molecular portraits of human tumors. Nature 2000;406:747-52.

Capítulo 15

Implicaciones Terapéuticas de la Nueva Clasificación Molecular del Cáncer De Mama.

T. Checa Ruiz, J. Palacios Calvo, J. Mª Yglesias Cornet.

En los últimos años hemos constatado como la anatomía patológica convencional del cáncer de mama se ha visto complementada con las técnicas de la inmunohistoquímica (IHQ), inmunofluorescencia, biología molecular y citometría de flujo, logrando mejorar la obtención de información en cuanto a factores pronósticos y predictivos de una enfermedad tan compleja y heterogénea como el cáncer de mama, actualmente considerado como un conjunto de distintas enfermedades. Así mismo, gracias al desarrollo de la proteómica y los perfiles de expresión genética, se pueden estudiar miles de genes simultáneamente que pueden orientar el pronostico clínico con mas precisión[1].

La biología molecular nos permite comprender mejor la biología tumoral del cáncer de mama y su heterogeneidad, planteando una reclasificación molecular. En el año 2000 Charles Perou y cols. publicaron en Nature los resultados del estudio de microarrays de DNA complementario (cDNA microarrays), de 65 muestras quirúrgicas de tejido mamario procedentes de 36 carcinomas ductales infiltrantes, 2 carcinomas lobulillares, 1 carcinoma ductal in situ, 1 fibroadenoma y 3 muestras de mama normal, observando que los tumores se podían clasificar en subtipos, atendiendo a sus patrones de expresión genética. Los tumores se dividieron en 2 grupos principales, los que expresaban genes relacionados con receptores hormonales y los que no los expresaban. Se identificaron cinco subtipos llamados luminal A, luminal B, basal like, HER2 positivo y normal like[2].

El acino mamario, considerado como unidad fisiomorfológica normal del componente epitelial mamario, está constituido por al menos tres tipos de células: luminales (glandulares secretoras), basales (mioepiteliales) y células matriz (stem cels). Estos tres tipos celulares expresan distintos fenotipos, que pueden ser distinguidos por IHQ mediante anticuerpos contra citoqueratina[3].

Posteriores estudios evidenciaron que cada tipo molecular descrito por Perou, tenía una evolución clínica diferente, desde el luminal A de mejor pronóstico hasta el basal (identificado como “triple negativo”) más agresivo y con elevadas tasas de recurrencia[4-7].

Esta nueva clasificación molecular presenta las limitaciones de la dificultad en su metodología, al estar basada en técnicas complejas como cDNA microarrays o RT-PCR. Se ha intentado su reproductibilidad a través de métodos menos costosos y accesibles como la identificación de los diferentes subtipos mediante la expresión IHQ de citoqueratinas En la reunión de Sant Gallen 2011 se aceptó la clasificación “molecular” basada en las características IHQ (RH, HER2, Ki 67), no aceptando por el momento en la práctica clínica habitual la determinación de citoqueratinas[8].

- **Tipo Luminal.**

  Constituye alrededor de un 75-80% de los carcinomas de mama. Se caracteriza por la alta expresión de genes asociados a las células epiteliales luminales. Engloba el grupo de tumores que expresan receptores de estrógeno.

  El tipo luminal se diferencia en dos subtipos de distinto pronóstico y evolución:

  - Subtipo Luminal A.

    RE (+), RPg (+), HER2 (-), Ki 67 bajo[9]. Sant Gallen lo definió con expresión cuantitativa de Ki 67 <14%. GH bajo. Se caracteriza por su mejor pronóstico, con alta tasa de respuesta a la hormonoterapia y escaso o nulo beneficio de la quimioterapia[10], aspecto que está siendo valorado en los estudios TAYLOR[11] y MINDACT[12].

  - Subtipo Luminal B.

    RE (+), RPg (+/-), HER2 (+/-), Ki67 >14%. Presenta una expresión moderada baja de receptores estrogénicos y mayor expresión de genes de proliferación. Se beneficia de la quimioterapia y la hormonoterapia.

    Este subtipo se divide en Luminal B HER+ y Luminal B HER2. Cuando no se dispone de la técnica IHQ para cuantificar el Ki67, se puede emplear otros métodos alternativos para valorar la proliferación, como el Grado Histológico (GH), que nos puede ayudar a distinguir entre un Luminal A y un Luminal B HER2 negativo[8].

- **Tipo Basal-like.**

  RE (-), RPg (-), HER2 (-). Es un grupo muy heterogéneo que está siendo estudiado ampliamente. Se asocia con la expresión de genes característicos de las células mioepiteliales basales del acino mamario. Se caracteriza por su negatividad a los receptores hormonales de estrógenos y progesterona y la ausencia de expresión de HER2. Por IHQ presenta expresión de las citoqueratinas 5/6. Se asocia con la expresión de EGFR,

con una alta tasa de proliferación y mal pronóstico clínico y es el tipo más común en pacientes con cáncer hereditario debido a mutaciones del gen BRCA 1[13-18].

Presentan lo que denominamos paradoja del triple negativo, pues aunque responden al tratamiento quimioterápico, la duración de esta respuesta es corta[15]. Presentan más sensibilidad a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos. Este subtipo presenta un reto para el estudio de nuevos fármacos como los inhibidores de PARP1 y de las vías de señalización del EGFR.

El tipo basal-like es habitualmente considerado como un fenotipo **"triple negativo"**, siendo esta la nomenclatura más utilizada. A este heterogéneo grupo pertenecen tumores con características tan diferentes como el carcinoma medular y el carcinoma metaplásico. Aunque no existe una definición IHQ clara, debemos de diferenciar que todos los subtipos triple negativo, no expresan marcadores basales y no pertenecen al grupo de subtipo basal intrínseco[15-17]. Los triple negativos incluyen los tumores llamados "claudin low" con baja expresión de moléculas de adhesión, propiedades similares a los tumores derivados de las stem cells y características epiteliales - mesenquimales[18].

- **Tipo HER2 (+).**
  RE (-), HER2 (+). Se caracteriza por tener receptores de estrógenos negativos y alta expresión de genes relacionados con la amplificación de HER2.
  Se asocian a un peor pronóstico que los subtipos luminales A y B y son tributarios de un tratamiento diana específico anti HER2 con trastuzumab (Herceptin) y pertuzumab, y también con inhibidores de la tirosin-Kinasa como lapatinib (Tyverb).
  Tienen una alta tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia que incluyan antraciclinas y/o taxanos. Esta distinción entre los patrones de expresión génica de los cánceres de mama, nos permite distinguir subclases tumorales con evoluciones clínicas diferentes. Los mejores pronósticos están reservados para los grupos luminal A y B y los peores para los grupos HER2 positivo y basal, siendo los luminales A los de mejor pronóstico y los basales los de evolución más agresiva.

- **Tipo Normal like.**
  Los tumores incluidos en este grupo sobreexpresaban genes propios de las células mioepiteliales de la mama normal y de las células adiposas, con disminución de la expresión de genes característicos de las células luminales .Este subtipo carece de correlación clínica, por lo que no se acostumbra a usar en la práctica diaria.

En el Consenso de Sant Gallen 2011 se adoptó un nuevo enfoque para la clasificación molecular con fines terapéuticos, basado en el reconocimiento de los subtipos histológicos. En la práctica clínica estos subtipos pueden ser reconocidos por criterios IHQ convencionales. En la Tabla 15.I se describen los subtipos intrínsecos de cáncer de mama y en la Taba 15.II se precisan las recomendaciones de tratamiento sistémico según los subtipos.

Subtipo	Definición Clínico-patológica		Notas
Luminal A	RE+ y/o RP+ HER2- Ki 67 bajo (< 14 %)		Es importante el control de calidad Ki 67.
Luminal B	Luminal B HER2-	RE+ y/o RP+ HER2- Ki67 Alto (> 14%)	Si no se dispone de Ki 67 el GH dIferencia los Luminales A y B.
	Luminal B HER2+	RE+ y/o RP+ HER2+ cualquier Ki 67	La hormonoterapia y el tratamiento anti HER2 pueden estar indicados.
Basal	Triple Negativo (ductal)	RE- RP- HER2-	La tinción con citoqueratinas no se considera reproducible para uso general. Tipos histológicos como: medular y adenoide quístico presentan bajo riesgo metastásico.
HER2	HER2+ RE- RP-		

Tabla 15.I. Definición de subtipos de cáncer de mama. Consenso St Gallen 2011.

Subtipo	Tratamiento		Notas
Luminal A	Hormonoterapia únicamente.		Solo QMT si riesgo alto.
Luminal B	Luminal B HER2-	Hormonoterapia + QMT.	El tipo de QMT depende del nivel de RH y preferencias del paciente.
	Luminal B HER2+	QMT + anti HER2 + hormonoterapia	No datos para omitir QMT.
HER2 + (no luminales)	QMT + anti HER2		Muy bajo riesgo (pT1a pNO) pueden no recibir tratamiento sistémico.
Triple negativo (ductal)	QMT		
Subtipos histológicos especiales	Hormonosensibles	Hormonoterapia	Carcinomas medulares y adenoquísticos, pNO, pueden no requerir tratamiento adyuvante quimioterápico.
	Hormonoresistentes	QMT	

Tabla 15.II. Recomendaciones de tratamiento sistémico por subtipos. Consenso St Gallen 2011.

Bibliografía.

1. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Molecular classification of breast cáncer: Limitations and potential. The Oncologist. 2006:868-77.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406:747-52.
3. Nielsent, Hsu F, Jensen K el al. Inmunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin. Cancer Res. 2004;10:5367-74.
4. Van't Ver L, Dal H, Van der Vijver M. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cáncer. Nature. 2002:415:530-6.
5. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:8418-23.
6. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:10393-98.
7. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics. 2006;7:96.
8. Goldhirsch A, W. C. Wood, A. Coates, et al. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology, 2011;22:1736-47.
9. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki 67 index, HER2 status and prognosis of patients with Luminal B breast cáncer. J Nat Cancer Inst 2009;101:736-50.
10. Loi S, Piccart M, Sotiriou C. The use of gene-expression profiling to better understand the heterogeneity of estrogen receptor positive breast cancers and tamoxifen response. Crit Rev Oncol Hematol 2006;61:187-94.
11. National Cancer Institute. The TAILORx Breast Cancer Trial. Acceso en www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx. Diciembre 2007.
12. Breast International Group. TRANSBIG.MINDACT. Acceso en www.breastinternationalgroup.org/tRANSBIG/MINDACT. Diciembre 2007.
13. Rouzier R, Perou C, Fraser W. Breast Cancer molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemoterapy. Human Cancer Biology. 2005;11:5678-85.
14. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res. 2007;13:2329-34.
15. Martinez de Dueñas E. Chirivella I, Magro A, et al. Cancer de mama basal. Rev S enologia Patol Mam. 2008;21:117-25.
16. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res. 2008;14:1368-76.
17. Hergueta-Redondo M, Palacios J, Cano A, et al. "New" molecular taxonomy in breast cancer. Clin Transl Oncol. 2008:777-85.
18. Foulkes W, Smith I, Reis-Filho J. Triple negative breast cancer.N. Engl J Med. 2010;363:201938-47.

Capítulo 16

Firmas Genéticas en Cáncer de Mama.

J. Isern Verdum, T. Checa Ruiz.

Las pacientes que se benefician de un tratamiento adyuvante con quimioterapia, radioterapia o tratamiento hormonal se identifican mediante unos criterios como: edad, tamaño tumoral, estado ganglios linfáticos, grado, tipo histológico y estado de los receptores; pero estos criterios son imperfectos. Pacientes que precisan ser tratados, no lo son, y otras pacientes son tratadas innecesariamente. Es necesario mejorar la evaluación pronóstica[1-3].

Los progresos en las técnicas genéticas han permitido que el diagnóstico del cáncer de mama también pueda participar en la nueva era genómica. De estos nuevos avances debemos destacar los **ADN microarray** (gene chip o ADN chip), técnica basada en una plataforma que consta de una colección de pozuelos microscópicos de ADN ("features"), que normalmente representan un gen o transcriptor, ordenados y fijados en una base sólida mediante enlaces covalentes o directamente sintetizados en dicha base. Estas medidas cuantitativas o cualitativas se realizan mediante hibridaciones de naturaleza ADN-ADN, o ADN-ARN en condiciones muy restrictivas y basadas en su detección por fluorescencia. Estos microarrays nos permiten definir un perfil de expresión genética, que puede medir desde unos cuantos genes hasta miles de ellos de forma simultánea. De forma resumida, la expresión genética es la determinación del ARN mensajero en una célula y así estudiar de una manera indirecta una vía proteica. Otro método utilizado para la determinación del perfil genómico es la reacción en cadena de la polimerasa, conocida como **PCR** por sus siglas en inglés **(Polymerase Chain Reaction).** Es una técnica de biología molecular cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original, o molde. Esta técnica sirve para amplificar un fragmento de ADN; su utilidad es que tras la amplificación, resulta mucho más fácil identificar el gen problema.

El diagnóstico de genes presentes en el genoma tumoral es un proceso largo y complicado que puede acortarse significativamente gracias a la PCR. Cada uno de los genes prueba se pueden amplificar mediante sus correspondientes "primers" y posteriormente secuenciar para detectar la existencia de mutaciones.

No debemos olvidar que con estos métodos estudiamos la vía proteica de forma indirecta y únicamente desde el punto de vista cuantitativo no funcional, lo que representa una limitación de los tests genéticos basados en microarrays y PCR.

La cuantificación de ciertos genes y la aplicación de unos coeficientes de ponderación según el impacto en su valor predictivo, ha sido crucial para obtener los llamados test genéticos predictivos. Su desarrollo consta de tres fases. En la fase I se valora el descubrimiento y optimización del test. En la fase II se efectúa una validación independiente y la determinación de su precisión. En la fase III se comprueba su utilidad clínica.

MammaPrint®.

Netherlands Cancer Institute ha desarrollado un test, MammaPrint®, basado en una serie retrospectiva de 78 pacientes con ganglios negativos, estadio I y II con un tamaño menor de 5 centímetros. Cuando se comparó con el programa Adjuvant Online el 29% de las pacientes tenían resultados discordantes. Los tumores con un bajo riesgo clínico y un alto riesgo genético tenían una supervivencia a 10 años del 69%, mientras que tumores con bajo riesgo clínico y bajo riesgo genético era del 89%.

Van de Vijver et al identificaron 70 genes (MammaPrint®) que permitían clasificar los tumores en buen y mal pronóstico. El pronóstico no dependía del estado de los ganglios. El 97% de los tumores de buen pronóstico eran positivos al receptor de estrógeno. El MammaPrint® se determina en tejido en fresco y congelado[4], actualmente también disponible en tejido parafinado.

El estudio de Van de Vijver (MammaPrint®) demuestra que cuando la firma genética es de mal pronóstico se asocia a un mayor riesgo de metástasis a distancia. La probabilidad de permanecer libre de metástasis a distancia a 10 años fue del 85'2% en el grupo de buen pronóstico y del 50'6% en el grupo de mal pronóstico. La supervivencia global a 10 años fue del 94'5% en el grupo de buen pronóstico y 54'6% en el grupo de mal pronóstico[5].

Cuando se comparó el MammaPrint® versus los criterios de Sant Gallen y versus los criterios del NIH en pacientes con ganglios negativos, los pacientes se clasificaron de bajo riesgo en el 40% de los casos con MammaPrint®, en el 15% con los criterios de Sant Gallen y en el 7% con los criterios del NIH. Las pacientes de bajo riesgo por la firma genética tenían una mayor supervivencia libre de metástasis que las clasificadas por los criterios de Sant Gallen y del NIH; y las pacientes de alto riesgo por firma genética tenían una mayor tasa de metástasis[5]. En el estudio MINDACT, cuando MammaPrint® resultaba de bajo riesgo y la valoración según criterios pronósticos tradicionales era de alto riesgo clínico, y no se administró tratamiento adyuvante con quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 92%[6]. El estudio MINDACT se cerró 07/2011 estando pendiente de resultados analíticos. En ECCO 16 (Estocolmo 2011) se presentaron los descriptivos: 11300 pacientes, 7491 test realizados de los cuales fueron válidos 6527, reclutados a partir de 104 centros de 9 países europeos. Características basales de las pacientes: 33 % pacientes < 50 años, 80 % ganglios negativos, 70 % ganglio centinela, 83 % tratamiento conservador, 72 % T≤2 cm, 88 % RH + y 11 % HER2 +. Un 10 % fueron clasificadas como riesgo genómico alto y clínico bajo, y un 20 % fueron clasificadas como riego genómico bajo y clínico alto Todas ellas fueron randomizadas a recibir quimioterapia versus tratamiento hormonal.

El MammaPrint® está actualmente comercializado en una **plataforma genética llamada Symphony®**, que incluye cuatro firmas genéticas: MammaPrint®, BluePrint® identifica los subtipos moleculares ayudando a seleccionar los mejores tratamientos estudiando 80 genes, TargetPrint® mediante RNAm confirma el estado de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2, estudiando 56 genes y TheraPrint® que estudia 56 genes relacionados con la respuesta al tratamiento en enfermedad metastásica. Dicha plataforma excluye los casos indeterminados o grado 2. Compara los genes de pacientes a 5 años libres de enfermedad versus recurrencia, analizando los 25.000 genes del genoma.

Oncotype DX®.

Producido por Genomic Health Inc, Redwood, y desarrollado por Paik y cols[7], fue el primer test validado clínicamente.

Se basa en la detección de 21 genes de 250 estudiados en 447 pacientes procedentes de estudios aleatorizados de largo seguimiento, correspondientes a pacientes tratadas por cáncer de mama estadios I y II, ganglios negativos y receptores estrogénicos positivos, candidatas a ser tratadas con tamoxifeno. El estudio se realizó en el ARN extraído de los bloques de las piezas tumorales fijados en parafina o formol. Se utilizaron 16 genes relacionados con la recidiva tumoral, entre los que se detectaron genes de proliferación, genes de invasión, genes de familia HER2, genes estrogénicos y otros 5 genes de referencia. Los niveles de expresión fueron medidos por un algoritmo cuantitativo dando un resultado entre 0 a 100 que se denomina **"recurrence score" (RS)**. El RS permite estratificar a las pacientes en tres niveles de riesgo de recidiva: riesgo bajo (RS < 18), riesgo medio (RS18-30) y riesgo alto (RS ≥ 30). Cuatro estudios[8-11] han permitido validar el test.

En pacientes con un RS elevado (de alto riesgo) el uso de la quimioterapia mostraba un impacto estadísticamente significativo tanto en el control local como en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Este beneficio de la quimioterapia era muy bajo o nulo en las pacientes que presentaban un RS de bajo riego. El grupo de riesgo intermedio no obtenía un gran beneficio con la quimioterapia adyuvante, pero la dificultad en la estimación del efecto no excluía un posible beneficio clínico. Las pacientes clasificadas en riesgo bajo, medio y alto, presentaron unas tasas de recurrencias a distancia a 10 años de 6'8%, 14'3% y 30'5% respectivamente, independientemente de la edad y del tamaño tumoral. También predice la supervivencia global. Se ha validado para valorar la probabilidad de recurrencia a distancia en pacientes con cáncer de mama, con ganglios negativos y receptores hormonales positivos en tratamiento con tamoxifeno[8].

Oncotype Dx® DCIS.

Es una firma genética[9] que utiliza 12 genes de la plataforma de 21 genes, que permite valorar el riego de recurrencia utilizando un nuevo score (DCIS score: bajo riego < 39, riego intermedio 39-54, alto riesgo > 55). Los que tienen un score bajo tienen una probabilidad del 12% de recurrencia local, y un 5% de desarrollar un nuevo cáncer invasivo, identificando así a las pacientes no candidatas a radioterapia, aproximadamente 1 de cada 5.

PAM 50®.

La firma genética **PAM (Prediction Análisis of Microarray) 50®**[10,11], es una plataforma genética de 50 genes que clasifica el tumor en: Luminal A, Luminal B, Basal, HER2 y Normal like. Las paciente clasificadas con tumores Luminal A y pN negativos no son candidatas a recibir quimioterapia. Discrimina las pacientes que se benefician de la quimioterapia con taxanos. El grupo de riesgo intermedio es un 25% menor que con Oncotype DX®. El estudio TRANSATAC que compara Oncotype DX® versus PAM50® da como resultado la superioridad del PAM50®. Con los perfiles genéticos MammaPrint® y Oncotype DX® hay que enviar las muestras a un laboratorio central para su proceso, con PAM50® cada hospital puede realizar la determinación. Se practica en cáncer de mama RE+ y RE-, mientras que la firma Oncotype DX® se realiza en tumores RE+. Aunque utilizan genes distintos coinciden en la determinación del riesgo en cáncer de mama RE+.

Rotterdam Signature Test.

Está basado en la investigación de la expresión genética y fue inicialmente desarrollado por el Erasmus MC/Daniel den Hoed Cancer Center de Rotterdam[12,13]. Consiste en un microarray de 76 genes de los que ninguno se solapa con los test Oncotype DX® ni con el MammaPrint®.

El perfil del test Rotterdam Signature ha sido específicamente estudiado en pacientes afectas de cáncer de mama ganglios negativos sin tener en cuenta ningún otro factor, a diferencia de los test anteriores. La preparación de la muestra es parecida al MammaPrint® precisando tejido fresco y no permite su realización en core biopsias. El desarrollo se realizó a partir de un estudio de 286 pacientes que se clasificaron según la presencia cuantificada de receptores hormonales. Un total de 209 pacientes fueron receptores positivos RE(+) y 77 pacientes receptores negativos RE(-).

El objetivo del estudio fue la predicción de metástasis a 5 años. Se identificaron 60 genes predictivos para los RE (+) y 16 genes para los RH (-). La validación del test se realizó en 171 casos ganglios negativos e independientes de otras variables, dando un valor predictivo de 5.55 ($p<.0001$).

Theros® (Avaria H/I Test).

Breast Cancer Gene Expression Ratio (Biotheranostics Inc San Diego, CA). Es un test cuantitativo basado en la técnica de RT-PCR y en la ratio de los dos genes HOXB13 y IL17R (H/I)[14,15]. Los genes fueron descubiertos utilizando técnicas de tests de oligonucleótidos en material fresco y posteriormente validados con técnicas de RT-PCR en el mismo material, es decir en muestras de tejido tumoral. La ratio H/I puede predecir una recaída/metástasis en pacientes RH (+) tratadas con tamoxifeno. Dos estudios han demostrado que el hecho de ser clasificadas como de bajo riesgo o alto riesgo en la expresión de ambos genes, da como resultado un 17 % o un 25% de recurrencia a 10 años respectivamente.

No hay ningún estudio para evaluar en poblaciones retrospectivas la posibilidad de predecir el beneficio de los tratamientos de quimioterapia en comparación con los criterios convencionales.

MapQuant Dx® Genomic.

MapQuant Dx® Genomic de Ipsogen determina el grado basándose en el índice de grado genómico (GGI), que mide directamente la expresión de los 97 genes que mejor caracterizan a los tumores de grado alto vs bajo grado. GGI fue descubierto por los investigadores en el Instituto Jules Bordet (Bruselas, Bélgica) y ISREC (Lausanne, Suiza). Una cuestión fundamental clínica es como tratar el 50% de los tumores de mama diagnosticadas hoy en día como grado intermedio. El MapQuant Dx® puede resolver la clasificación de un 80 % de los casos diagnosticados como “grado 2” en tumores “grado 1” o “grado 3”. Técnica que potencialmente nos puede permitir ahorrar tratamientos no indicados de quimioterapia adyuvante en muchas pacientes al año[16].

En la Tabla 16.I. se describen las características de los distintos tests genéticos comercializados.

Test Genéticos comercializados	MammaPrint®	Oncotype DX®	PAM 50®	Avaria H/I test®	MapQuant Dx®
Laboratorio	Agendia	Genomic Health	Arup Laboratories	Biotheranostics	Ipsogen
Tipo de ensayo	70 genes	21 genes	50 genes	Ratio de 2 genes HOXB13/ILI7R	Grado Genético
Tejido	Fresco o congelado	Fijado formol, con parafina	Fijado formol, con parafina	Fijado formol, con parafina	Fresco o congelado
Técnica	DNA microarrays	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	DNA Microarrays
Indicación	Ayudar en el pronóstico, pacientes < 61 años, estadio I-II, ganglios negativos, tamaño < 5 cm.	Predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con RE positivos, ganglios negativos, tratados con tamoxifeno, para identificar pacientes de bajo riesgo de recurrencia que pueden no necesitar quimioterapia adyuvante.	Clasifica a las pacientes N+ y N- en bajo y alto riesgo de recidiva. La ventaja es que discrimina a las paciente de alto riesgo en Luminal B, Her2 y basal-like las cuales el enfoque sistémico y respuesta es diferente.	Clasificar los pacientes RE positivo en bajo y alto riesgo de recurrencia. Predecir buena y mala respuesta a la hormonoterapia.	En tumores invasivos, RE+, grado II, reclasificarlos en grado I y en grado III.
Evidencia	III	II	II	III	III
FDA	Si	No	No	No	No
Disponible	Europa y USA	Europa y USA	USA	USA	Europa

Tabla 16.I. Tests Genéticos Comercializados[21].

Estudios sobre la utilidad clínica de los tests genéticos.

Muchas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama sin invasión axilar y con receptores hormonales positivos, son sobretratadas con quimioterapia, pudiendo haber sido tratadas exclusivamente con tratamiento hormonal.

En la actualidad se están desarrollando dos estudios prospectivos de utilidad clínica: el TAILOR para el Oncotype DX® en USA[17] y el MINDACT para el MammaPrint® en Europa[18].

El primer estudio que evalúa la integración de los tests genéticos en la práctica clínica, en vistas a tomar una decisión terapéutica individualizada para cada paciente, es el estudio **TAILOR (Trial Assigning Individualized Options for Treatment)**. Este estudio incluye pacientes con axila negativa, receptores estrogénicos positivos y HER2 negativo, que recibirían quimioterapia según las recomendaciones de las guías clínicas, posteriormente se modificó para incluir pacientes con 1-3 ganglios positivos.

Las mujeres incluidas son estratificadas según la valoración del riesgo de recidiva o "recurrence score" (RS) del Oncotype DX®:

- **RS inferior a 11:**
  Reciben tratamiento hormonal exclusivamente.
- **RS entre 11 y 25:**
  Son aleatorizadas a recibir quimioterapia más hormonoterapia (rama control) o bien hormonoterapia exclusiva (rama experimental.
- **RS superior a 25:**
  Reciben quimioterapia y hormonoterapia.

El segundo estudio promovido por el Breast International Group (BIG) con el título **MINDACT (Microarray in Node-Negative & 1-3 positive nodes, May Avoid Chemotherapy)**, va destinado a validar la firma de 70 genes MammaPrint® y demostrar la superioridad del perfil genético molecular sobre los criterios clínicos y patológicos utilizados habitualmente para indicar, o desaconsejar, un tratamiento quimioterápico en pacientes de buen pronóstico, sin invasión ganglionar axilar y con receptores de estrógenos positivos. Los objetivos primarios del estudio MINDACT son:

1. Demostrar la superioridad de la firma genética sobre los factores pronósticos convencionales clínicos y patológicos, habitualmente utilizados para asignar las categorías de riesgo en las enfermas sin invasión axilar.
2. Comparar un esquema de quimioterapia con docetaxel y capecitabina, posiblemente asociado a un aumento de la eficacia y reducción de las toxicidades a largo plazo, con los esquemas que utilizan antraciclinas.
3. Determinar la mejor estrategia hormonal, comparando siete años de letrozol con la secuencia de dos años de tamoxifeno seguidos de cinco años de letrozol.
4. Demostrar, a igualdad de supervivencia en los dos brazos del estudio, que el grupo basado en MammaPrint® para decidir el tratamiento incluye menos pacientes tratadas con quimioterapia.

Las pacientes clasificadas de bajo riesgo no reciben quimioterapia adyuvante. Cuando se presenten discordancias entre los parámetros clínicos y patológicos y el perfil genético, son aleatorizadas entre uno u otro criterio para recibir, o no, tratamiento adyuvante. Los resultados iniciales de la fase piloto presentados en el European Breast Cancer Conference Barcelona 2010 a partir de los primeros 800 pacientes, concluyeron en que el estudio es factible y que la proporción de casos discordantes es la esperada de aproximadamente el 27%.

Conclusiones.

1. Las pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento adyuvante son identificadas por criterios clínicos y patológicos, como: edad, tamaño tumoral, estado de los ganglios axilares, tipo histológico y grado, estado de los receptores, etc. Pero estos criterios son imperfectos, hay pacientes que precisan ser tratadas y no lo son, y pacientes que son tratadas innecesariamente. Se debe mejorar los criterios y establecer un tratamiento individualizado. Antes de tomar una decisión se debe tener en cuenta.
2. Si bien siguen siendo vigentes los factores pronósticos clínico patológicos, siendo imprescindibles para determinar el pronóstico y decidir el tratamiento adyuvante adecuado, la clasificación pronóstica y predictiva se mejorará con la nueva clasificación molecular y los test genéticos. Son muy importantes para validar su utilidad predictiva los estudios prospectivos TAYLOR y MINDACT.
3. Estamos en la era de la medicina personalizada, cada paciente en función de sus características clínicas y biológicas, podría recibir un tratamiento individualizado.

Bibliografía.

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001;19:3817-27.
2. Eifel P, Axelson JA, Costa J et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001;(93):979-89.
3. Kallioniemi A. Editorial. NEJM. 2002;347:2067-8.
4. Buyse M, Loi S, van´t Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2006;98:1183-92.
5. West M, Blanchette C, Dressman H, et al. Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles, Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001;98:11462-7.
6. Rutgers E, Piccart M, Delaloge S, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible : first results of the pilot phase. EJC, Supp Vol 8, Nº 3, March 2010, 188.
7. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative patients. N Engl J Med 2004;351:2817-26.
8. Gruvberger S, Ringner M, Chen Y, et al. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. Cancer Res 2001;61:5979-84.
9. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A Quantitative Multigene RT-PCR Assay for Predicting Recurrence Risk after Surgical Excision Alone without Irradiation for Ductal Carcinoma In Situ (DCIS): A Prospective Validation Study of the DCIS Score from ECOG E5194.: San Antonio Breast Cancer Conference 2011, S4-6.
10. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol. 2009;27:1160-7. Epub 2009 Feb 9.
11. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2010;16:5222-32. Epub 2010 Sep 13.
12. Wang Y, Klijn J, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet 2005;365:671-9.
13. Foekens J, Atkins D, Zhang Y, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:1665-71.
14. Ma XJ, Hilsenbeck S, Wang W, et al. The HOXB13:IL17BR expression index is a prognostic factor in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:4611-9.
15. Ma X, Wang Z, Ryan P, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. Cancer Cell. 2004;5:607-16.
16. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. J Clin Oncol. 2007;25:1239-46.
17. National Cancer Institute. The TAILORx Breast Cancer Trial. www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx. Diciembre 2007.
18. Breast International Group. TRANSBIG.MINDACT. www.breastinternationalgroup.org/TRANSBIG/MINDACT. Diciembre 2007.

Capítulo 17

Tratamiento Quirúrgico de la Mama.

Mª D. Sabadell Mercadal, B. Acea Nebril, Mª del Mar Vernet Tomás.

Los avances en los métodos de diagnóstico y tratamiento, junto con unos resultados no satisfactorios de cirugías muy amplias, han dado lugar a modificaciones de la técnica y a nuevas opciones terapéuticas.

En la cirugía del cáncer de mama debemos considerar la cirugía de la propia glándula mamaria, y la de su drenaje linfático (ver capítulo 18).

La mastectomía radical propuesta por Halsted en 1882, era la cirugía idónea hasta que aparecieron modificaciones a su técnica con conservación de uno o de ambos pectorales (Merola-Patey, Madden, Auchinclos). Pero en 1972, se acepta en el I Simposio Internacional sobre técnicas no mutiladoras del seno la utilidad de la cirugía conservadora de la mama, como un tratamiento quirúrgico idóneo para el cáncer de mama inicial, aceptándola de forma independiente a la necesidad de realizar una linfadenectomía axilar. Los trabajos de Veronesi en 1981 y Fischer en 1985 corroboran la utilidad de la técnica.

En las últimas décadas el tratamiento quirúrgico locorregional ha estado orientado hacia la conservación de la mama y del tejido linfático ganglionar axilar (biopsia selectiva del ganglio centinela, ver capítulo 18). En algunos casos, a pesar de ser una lesión tributaria de cirugía inicial, se realiza un tratamiento sistémico primario para disminuir el tamaño de la lesión y valorar la respuesta "in vivo" a dicho tratamiento[1]. En estos casos, el tratamiento conservador de la mama ha tenido un incremento considerable. Lo más importante será valorar cual es el momento óptimo para realizar la cirugía y obtener el máximo beneficio oncológico. (ver capítulo 21 y 22)

Las técnicas oncoplásticas han hecho posible aumentar el número de tratamientos conservadores, consiguiendo un mejor resultado estético sin disminuir la información oncológica, para obtener un tratamiento óptimo de la enfermedad. También una estrecha colaboración con cirugía plástica, en algunos casos con indicación de mastectomía, ha dado lugar a un incremento en el número de pacientes en las que ha sido posible realizar una reconstrucción inmediata. (ver capítulo 34)

La **intencionalidad de la cirugía** siempre debe ser radical: efectiva, es decir conseguir la extirpación de la enfermedad loco-regional, con un buen resultado estético.

El tipo de tratamiento quirúrgico sobre la mama depende fundamentalmente de su estadificación, que está a su vez en función del tamaño del tumor en relación al tamaño de la mama y la existencia de lesiones multifocales o multicéntricas.

CIRUGÍA CONSERVADORA (CC).

Es un tratamiento con intencionalidad radical y sus **fines** son: una mínima mutilación con un buen resultado estético, obtener una máxima información oncológica y un máximo control de la enfermedad local. Son tributarias de CC inicial las lesiones T_{1-3} con N_{0-1} y M_0 de la clasificación TNM. Son condiciones indispensables el tratamiento con radioterapia adyuvante y la aceptación por parte de la paciente.

La CC está contraindicada en tumores multicéntricos, microcalcificaciones extensas, enfermedad de Paget de pezón con otra lesión mamaria, relación inadecuada tamaño mama - tamaño del tumor, afectación de márgenes[2] y componente intraductal extenso[2]. Son contraindicaciones relativas la multifocalidad, la gestación, la lesión retroareolar y la edad avanzada. Las técnicas oncoplásticas han hecho posible realizar una CC en lesiones multifocales y/o multicéntricas, conservando la estética de la mama, con un buen control local de la enfermedad. (ver oncoplástica)

La técnica quirúrgica implica la exéresis tumoral amplia (no fraccionada), con una mínima manipulación de la pieza quirúrgica y orientación espacial de la misma[2], incluyendo la fascia pectoral próxima en lesiones profundas.

Las incisiones en piel para la CC son: periareolar, circular, radial, axilar o en surco submamario, según la localización de la lesión, valorando que el abordaje y el resultado final de la cirugía sea lo más estético posible.

- **Tipos:**
  - Tumorectomía:
    No incluye resección de piel. Extirpación de la tumoración o zona patológica con margen de seguridad.

- Segmentectomía:
  Extirpación amplia de un segmento mamario. No incluye necesariamente extirpación de piel.
- Cuadrantectomía:
  Extirpación de un cuadrante de la mama, incluyendo la piel del mismo.

Localización de lesiones no palpables.

Incluimos aquí las lesiones mamarias no palpables, pero detectables por técnicas de imagen. Estas técnicas deben ser simples, confortables para la paciente y tener el mínimo riesgo de error, tanto en el momento quirúrgico como de complicaciones postoperatorias.

1. **Localización por métodos de imagen:**

   1.1. Marcaje con arpón.
   En todo tipo de lesiones. Ha sido el método más utilizado, aunque con dificultad quirúrgica debido a la movilización de la mama sobre la pared torácica y del propio arpón, y condicionando con frecuencia la incisión quirúrgica. Depende de la experiencia del radiólogo y de la orientación y habilidad del cirujano. Su colocación se realiza antes de la cirugía mediante control radiológico, ecográfico o por resonancia magnética. Después de la intervención, bebe hacerse una comprobación en el servicio de radiología de su extirpación y una valoración de los márgenes quirúrgicos[3].

   1.2. Ecografía intraoperatoria.
   Utilizable sólo en lesiones visibles por ecografía. Permite una comprobación a tiempo real de la extirpación de la lesión y una estimación de los márgenes obtenidos in vivo y ex vivo. Es una técnica adecuada en los casos en que puede haber dificultad de localización mediante arpón o ROLL, obteniendo márgenes adecuados[3]. Los márgenes quirúrgicos inadecuados inferiores a 1 mm, son más frecuentes en los casos de marcaje con arpón, frente al uso de ecografía intraoperatoria (39 y 33% respectivamente)[4]. Comparando las tres técnicas de localización, los casos de márgenes quirúrgicos negativos son superiores mediante ecografía tanto en las lesiones infiltrantes como en las que presentan además un componente in situ[3].

2. **ROLL. (Radioguided occult lesion localisation.)**
   Con trazador radioactivo. La inyección de ^{99m}Tc debe ser intratumoral para poder realizar ésta técnica.
   Es un buen método para la localización intraoperatoria de las lesiones mamarias sólidas no palpables[5-8], permitiendo una extirpación completa de la lesión en el 99,5% de los casos[7], un mayor centrado de la lesión en la pieza quirúrgica[5,6,8] y unos márgenes adecuados[9,10]. Es una técnica rápida y fácil de realizar, tiene ventajas importantes para el cirujano[5,6,11], pero también tiene unas posibles desventajas debidas a la propia inyección del trazador: contaminación del trayecto de la aguja, extravasación o difusión por los ductos. Es una técnica que disminuye el número de reexcisiones si se compara con la extirpación mediante arpón[12,13]. Cuando en el tratamiento de la lesión la indicación quirúrgica es realizar una biopsia selectiva del ganglio centinela, con ésta técnica se consigue localizar la lesión mamaria y la de los ganglios linfáticos de drenaje loco-regional.

Tratamiento conservador después de tratamiento neoadyuvante. Ver capítulo 22.

MASTECTOMÍA.

La mastectomía como su propio nombre indica significa la extirpación quirúrgica de la glándula mamaria: piel, complejo areola-pezón y todo el tejido glandular mamario, teniendo en cuenta su extensión de 2ª-3ª a 6ª-7ª costilla, y de la línea paraesternal a la línea axilar anterior. A menudo estos límites alcanzan clavícula, línea media esternal y borde del dorsal ancho.

La mastectomía **está indicada** en caso de contraindicación de CC, imposibilidad de radioterapia adyuvante y por deseo expreso de la paciente.

Las **incisiones** serán en huso, siendo las más utilizadas las transversales (Stewart 1915, Leighton 1941 y Orr 1951) (Fig. 17.1), con modificaciones en su oblicuidad dependiendo de la localización de la tumoración en la mama, siendo más oblicuas en los casos de lesiones de cuadrantes infero-internos y supero-externos. Las incisiones verticales de Halsted y Willy Meyer, tienen muy pocas indicaciones actualmente y están prácticamente en deshuso.

Debe realizarse en primer lugar una **disección de los colgajos dérmicos**, teniendo en cuenta la extensión de la glándula mamaria y que a nivel de piel debe llegarse a la fascia superficial anterior. Debe extirparse todo el tejido glandular mamario, debiendo incluir en la mastectomía radical la **fascia del músculo pectoral mayor,** ya que es el límite posterior de la glándula mamaria.

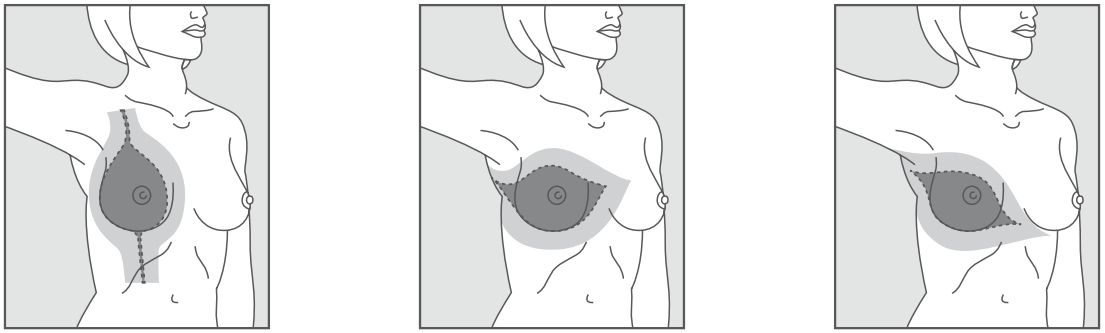


Figura 17.1. Tipos de incisiones cutáneas para mastectomía.

La **mastectomía ahorradora de piel** (skin-sparing mastectomy) **y la ahorradora de complejo areola-pezón** (nipple-sparing mastectomy), con reconstrucción inmediata se consideran un tratamiento oncológicamente seguro, con tasas de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad comparables a las de la técnica clásica[14,15].

CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA.

Los procedimientos oncoplásticos constituyen una alternativa en el manejo quirúrgico de la mujer con cáncer de mama para mejorar la calidad de la cirugía conservadora, optimizar la irradiación de la mama e incrementar el manejo conservador en procesos multifocales/multicéntricos[16]. Pero la cirugía oncoplástica no debe considerarse únicamente como un grupo de procedimientos encaminados a la mejora estética de la paciente sino como una oportunidad para mejorar su calidad de vida mediante la resección adecuada de su proceso y un mínimo impacto en su imagen corporal. Esta nueva **cultura oncoplástica** incorpora el resultado cosmético como parte integral del tratamiento oncológico y por ello parece lógico pensar que sus principios se incorporen también a las resecciones locales (tumorectomías) y a la propia amputación de la mama (mastectomía) para mejorar las expectativas en la reconstrucción. Esta **visión oncoplástica** en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama centra su atención en la preservación del contorno mamario, la disminución en la visibilidad de las cicatrices, la optimización de la mama para su irradiación y la similitud en los volúmenes mamarios[17,18]. Como consecuencia de esta nueva cultura asistiremos a una baja tolerancia a la deformidad mamaria, la asimetría y a la radiodermitis severa en mamas ptósicas.

Optimización de la resección local mediante abordajes de baja visibilidad. (Fig. 17.2)

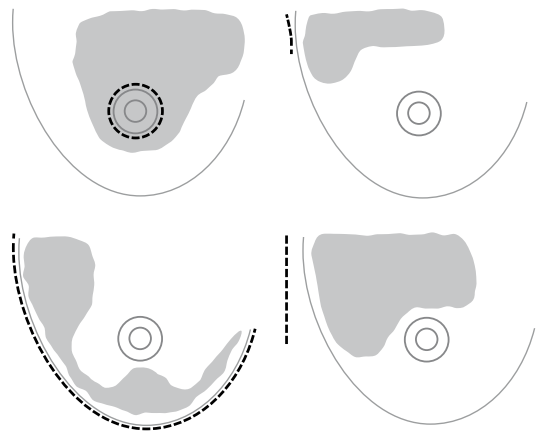


Figura 17.2. Areas de actuación en los abordajes ocultos de mama para Cirugía conservadora.

El abordaje periareolar (A) permite la extirpación de tumores situados en la proximidad de la areola y polo superior. Es especialmente útil para las lesiones situados en las zonas visibles en el escote (cuadrante supero-interno). El abordaje axilar (B) está indicado para la extirpación de tumores en la cola de Spencer y cuadrante supero-externo, y simultáneamente la realización de una biopsia de ganglio centinela. Las tumoraciones situadas en la cercanía del surco submamario son tributarias de una acceso a través del mismo (C), especialmente las situadas en la región intercuadrantérea inferior en donde puede utilizarse un colgajo adipofascial. El abordaje torácico lateral (D) es útil para resecciones amplias del cuadrante supero-externo y su posterior reconstrucción con músculo dorsal ancho.

- Abordaje periareolar o Round-block.

  Ha constituido el procedimiento más difundido para la obtención de un resultado estético adecuado, especialmente en el contexto de la patología benigna de mama (Fig. 17.2a). Este abordaje permite la exéresis de tumores próximos a la areola, hasta una distancia de 2 cm, pero puede ampliar sus indicaciones mediante la utilización de tunelizaciones hacia la lesión mamaria[19]. Su principal indicación se encuentra en lesiones situados en el polo superior ya que en esta región la exéresis de

tejido no conlleva, en la mayoría de los casos, una afectación del contorno mamario ni desplazamientos en el complejo areola-pezón (CAP).

Esta característica permite tunelizaciones amplias en el polo superior para el acceso a lesiones alejadas del CAP y por ello es un procedimiento idóneo para el abordaje de tumores en regiones visibles en el escote femenino, como son el cuadrante superiointerno y región intercuadrantérea superior. Por el contrario, el polo inferior mamario no constituye una indicación idónea para este abordaje, especialmente las lesiones alejadas del CAP, ya que la tunelización se ve dificultada en mayor medida por la ptosis mamaria y porque la cicatrización posterior repercute sobre la convexidad del polo inferior, rectificando dicha convexidad y provocando una deformidad en el contorno mamario.

- Abordaje Axilar.

Constituye el procedimiento menos agresivo en el manejo conservador del cáncer de mama ya que permite la extirpación tumoral y la estadificación ganglionar a través de una mínima incisión en la línea axilar anterior (Fig. 17.2b) (Véase pág. 77). Su principal indicación la constituyen las tumoraciones ubicadas en la cola de Spencer y en el cuadrante superoexterno, si bien algunos autores también han utilizado este abordaje para la extirpación de lesiones en cuadrantes mediales e inferiores con la ayuda de material endoscópico y/o una segunda incisión periareolar.

Su principal limitación técnica es la distancia respecto a la incisión axilar ya que su ejecución no sólo precisa la tunelización hasta la tumoración sino, además, un despegamiento cutáneo local para facilitar tanto la extirpación como la remodelación. La afectación cutánea y la multifocalidad constituyen otras limitaciones para este abordaje.

- Abordaje Inframamario.

El surco inframamario constituye un abordaje ideal para un procedimiento sin cicatrices ya que en la mayoría de las mujeres la ptosis mamaria oculta la visibilidad del surco (Fig. 17.2c) (Véase pág. 77). Su utilización en el contexto de la cirugía conservadora va dirigida al abordaje de tumores próximos al surco inframamario (< 5 cm) cuyo tamaño permita la remodelación local mediante una disección de colgajos dermoglandulares. La principal limitación de este abordaje se encuentra en el impacto que la remodelación local pueda producir sobre el contorno del polo inferior y que se verá tanto más alterado cuanto mayor sea el defecto y al movilización del tejido local[20]. Por ello, las tumoraciones del cuadrante inferointerno constituyen una mala indicación para este abordaje al situarse en un cuadrante con escasos recursos para la remodelación local. Por el contrario, la región intercuadrantérea externa constituye una localización idónea para la planificación de este abordaje a través del pliegue lateral del surco inframamario ya que dispondremos de abundante tejido mamario para la remodelación local. Una alternativa técnica para mejorar el relleno de la tumorectomía es la utilización de colgajos adipofasciales inframamarios para la remodelación del polo inferior mamario (Fig. 17.3a,b,c). Este procedimiento está indicado en tumores del polo inferior que asientan en mamas de pequeño tamaño en las cuales no es posible la remodelación local con el tejido adyacente y por ello se utiliza un colgajo adiposo disecado en el panículo

Figura 17.3a

Figura 17.3b

Figura 17.3c

Colgajo adipofascial para la remodelación de tumorectomía en cuadrante ínfero-interno de la mama.
Esta mujer de 58 años presenta una carcinoma ductal infiltrante en el CII de la mama izquierda. Se ha planificado la realización de una tumorectomía radioguiada y la reposición del volumen mamario extirpado mediante la disección de un colgajo adipofascial en la grasa del hipocondrio izquierdo (A). Tras la disección de dicho colgajo se procede a su movilización a al CII de la mama (B) permitiendo su remodelación y la prevención de deformidades locales (C).

adiposo abdominal. El abordaje de ambos procedimientos (tumorectomía y disección del colgajo) se realiza desde el surco inframamario.

- **Resecciones mamarias mediante patrones oncoplásticos.**

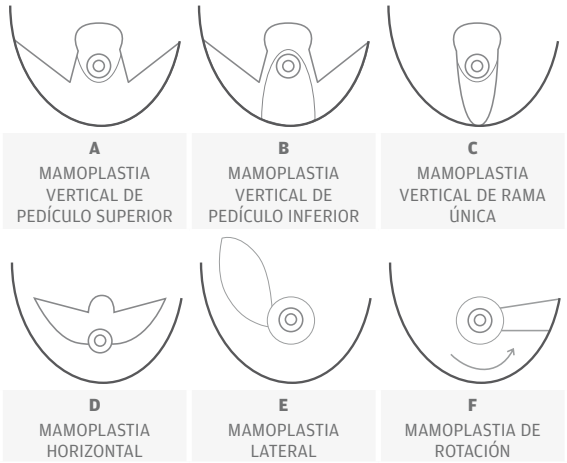


Figura 17.4. Patrones oncoplásticos utilizados en cirugía conservadora de la mama.

La selección de la técnica oncoplástica más apropiada para cada paciente dependerá de la localización tumoral y de las características concretas de cada mama (tamaño y ptosis). Para ello disponemos de un grupo de técnicas que abarcan la casi totalidad de las localizaciones anatómicas y pueden ajustarse a los diferentes volúmenes mamarios (Fig. 17.4)[21]. Como norma general, se precisa de un volumen mínimo para llevar a cabo la escisión tumoral y la remodelación mamaria, lo cual excluye a la mayoría de las mujeres con una mama de tamaño pequeño.

- Mamoplastia vertical de pedículo superior con rama única.
  Consiste en una exéresis de la parte media del polo inferior mamario a partir de un patrón vertical desde el complejo areola-pezón (CAP) al surco submamario. Esta técnica estrecha las mamas y disminuye el tejido ptósico mamario mediante una resección inframamaria y centralinferior, evitando la cicatriz lateral mediante el uso de una única incisión vertical. Se trata de una técnica apropiada para mamas pequeñas y medianas así como para tumores localizados en la unión de cuadrantes inferiores. La viabilidad del CAP se garantiza gracias al pedículo superior que proporciona la vascularización a través del plexo subdérmico y tejido retroareolar.
- Mamoplastia vertical de pedículo superior con doble rama.
  Se trata de una resección del polo inferior mamario mediante un patrón horizontal basado en dos ramas, vertical y horizontal. Esta técnica proporciona una reducción mamaria importante en pacientes con hipertrofia moderada lo que la convierte en una técnica de elección para mejorar la radioterapia postoperatoria en mujeres que optan a la conservación mamaria con mamas voluminosas. Este patrón de reducción puede ser utilizado en tumores del polo inferior mamario desde las 4 a las 8 horas.
- Mamoplastia vertical de pedículo inferior.
  Consiste en una exéresis del polo inferior mamario preservando un pedículo vertical inferior que garantiza la irrigación del CAP. La resección mamaria no sólo abarca al patrón marcado sobre la piel sino que se extiende por debajo de las ramas verticales al ser necesaria una disección en bisel para que el tejido alojado en ellas no se superponga al tejido del pedículo. Esta técnica es apropiada para mamas muy voluminosas y ptósicas que requieren grandes movilizaciones del CAP a su nueva localización (Fig. 17.5 a,b,c)[22].

Figura 17.5 a,b,c. Mamoplastia vertical en gigantomastia bilateral.
Esta mujer de 51 años ha sido diagnosticada de un carcinoma ductal infiltrante de 11mm en cuadrante superoexterno de mama derecha. El volumen y ptosis de su mama contraindican la cirugía conservadora debido a la imposibilidad de irradiación mamaria. La realización de una mamoplastia vertical oncoreductora nos permite la extirpación tumoral, la optimización de la mama enferma para su irradiación y la simetrización de la mama sana para mejorar la calidad de vida de la paciente.

Al tratarse de una pieza quirúrgica en forma de herradura, este patrón es idóneo para tumores situados en los cuadrantes lateral y medial del polo inferior mamario, cuadrantes lateral y medio del polo superior así como los situados en la unión de los cuadrantes superiores a pocos centímetros del CAP.

- Mamoplastia de rotación inferior.
  Consiste en la movilización y rotación de un colgajo constituido por la porción inferior y lateral de la mama que previamente ha sido despegado de la fascia del pectoral mayor. La vascularización de este colgajo se mantiene a partir del plexo superficial por aporte de ramas toracoepigástricas. Constituye la mejor opción para tumores situados en la unión de los cuadrantes internos aunque también puede aplicarse a neoplasias situadas en el cuadrante inferointerno.
- Mamoplastia horizontal.
  Se trata de una exéresis en el polo superior mamario a partir de un patrón en "alas de murciélago" y en el cual podrán englobarse tumores situados entre las 8 y 4 horas. El CAP mantiene su irrigación a partir del plexo superficial y profundo lo que hace a esta técnica muy segura en la prevención de necrosis local. No debe movilizarse el CAP a menos de 15-16 cm de la referencia clavicular ya que las mamas resultantes presentarán un CAP demasiado alto y se acentuará el polo inferior de la mama.
- Mamoplastia lateral.
  Consiste en una resección lateral de la mama a partir de un patrón que se extiende desde el CAP hasta la axila. Constituye una buena alternativa en tumores situados en la unión de cuadrantes externos y que se encuentran alejados del CAP. La irrigación del CAP se mantiene por el plexo superficial y profundo sin que exista riesgo de compromiso vascular.

Bibliografía.

1. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, et al. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. CA Cancer J.Clin 1995;45(4):227-43.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version I. 2012.
3. Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB, et al. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. Eur J Surg Oncol. 2011;37(2):109-15.
4. James TA, Harlow S, Sheehey-Jones J, et al. Intraoperative ultrasound versus mammographic needle localization for ductal carcinoma in situ. Ann Surg Oncol. 2009;16(5):1164-9.
5. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. Radioguided Surgery of Occult Breast Lesions. Eur J Cancer 1998;34:204-5.
6. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. Br. J. Surg. 1999;86:522-5.
7. Gennari R, Galimberti V, de Cicco C, et al. Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative Localization of nonpalpable breast lesions. J Am Coll Sur 2000;190:692-8.
8. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided Occult lesion Localization (ROLL) in breast cáncer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. Ann of Oncol 2002;13:1839-40.
9. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, et al. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. EJSO 2011;37:388-97.
10. Vernet-Tomás MM, Ortega M, Vidal S, et al. Factors affecting surgical margins in nonpalpable breast tumors excised with the radioguided occult lesion localization approach. J Obstet Gynaecol 2011;37:422-7.
11. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, et al. Obtaining adequate surgical margins in breast conserving therapy for patients with early stage breast cáncer: current modalities and future directions. Ann Surg Oncol 2009;16:2717-30.
12. Kim J, Chung D, Spillane A. Combined Radioguided occult lesion and sentinel node localization for breast cancer. Anz J Surg 2004;74:550-3.
13. Mariscal A, Solà M, Pérez de Tudela A, et al. Radioguided Localization of nonpalpable breast cáncer lesions: randomized comparison wtih wire Localization in patients undergoing conservative surgery and Sentinel node biopsy. AJR 2009;193:1001-9.
14. Carlson GW. Technical advances in skin sparing mastectomy. Int J Surg Oncol 2011. Review article. ID 396901.
15. De Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, et al. Nipple-sparing mastectomy for Breast cancer and risk-reducing surgery: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Ann Surg Oncol 2011;18:3117-22.
16. Audretsch W, Rezai M, Kolotas C, et al. Tumor-specific inmediate reconstruction in breast cancer patients. Perspect Plast Surg 1998;11:71-106.
17. Clough K, Cuminet J, Fitoussi A, et al. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. Ann Plast Surg 1998;41:471-81.
18. Acea Nebril B. Cirugía oncoplástica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. Cir Esp 2005. 78(1):12-8.
19. Acea Nebril B. Cirugía sin cicatrices visibles en el tratamiento del cáncer de mama. Cir Esp. 2010;87(4):210-7.
20. Acea Nebril B. Los segmentos mamarios. Un modelo para la prevención de deformidades en la cirugía conservadora del cáncer de mama. Cir Esp. 2011;89(9):574-80.
21. Técnicas oncoplásticas para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Acea Nebril B. 2009 - El servier-Masson. ISBN: 9788445818688.
22. Clough K, Lewis J, Couturaud B, et al. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. Ann Surg 2003;237:26-34.

Capítulo 18

Tratamiento Quirúrgico de los Ganglios Loco-Regionales.

S. Vidal Sicart, L. Bernet Vegué, Mª J. Giménez Climent.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama (CM), en gran parte debido a la puesta en marcha de los programas de cribado mamográfico poblacional, ha dado como resultado el diagnóstico precoz de tumores sin afectación ganglionar. La biopsia del ganglio centinela (BGC), técnica con mucha menor morbilidad, ha sustituido a la linfadenectomia axilar (LA) para la estadificación ganglionar, mostrándose al menos igual de eficaz en términos de intervalo libre de enfermedad y supervivencia global.

Concepto y definición del ganglio centinela.

La definición original de Morton de que un ganglio centinela (GC) es "el primer ganglio linfático que recibe drenaje linfático aferente de un tumor primario" refleja adecuadamente el concepto de la diseminación en etapas del cáncer a través del sistema linfático y alude al ganglio que estaría inicialmente expuesto a recibir las metástasis del tumor primario[1]. La localización, exéresis y biopsia de los GC, supone la obtención de una muestra comparativamente mucho menor que la de la linfadenectomía completa, disminuyendo la morbilidad de la intervención radical y permitiendo un estudio histopatológico más minucioso. La técnica de la BGC, debe seguir un protocolo definido para tres aspectos técnicos del procedimiento que incluye la Medicina Nuclear, la Cirugía y la Anatomía Patológica[2].

Indicación clínica.

Los criterios de inclusión y exclusión para realizar la técnica se resumen en la Tabla 18.I (Véase pág. 82) y reflejan el consenso refrendado por la SESPM en Valencia 2010[3].

Radiotrazadores.

Existen diversos preparados para realizar la linfogammagrafía con partículas de diferentes tamaños (2-600nm). En Europa se utiliza generalmente el nanocoloide de albúmina humana que tiene una partícula de aproximadamente 80 nm. La elección del radiotrazador dependerá de los criterios que se pueden aplicar para el procedimiento. Si se trata de combinar una gammagrafía de alta calidad, con visualización secuencial de vías y ganglios linfáticos, se da preferencia al radiotrazador de partícula media o pequeña. Si el acento del procedimiento del GC se coloca en la detección intraoperatoria con la sonda se observa en la literatura que la preferencia va hacia los trazadores de partículas más grandes. Con partículas mayores de 200 nm aumentaría la posibilidad de subestimar el número de ganglios centinelas. Con partículas más pequeñas se tiende a visualizar más ganglios linfáticos secundarios por lo que es necesario efectuar imagen secuencial para su diferenciación. La actividad total administrada oscilara entre 18,5 y 111 MBq (0,5 y 3 mCi) inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía[1,2,4].

Técnicas de inyección.

En términos generales se distinguen inyecciones de tipo superficial (piel-areola) e inyecciones de tipo profundo (peri o intratumorales). Es importante destacar que las técnicas cutáneo-aerolares se acompañan con un porcentaje bajísimo de visualización de los ganglios linfáticos no axilares, reflejando el sistema de drenaje superficial de la mama. En contraste, las técnicas que depositan el trazador cerca o en el tumor dejan ver ganglios no axilares en el 20 al 40% de los casos, reflejando vías separadas para el drenaje profundo y el drenaje superficial de la mama.

La elección del tipo de inyección debe reflejar los objetivos de estadificación requerida por los grupos oncológicos de los diversos hospitales. Para lograr una estadificación precisa que contemple la actual clasificación TNM, debería realizarse la inyección peritumoral o intratumoral (profundas), ya que son las que garantizan un porcentaje importante de visualización de ganglios centinela en localizaciones extraaxilares. Por otra parte, los grupos que propugnan la utilización de las vías superficiales abogan por su facilidad y por el escaso impacto clínico que representa el porcentaje de GC metastáticos extraaxilares. En los casos de carcinomas de mama multifocales o multicéntricos, se considera aceptable la inyección periareolar, al igual que la intradérmica en el cuadrante que albergue a las lesiones (en el caso de lesiones multifocales), o el uso de inyecciones intra o peritumorales en cada lesión, de acuerdo con las características de cada enferma y con los procedimientos establecidos en los comités de mama de cada centro.

Indicaciones
· Tumores T1-T2 N0 (axila negativa clínica, ecográfica y anatomopatológicamente)
· En los casos de tumores multifocales es posible realizar la BGC y en los multicéntricos es aceptable con nivel de evidencia IV.
· En los casos de carcinoma intraductal extenso (mayores de 4 cm de diámetro) y de alto grado y/o con
· comedonecrosis y/o en los que vayan a tratarse con mastectomia.
· En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.
· La realización de una biopsia escisional previa no contraindica la BGC (si no existen criterios de exclusión).
· En pacientes con axila clínica / ecográficamente negativa de inicio, es recomendable la realización de la BGC previa al tratamiento sistémico primario con un nivel III de evidencia. Es aceptable su realización posterior a quimioterapia en el contexto de ensayos clínicos.
· No existe evidencia para desaconsejar la BGC en mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.
· En cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para contraindicar la BGC.
· En pacientes con cirugía conservadora con BGC previa por carcinoma no hay evidencia para contraindicar una nueva BGC, aunque es aconsejable la valoración individual de cada caso.
Contraindicaciones
· No está indicada antes ni después de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado cuando hay afectación ganglionar.
· Sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, como mínimo, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
· Carcinoma inflamatorio.

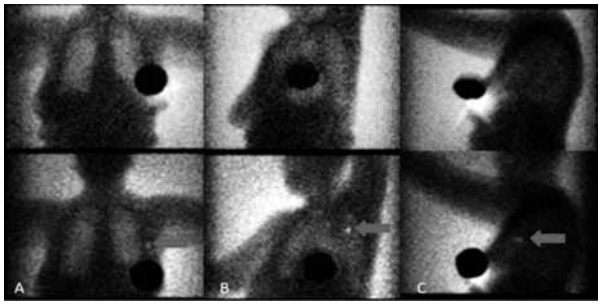
Tabla 18.I. Resumen de criterios consensuados (adaptado de SESPM. Rev Senologia Patol Mamaria 2010; 23: 201-208).

En los casos de lesiones no palpables sin posibilidad de asistencia con métodos de imagen, lesiones ya extirpadas o lesiones cercanas anatómicamente a la región axilar, se recomienda la inyección periareolar, pericavitaria o intradérmica del trazador[4,5].

Imagen gammagráfica planar secuencial.

En Europa la imagen gammagráfica está incorporada en el procedimiento en casi todos los centros hospitalarios. Además de ser esencial para marcar la situación del GC en la piel, la imagen ayuda tanto en precisar el número de ganglios centinelas distinguiendo entre los de drenaje primario y secundario, como en identificar ganglios centinelas en sitios de drenaje no predecibles.

Las imágenes deben ser obtenidas en forma secuencial (Fig. 18.1). Cuando se escoge la inyección superficial, las imágenes dinámicas pueden ser de utilidad para la identificación de las vías linfáticas y los ganglios de drenaje primarios ya que suelen ser de aparición precoz. Cuando la inyección es profunda la obtención de imágenes estáticas a los 10-20 minutos es necesaria ya que hay un porcentaje de pacientes en que la visualización del GC es temprana. En caso de no visualización a las 4 horas se pueden hacer imágenes al día siguiente o reinyectar al paciente lográndose visualización en cerca del 50% de los pacientes originariamente no visualizados.



Fila superior. Imágenes precoces (20 min post inyección del radiotrazador). Fila inferior. Imágenes tardías (2 h post inyección del trazador. Posición anterior (A), oblicua izquierda (B) y lateral izquierda (C). En las imágenes precoces no se visualiza con claridad ningún GC. En las imágenes tardías, aparece una tenue captación del trazador en la región axilar izquierda, que consideramos como ganglio centinela (flechas).

Figura 18.1. Linfogammagrafía secuencial.

En caso de disponer de equipos SPECT-CT, se aconseja el uso de imágenes fusionadas en el caso de no identificación del GC en la linfogammagrafía convencional, o cuando se prevea que una localización

anatómica más precisa pueda simplificar significativamente la intervención quirúrgica, como en el caso de ganglios con aparente bajo contaje o ganglios extraaxilares (Fig. 18.2).

Cortes axiales (A), sagitales (B) y coronales (C) de imágenes de fusión (fila superior) y de CT (fila inferior), donde se visualiza una captación del trazador situada en nivel I de Berg que, en las imágenes de CT parece corresponder a 2 ganglios linfáticos. Reconstrucción tridimensional del estudio (D) con la localización del ganglio centinela (flecha).

Figura 18.2. SPECT-CT.

Con la incorporación de las cámaras híbridas SPECT-CT es posible localizar los GCs extra-axilares con mayor precisión para su resección. Otra indicación es la detección de GCs en casos en que el tumor primario se encuentra muy cerca de la axila. Además, en pacientes obesas y con escasa captación del radiotrazador, también parece mejorar el porcentaje de detección del GC[6].

Estudio patológico del ganglio centinela. Método OSNA.

El estudio del GC, base fundamental de la cirugía axilar conservadora para el CM permite un diagnóstico mucho más minucioso y exhaustivo que el de la linfadenectomía axilar que, generalmente, incluye el estudio de una sola sección de aproximadamente 2 mm de grosor con Hematoxilina-Eosina (HE)[7].

A lo largo de los años, se han hecho por parte de los patólogos grandes esfuerzos en el área del GC, no sólo para conseguir la máxima sensibilidad y especificidad diagnóstica sino también para conseguir que tanto la cirugía sobre la mama como la cirugía sobre la axila pudieran realizarse en un solo tiempo quirúrgico, lo que implica la necesidad de que el diagnóstico intraoperatorio sea, a su vez, el diagnóstico definitivo. La necesidad de conjugar la máxima sensibilidad y especificidad con el menor tiempo diagnóstico condujeron, desde la implementación del GC como procedimiento de rutina hasta finales de la última década, al desarrollo de múltiples protocolos citológicos o histológicos que incluían, desde una impronta hasta el estudio de cortes seriados del ganglio en su totalidad incluyendo técnicas inmunohistoquímicas, generalmente para citoqueratina AE1/AE3 o CAM5.1, intraoperatorias o diferidas.

En una encuesta realizada por el European Working Group for Breast Screening Pathology (EGWBSP) y en la que participaron 240 servicios de patología, se evidenció la existencia de más de 123 protocolos de estudio citológico o histológico diferentes. El protocolo más frecuente incluía el estudio de 6 cortes histológicos separados entre sí por 150µ.[8]. Se observó que el diagnóstico del GC no solo era protocolo-dependiente sino también patólogo-dependiente ya que, en muchos casos, los criterios diagnósticos eran escasamente estandarizables y reproducibles. Ello se mostró de especial relevancia para las micrometástasis y las células tumorales aisladas (CTAs), ya que las definiciones eran poco claras y difíciles de aplicar en muchos de los casos. Además, los criterios americanos y europeos para el diagnóstico de metástasis no fueron totalmente coincidentes[9].

Todo ello generó grandes dificultades para la obtención de conclusiones acerca de la validez de los puntos de corte establecidos en el sistema TNM 6ª edición de estadificación para los distintos tipos de metástasis y acerca de sus diferencias pronósticas.

La aparición de una nueva técnica molecular, **OSNA (One-Step-Nucleic-Acid-Amplification)**, a finales de la última década marcó el inicio de una nueva etapa en la historia del GC en CM. La técnica OSNA permite el diagnóstico del GC en su totalidad, sin pérdida de tejido y en tiempo intraoperatorio, reduciendo a cero el número de segundas intervenciones para la linfadenectomía[10].

El procedimiento OSNA se basa en una reacción de amplificación en tiempo real mediada por "bucles" del ARNm (RT-LAMP) de la CK19 (ARNm-CK19) e incluye **seis "primers"o cebadores** distintos por lo que la reacción de amplificación es altamente específica. La amplificación se produce a una temperatura isoterma de 65ºC y en 16 min. en un detector de amplificación génica RD-100i (Sysmex)[11].

El pirofosfato de magnesio producido en la reacción de amplificación precipita cuando su concentración

alcanza la saturación y permite la monitorización de la amplificación de ARNm-CK19 basada en la turbidez producida por la reacción, medida cada 6 segundos[12].

Se eligió el ARNm-CK19 como marcador después de comparar su sensibilidad y especificidad con la de otros marcadores tales como FOXA 1, SPDEF, CEA, MGB1, TAQSTD2 and MUC1, correlacionándose el número de células tumorales con el número de copias de ARNm-CK19 y discriminando los casos positivos de los negativos.

Para calcular los puntos de corte en el número de copias entre CTAs, micro y macrometástasis, se estudiaron secciones alternantes de ganglio linfático normal y metastásico y se correlacionó el número de células tumorales de agregados de 0,2 y 2 mm con el número de copias de ARNm-CK19 de cada uno de ellos calculado a partir del número de copias de ARNm-CK19 de una célula tumoral[10]:

3. El punto de corte más bajo **(L)** fue determinado por análisis estadístico del número de copias obtenido del estudio OSNA de ganglios linfáticos histológicamente negativos de pacientes N0. Casos identificados como negativos por el sistema pero con un número de copias entre 100 y 250 fueron considerados CTAs. y aparecen referidos como **L(-).** Por debajo de 100 copias, fueron considerados negativos.
4. El punto de corte para las macrometástasis (H) se estableció a partir del número de copias de ARNm-CK19 expresado en un foco tumoral de $2mm^3$.
5. Valores comprendidos entre **L** y **H**, es decir, entre 250 y 5000 copias de ARNm-CK19 corresponden a micrometástasis y se expresan como **(+)**.
6. Valores superiores a las 5000 copias se expresan como (++) y corresponden a macrometástasis.
7. Valores de expresión inferiores a **L** (250 copias de ARNm-CK19) fueron considerados negativos.

El método OSNA ha consolidado la validez del diagnóstico intraoperatorio del GC, definida por una alta sensibilidad (82,7-98,2%) y especificidad diagnósticas (94,8-97,7%) y por la ausencia de linfadenectomías diferidas[13].

Otra de las grandes aportaciones del OSNA es la estandarización diagnóstica conseguida al eliminar la variabilidad interobservador y unificar en un solo protocolo las distintas estrategias diagnósticas[14].

Como cualquier técnica diagnóstica, el método OSNA puede tener ciertas limitaciones. La más importante de ellas se relaciona con los carcinomas de mama que no expresan la CK19 y cuyas metástasis, por tanto, podrían no ser detectadas por la reacción de amplificación de la CK19. La tasa publicada de carcinomas de mama CK19 negativos es aproximadamente del 2%[15]. Sin embargo, Alvarenga y cols demuestran en un estudio basado en técnicas de matrices de tejido y posterior estudio de secciones histológicas que son muy pocos los carcinomas de mama que no expresan la CK19, correspondiendo, fundamentalmente, a los carcinomas metaplásicos[16]. Alvarenga atribuye la ausencia de positividad inmunohistoquímica de ciertos tumores a la heterogeneidad inherente a las células neoplásicas, que pueden ser negativas en la biopsia con aguja gruesa (BAG) pero positiva en otras áreas del tumor no siendo pues, necesariamente, causa de falso negativo en el diagnóstico del GC.

Las inclusiones epiteliales benignas podrían teóricamente constituir una causa posible de falsos positivos OSNA. A pesar de que conceptualmente ésta es una idea posible, en la práctica, las inclusiones epiteliales benignas constituyen una patología muy poco frecuente, consistiendo la mayoría de las veces en acúmulos de células epiteliales muy pequeños que no alcanzan el tamaño suficiente para sobrepasar en número de copias el rango de las micrometástasis y no constituyendo, por tanto, indicación de ningún gesto quirúrgico añadido[13].

Algunos patólogos han mostrado algunas reticencias a la pérdida de la morfología celular y tisular inherente al método OSNA y alegan que la homogeneización del ganglio puede conllevar pérdida de información en algunos casos al no poder evaluar ciertos parámetros de valor pronóstico como la infiltración capsular. Sin embargo, puede realizarse la disección del tejido adiposo periganglionar para su inclusión en parafina y posterior estudio microscópico para descartar infltración tumoral.

El equipo de amplificación RD-100i incluye cinco cubetas de amplificación, una para los controles positivo y negativo y las otras cuatro para las muestras problema. El equipo permite la visualización de la curva de amplificación en tiempo real así como la de los datos de cada caso estudiado expresados en número de copias (Fig. 18.3 y 18.4) (Véase pág. 85).

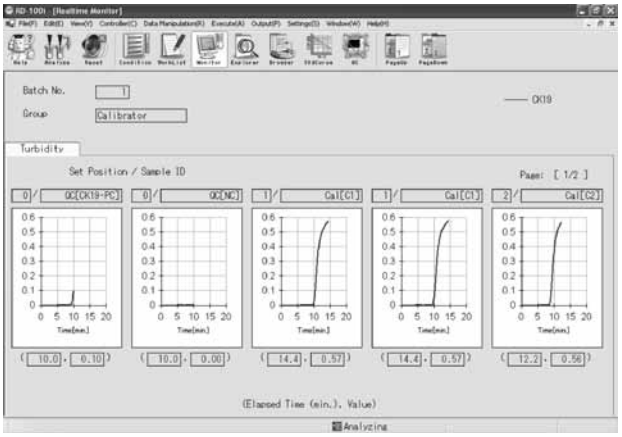


Figura 18.3. RD-100i. Curvas de amplificación a tiempo real.

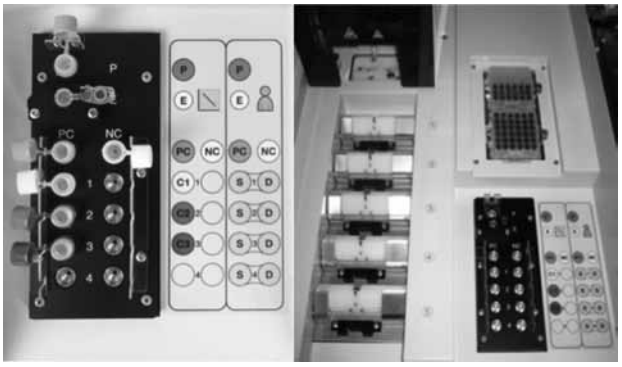


Figura 18.4. RD-100i. Cubetas de amplificación y calibradores.

La experiencia obtenida del estudio OSNA del GC en CM y la evaluación de las ventajas y desventajas del OSNA respecto a otros protocolos para el estudio patológico del ganglio condujeron, en la última revisión del documento de consenso de la SESPM, a que se considerara éste el método de elección para el estudio patológico del GC[3].

Controversia actual en la biopsia del ganglio centinela: ¿Es necesaria la linfadenectomia en todos los casos con gc positivo?

La cirugía del CM evolucionó a lo largo del siglo pasado, mientras en los primeros cincuenta años fue un continuo progreso en radicalidad, posteriormente fue reduciéndose en la 2ª mitad del siglo y, de las mastectomías radicales, se pasó a las modificadas y después al tratamiento conservador[17].

En todas ellas el criterio de actuación referente a la axila era la linfadenectomia axilar (LA), cuyo valor era diagnóstico y solo se consideraba terapéutico en tanto en cuanto eliminaba la enfermedad ganglionar evitando la recaída ganglionar.

La BSGC es en este momento la técnica estándar para la estadificación ganglionar, en pacientes con axila clínica y ecográfica negativa y se ha mostrado tan eficaz como la LA en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global[18].

Por otro lado, la puesta en marcha de los programas de cribado poblacionales ha dado como resultado el diagnóstico de la enfermedad en etapas tempranas y por tanto sin afectación o con mínima afectación ganglionar. La BSGC ha permitido de este modo evitar la LA a un 60-70% de las pacientes por tener el GC negativo.

Pero en más del 50% de los casos con el GC afecto, el resto de los ganglios de la LA están libres de enfermedad, este porcentaje aumenta hasta el 80-85% si la metástasis del GC es menor de 2 mm (micrometástasis).

A partir del año 2002 se publicaron múltiples trabajos en la búsqueda de factores que pudieran tener relación con la afectación de otros ganglios además del GC. El primer grupo que publica un meta-análisis fue el de la Universidad de Michigan[19], que recoge los resultados de 15 estudios de los que seleccionan 11 y enumera los factores pronósticos que son más frecuentes y que, en diferente orden y porcentaje, se van a repetir en la mayoría de los estudios publicados. El más frecuente, el tamaño de las metástasis en el GC, después el tamaño del tumor primario, la invasión linfo-vascular, la rotura capsular y el número de GC positivos.

La Dra. Van Zee del hospital Memorial de NY, publicó el primer nomograma y que con el tiempo ha sido el más validado por numerosos grupos. Este nomograma puntúa en su gráfica ocho parámetros en los más de 700 pacientes de su experiencia y lo validan con otros casi cuatrocientos[20]. Con resultados parecidos a todos los publicados y a los que después aparecerán, quizás lo más interesante de su experiencia es la discusión de la publicación, en la que analiza los posibles sesgos de su experiencia como el no incluir el tamaño de las metástasis en el GC, ya que en todas las publicaciones parece ser el parámetro de más valor estadístico para evitar la LA.

Los múltiples trabajos publicados en aquellos años se pueden resumir quizás con un comentario de una de las publicaciones de Viale[21] con la experiencia de Milán, en la que argumenta que, el mínimo riesgo de afectación del resto de la axila es de un 13% y que de momento todos están de acuerdo en que lo aconsejable es una LA a la espera de un ensayo clínico, ya entonces en marcha, que diera una evidencia válida sobre esta controversia.

AUTOR REF.	SEGUIMIENTO	Pte. GC+ NO LA	% VA	CONCLUSIONES
Rihanabad J Am Surg 2010; 76 (10): 1088-91	70 meses	33 N1mic	1,6	No necesario VAX. En N1mic
Onhisi T Eur Surg Res 2010; 45 (3-4):344-9	47 meses	21 N1mic	0	No necesario VAX. En N1mic
Cyr A Ann Surg Oncol 2010; 17: s303-s311	-	61 N1mic	1,6	Nº de racaídas insignificante.
Yegiyants S Arch Surg 2010; 145 (6): 564-9.	82 meses	14 N1a 33 N1mic	1 (3%) en N1mic 1 (7%) N1a	No necesario VAX. En N1mic
Takahashi M J Clin Oncol 2011; (Suppl abstr e 11503). ASCO 2011	50 meses	31 N1mic	0	No necesario VAX. En N1mic
Galimberti V SABCS	60	377 N1mic+ CTA	2,4	Tener en cuenta otros factores para seleccionar las pacientes.
VA: Linfadenectomia axilar.				

Tabla 18.II. Recaídas axilares en pacientes con GC afecto por micrometástasis o células tumorales aisladas en las que no se completó la LA.

Existe una clara correlación entre el tamaño de la metástasis cuando se clasifican como macrometástasis (tamaño > 2 mm) frente a micrometástasis (≤ 2 mm) y la incidencia de ganglios no centinela positivos[22]. Al igual que sucede con el pronóstico, existen series que abogan por poder dejar de hacer la LA al encontrar una tasa baja de afectación de ganglios no centinela[23,24], mientras otras encuentran que esta afectación puede darse hasta en más del 20% de los casos y, por tanto, no aconsejan dejar de hacer la LA[25,26].

Sin embargo, desde la publicación del estudio NSABP-04 en adelante sabemos que, siempre que esperamos recidivas ganglionares en la evolución de un CM, aparecen menos de las que estadísticamente sería lógico esperar. Recientemente varios estudios han publicado (aunque con seguimientos cortos en la mayoría de los casos), tasas de recaída axilar inferiores a las esperadas en pacientes con micrometástasis en el GC en las que no se completó la LA. (Tabla 18.II). Por otro lado hay que tener en cuenta que con los tratamientos adyuvantes que hoy llevan estas pacientes, será necesario esperar muchos años más para asegurar la ausencia de esas recidivas axilares, en qué frecuencia aparecerán y su repercusión en la supervivencia.

Se esperaba el resultado del ensayo del American College of Surgeron Oncology Group (ACOSOG Z0011) que aleatorizaba las pacientes con GC positivo, en un brazo sólo a observación y en otro a LA. Se necesitaban incluir 1900 pacientes, pero solo se consiguieron 891 y se suspendió el ensayo que, hasta ahora, solo había publicado resultados de complicaciones y calidad de vida. Pero Giuliano, a pesar de no haber completado el reclutamiento, publicó en 2011 los resultados del ensayo Z0011[27], planteando un gran debate en la literatura respecto al abandono de la linfadenectomía en pacientes con GC afecto. En sus resultados, no existen diferencias significativas en el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global entre ambos brazos de tratamiento y por tanto concluye que no es necesario completar la LA en este grupo de pacientes.

Pero el estudio Z0011 solo incluye pacientes con tumores T1-2 con GC afecto, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia con campos tangenciales. Por tanto, las conclusiones solo serían aplicables a este subgrupo de pacientes y con un nivel de evidencia II-A[28].

Más cauta es Viviana Galimberti en las conclusiones de su comunicación en el San Antonio breast cáncer symposium 2011. En su estudio incluye 377 pacientes con GC afecto por micrometástasis o células tumorales aisladas en las que no se completó la LA. Con una mediana de seguimiento de 5 años, 8 pacientes (2,4%) tuvieron recaída axilar. En el análisis multivariante fueron significativos para recaída axilar el tamaño del tumor y el grado. La autora pone de manifiesto su preocupación por el abandono de la linfadenectomia en todos los casos con micrometástasis ya que, aunque la enfermedad mínima axilar puede ser un factor de bajo riesgo de recaída ganglionar, deben tenerse en cuenta otras variables para seleccionar mejor a las pacientes en las que se puede evitar la LA.

En este momento y hasta que haya mayor nivel de evidencia para el abandono o no de la LA, cada caso debe ser evaluado de forma personalizada en el Co-

mité de patología mamaria, teniendo en cuenta los factores que han mostrado su influencia en la afectación de otros ganglios además del GC. El tamaño y grado del tumor, la invasión linfo-vascular, la edad de la paciente, el Ki 67 e incluso otros factores pendientes de análisis como la clasificación por perfiles moleculares y la carga tumoral del GC medida con OSNA, seguramente nos podrán ayudar a decidir a qué pacientes no completaremos la LA.

Bibliografía.

1. Cheng G, Kurita S, Torigian DA, et al. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;38:562-75.
2. Vidal-Sicart S, Rioja ME. Detección gammagráfica e intraoperatoria del ganglio centinela en el càncer de mama. En Procedimientos en Medicina Nuclear. Rev Esp Med Nucl 2009;28:41-3.
3. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al. Sociedad Española de Senología y patología mamaria. Actualización del consenso sobre la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. Rev Senologia Patol Mam 2010;23:201-8.
4. Buscombe, J, Paganelli G, Burak ZE, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:2154-9.
5. Cody H. Clinical Significance and Management of Extra-Axillary Sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant. Surg Oncol Clin N Am 2010;19:507-17.
6. Vidal-Sicart S, Brouwer OR, Valdés-Olmos RA. Evaluation of the sentinel lymph node combining SPECT/CT with the planar image and its importance for the surgical act. Rev Esp Med Nucl 2011;30:331-7.
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349(6):546-53.
8. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of centinela lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based Surrey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. J Clin Pathol 2004;57(7):695-701.
9. Turner R, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. Ann Surg. 1997 September;226(3):271-8.
10. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-Step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. Clin Cancer res 2007;13(16):4807-16.
11. Notomi T, Okayama H, Hasubuchi H, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. Nucleic Acids Res 2000;28:E63.
12. Mori Y, Nagamine K, Tomita N, et al. Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation. Biochem Biophys Res Commun 2001;289(1):150-4.
13. Bernet L, Cano R, Martínez M, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric spanish study. Histopathology 2011;58(6):863-9.
14. Bernet Vegué L, Martínez Benaclocha M, Cano Muñoz R, et al. Molecular Diagnosis of Sentinel Lymph Nodes for Breast Cancer: One Step Ahead for Standardization. Diagn Mol Pathol 2011;20:18-21.
15. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. Histopathology 2001;40:403-39
16. Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M, et al. Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications for the use of one-step nucleic acid amplification. J Clin Pathol 2011;64(6):493-7.
17. El papel de la cirugía en el estudio del ganglio centinela en cáncer de mama. San Román JM, Díaz-Faes J. En: Avances en diagnóstico, tratamiento e investigación. Díaz-Faes J, Ruibal A. Edit. J. Díaz-Faes y A. Ruibal. León. 2006:205-21. ISBN 9788493457839.
18. Krag D, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11 (10):927-33.
19. Degnim A.C, Griffith K.A, Sabel M.S, et al. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. Cancer 2003 Dec 1; 98(11):2307-15.
20. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol. 2003 Dec;10(10):1140-51.
21. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg. 2005 Feb;24(2):319-25.
22. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. Cancer 2006;107:467-71.
23. Ganaraj A, Kuhn JA, Jones RC, et al. Predictors for nonsentinel node involvement in breast cancer patients with micrometastases in the sentinel lymph node. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2003;16:3-6.
24. Fournier K, Schiller A, Perry RR, et al. Micrometastases in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. Ann Surg 2004;239:859-63.
25. Kumar S, Bramlage M, Jacks LM, et al. Minimal disease in the sentinel lymph node: how to best measure sentinel node micrometastases to predict risk of additional non-sentinel lymph node disease. Ann Surg Oncol 2010;17:11. 2009-19.
26. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. Ann Surg Oncol 2010;17(7):1854-61.
27. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2011;305(6):569-75.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version I-2012.

Capítulo 19

Radioterapia en Cáncer de Mama.

M. Algara López, J. L. Guinot Rodríguez, E. Bayo Lozano, P. Iglesias García, J. Muñoz García.

Introducción.

La radioterapia sigue siendo un pilar básico del tratamiento del cáncer de mama, con indicación en todas las fases de la enfermedad. Su uso más extendido es como adyuvante a la cirugía, con lo que se consigue reducir la recidiva locorregional en dos tercios, asociándose a una mejora de la supervivencia[1],

El cáncer de mama es la principal indicación de irradiación en todo el mundo[2]. En los estudios GEICAM "El Álamo" I y II[3,4] con 4.532 mujeres (1990-1993) y 10.322 (1994-1997), destaca el aumento de la indicación de radioterapia en estas pacientes. En España la irradiación del cáncer de mama ha pasado del 45% en el año 1990 al 59% en el año 2000, siendo estas cifras similares a las publicadas internacionalmente[5]. Actualmente el cáncer de mama supone, aproximadamente el 30% de la carga de un Servicio de Oncología Radioterápica[6].

La integración de la radioterapia en la secuencia del tratamiento multidisciplinar ha experimentado ciertos cambios con la incorporación de las antraciclinas y los taxanos. En un principio la irradiación se administraba tras la cirugía, pero la incorporación de estos esquemas de quimioterapia más agresiva han obligado a retrasar la irradiación hasta el final de la misma. Cuando no existe indicación de quimioterapia tras la cirugía, la radioterapia debe iniciarse en los dos meses siguientes mientras que si hay indicación de quimioterapia la irradiación deberá administrarse en los seis meses siguientes, antes de un mes tras el último ciclo de quimioterapia. Aunque parece probable que la aparición de nuevos esquemas de hipofraccionamiento y de la irradiación parcial acelerada conducirán a nuevas secuencias de tratamiento y posiblemente volvamos al esquema inicial de cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

La irradiación de cadenas ganglionares y, especialmente la cadena mamaria interna, o la irradiación en pacientes con menos de 4 ganglios axilares positivos siguen siendo motivo de controversia, especialmente desde la aparición de publicaciones que cuestionan la necesidad de linfadenectomía en ciertos casos de afectación axilar del ganglio centinela[7]. Sin embargo, los nuevos resultados publicados del EBCTCG[8] sugieren que debemos ser más agresivos y tratar a todas las pacientes con ganglios afectos, independientemente del número de ellos.

La pasada década nos llevó de la radioterapia estándar en dos dimensiones a la conformada y actualmente estamos implementando la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia guiada por imagen (IGRT), que permiten una mejor distribución de la dosis y una mayor precisión en su administración. Con esto se pretende reducir aún más la toxicidad tardía, que es la responsable de los limitados beneficios en términos de supervivencia obtenidos en el pasado con la radioterapia como consecuencia de la toxicidad cardiaca.

Las recomendaciones actuales requieren la delimitación de volúmenes mediante imágenes de TC, planificación dosimétrica en tres dimensiones, tratamiento con acelerador lineal y verificación de las puertas de entrada de forma electrónica, que es la técnica más usada en España[9]. Los tratamientos en unidades de cobalto prácticamente ya no se realizan. El futuro nos llevará a utilizar esquemas de tratamiento más cortos, con mejores sistemas de inmovilización y de verificación y quizás a las dosis únicas ablativas.

Indicaciones y esquema de radioterapia.

Los volúmenes que podemos tratar son:

- **Mama.**
  Tras cirugía conservadora, tanto en carcinomas infiltrantes como en muchos intraductales. También puede estar indicada en tumores localmente avanzados que tras quimioterapia neoadyuvante no cumplan criterios de resección quirúrgica. El volumen a irradiar abarcará toda la mama con un margen de seguridad de 1-2 cm, que incluirá siempre la cicatriz de la tumorectomía. La piel y la pared torácica no serán consideradas como volumen en los estadios precoces, mientras que deberán incluirse en los estadios avanzados. Actualmente este volumen se irradia mediante dos campos tangenciales opuestos, evitando al máximo el pulmón, y se utilizan filtros compensadores en cuña o técnicas de modulación de intensidad del haz para homogeneizar la dosis. Los fotones a utilizar deberán tener una energía entre los 4 y 6 MV, en función del tamaño de la mama y de las disponibilidades.

La dosis total a administrar variará entre 45-50 Gy, a una dosis de 1,8-2 Gy al día. Este esquema clásico ha sido comparado en varios estudios[10,11,12] con técnicas de hipofraccionamiento (40 Gy en 15 fracciones) demostrándose una equivalencia en control local, supervivencia y resultados estéticos, entre ambas técnicas, con una reducción del tiempo total de tratamiento a favor del esquema hipofraccionado. Por tanto es de prever que, por su mayor comodidad, estos esquemas se impongan a los clásicos. También desde hace varios años se están aplicando programas de hipofraccionamento semanal en pacientes ancianas o con enfermedades concomitantes graves. Se administran 5-6 sesiones de 5-7 Gy una vez a la semana. Estos esquemas consiguen un buen control local aunque a costa de un peor resultado estético[13,14].

- **Lecho tumoral.**
  Su sobreimpresión está indicada en todas las pacientes menores de 70 años tras la irradiación de la mama, según los resultados a 10 años del estudio de la EORTC publicado en 2007[15]. En él, la sobreimpresión del lecho tumoral con 16 Gy produjo una reducción del porcentaje de recidivas locales en todos los grupos de edad, con mayor beneficio para las pacientes menores de 40 años. En las pacientes mayores, dado su menor riesgo de recidiva, se puede valorar la indicación de sobreimpresión en función de factores de riesgo como: presencia de carcinoma intraductal, márgenes quirúrgicos insuficientes o afectos, grado tumoral y afectación linfovascular, entre otros. El volumen a tratar se definirá con ayuda de exploraciones de diagnóstico por la imagen como mamografía, resonancia magnética, ecografía, o por las marcas radiopacas que pueda dejar el cirujano. Esta sobreimpresión en lecho tumoral o boost, puede realizarse mediante braquiterapia (técnica de tubos plásticos, agujas vectoras, o balón hinchable endocavitario), con electrones (campo directo) o fotones (campos tangenciales pequeños). La dosis total a administrar estará en función de la presencia de los factores de riesgo locales mencionados con anterioridad y oscilará entre 10 y 25 Gy, a una dosis día de 1,8-2 Gy, aunque también puede utilizarse el hipofraccionamiento. En los últimos años se están utilizando técnicas de la irradiación intraoperatoria, con electrones, fotones de kilovoltaje o braquiterapia, que exigen una colaboración muy estrecha entre cirujano y oncólogo radioterápico.

- **Tumor.**
  Cuándo no puede realizarse la cirugía, por negativa de la paciente, imposibilidad o contraindicación médica, se puede plantear una actuación subóptima con la sobreimpresión del tumor primario. La técnica de tratamiento será la misma que para el lecho tumoral. Sin embargo, la dosis a administrar será sensiblemente superior: 20-30 Gy, a una dosis de 1,8-2 Gy al día.

- **Región supraclavicular homolateral.**
  Su irradiación está indicada en todas las pacientes que presenten afectación de 4 o más ganglios axilares, linfadenectomía insuficiente (menos de 10 ganglios), afectación supraclavicular o tumores localmente avanzados. En el volumen de tratamiento se incluirán los ganglios supraclaviculares y los del nivel III axilar. La técnica de tratamiento se debe basar en la delimitación de estas áreas ganglionares en las imágenes de TC y plantear la mejor técnica. La dosis total a administrar será de 45-50 Gy a una dosis día de 1,8-2 Gy, y en caso de afectación de los ganglios supraclaviculares, puede realizarse una sobreimpresión de 10-20 Gy. No existe evidencia científica para la utilización del hipofraccionamiento en la irradiación de fosa supraclavicular, aunque algunos expertos lo aceptan[16]. En aquellas pacientes con 1-3 ganglios afectos, se individualiza cada caso y se plantea la irradiación de la fosa supraclavicular en función de factores de riesgo como edad, estatus hormonal, estadio, afectación del tejido adiposo axilar, etc. Como hemos comentado anteriormente, es muy posible que el futuro nos lleve a la irradiación de todas las pacientes con afectación ganglionar, independientemente del número de ganglios afectos. Si se opta por la irradiación el esquema del tratamiento será el habitual.

- **Niveles axilares I y II.**
  La radioterapia a este nivel está indicada en caso de enfermedad axilar voluminosa o persistente, o linfadenectomía insuficiente o inexistente. El volumen incluirá los ganglios de este nivel y, como en el caso anterior, la técnica debe estar basada en la delimitación de los volúmenes y en la planificación dosimétrica óptima. La dosis total administrada será de 45-50 Gy con fraccionamiento de 1,8-2 Gy/día. En caso de afectación macroscópica, podrá realizarse una sobreimpresión de 10-20 Gy. En este caso tampoco existe evidencia científica para utilizar las técnicas de hipofraccionamiento.

	Criterios ASTRO	Criterios GEC ESTRO
Edad	≥ 60 años	≥ 50 años
Mutación BRCA 1/2	Ausente	No aplicable
Tamaño tumoral	≤ 2 cm	< 3 cm
Estadio T	T1	T1-2
Márgenes	Negativos (≥ 2 mm)	
Grado	Cualquiera	
Invasión linfo-vascular	No permitido	
Receptores Estrogénicos	Positivos	Cualquiera
Multicentricidad	No permitida	
Multifocalidad	Unifocal, con tamaño total ≤ 2 cm	Unifocal
Histología	Ductal infitrante, mucinoso, tubular y coloide	
Carcinoma intraductal puro	No permitido	
Carcinoma intaductal extenso	No permitido	
Carcinoma lobulillar in situ asociado	Permitido	
Estadio N	pN0 (i-, i+)	
Cirugía ganglionar	BSGC o linfadenectomía	
Tratamiento neoadyuvante	No permitido	

Tabla 19.I. Pacientes "adecuadas" para ser tratadas mediante irradiación parcial según ASTRO[34] y ESTRO[35].

- **Cadena mamaria interna.**
  Su irradiación sigue siendo dudosa. No existe evidencia científica que justifique su tratamiento. Actualmente la irradiación de la cadena mamaria interna se lleva a cabo en pacientes con afectación del ganglio centinela a este nivel. El volumen incluirá los ganglios de la cadena mamaria interna homolateral. La dosis total a administrar será de 45-50 Gy a una dosis día de 1,8-2 Gy.

- **Pared torácica.**
  La irradiación de la pared torácica está indicada en recidivas locales de pacientes no irradiadas previamente y tras cirugía radical en casos de lesiones multifocales o localmente avanzadas (T3 o T4) y/o cuando existe afectación de 4 o más ganglios axilares. En pacientes con 1-3 ganglios afectos, debe individualizarse cada caso, en función de factores de riesgo. El volumen a tratar es la pared torácica donde asentaba la mama. Se debe incluir toda la cicatriz de la mastectomía. La técnica de tratamiento dependerá de la antropometría de la paciente y puede realizarse con electrones de 6-12 MV o con fotones. En nuestro país se utilizan más los campos tangenciales de fotones[9]. La dosis total a administrar será del orden de 45-50 Gy con un fraccionamiento de 1,8-2 Gy al día. En este caso tampoco existe suficiente evidencia como para plantear las técnicas de hipofraccionamiento.

- **Prótesis.**
  Las mejoras en las técnicas de reconstrucción mamaria implican la posibilidad de ofrecer a un grupo amplio de pacientes la reconstrucción inmediata tras una mastectomía, consiguiendo una mejora en el aspecto estético y psicológico muy importante para las enfermas. Por tanto, existe un aumento de pacientes tributarias de irradiación portadoras de prótesis[17,18]. Si se conoce la necesidad de radioterapia tras la cirugía, es mejor utilizar una reconstrucción autóloga[19]. Intentaremos evitar la irradiación de expansores y prótesis. La irradiación de prótesis no comporta una disminución de la eficacia de la irradiación[20], sino una disminución del resultado estético[21], especialmente por contractura capsular. Las dosis a administrar serán las habituales en la neoplasia de mama y la técnica de irradiación deberá estar basada en dosimetría tridimensional con imágenes de TC y la irradiación se realizará con fotones de alta energía de un acelerador lineal[22]. No se recomiendan las técnicas de hipofraccionamiento[23].

- **Cuadrante o volumen parcial.**
  Los buenos resultados obtenidos con el tratamiento conservador[24,25,26,27] están conduciendo a nuevo intento de limitar la cantidad de mama irradiada y con ello disminuir los efectos a largo plazo. Existen

diversos ensayos clínicos que plantean la irradiación parcial acelerada[28,29] de la mama como una alternativa en pacientes de bajo riesgo de recaída local. Con esta técnica se consigue administrar una dosis suficiente al cuadrante afecto de la mama en una única sesión intraoperatoria[30] o en varias sesiones administradas en una semana, mediante braquiterapia o radioterapia externa conformada, sin incluir toda la mama como es habitual, con la ventaja de disminuir el tiempo total de tratamiento y la comodidad para la paciente de recibir el tratamiento, bien durante la intervención o bien en la semana después de la cirugía y antes de iniciar la quimioterapia[31,32], reduciendo, también, la carga de trabajo de las unidades de radioterapia[33]. A pesar de que todavía debemos esperar resultados definitivos la comunidad científica la acepta en algunos casos. Recientemente ASTRO (American Society for Radiation Oncology) ha publicado un consenso[34] donde se define el grupo de pacientes "adecuadas" para irradiación parcial fuera de un ensayo clínico y el Grupo de trabajo de cáncer de mama del Grupo Europeo de Curieterapia ha presentado también sus recomendaciones[35]. Las características de estas pacientes se muestran en la Tabla 19.I. (Véase pág. 90)

Toxicidad.

La toxicidad depende de factores como: el volumen a tratar, la técnica de irradiación, la energía del haz, el fraccionamiento, la dosis total, utilización de **bolus**, etc..., así como los tratamientos sistémicos previos y/o concomitantes y el estado de cada paciente[36]. Los principales órganos de riesgo en la irradiación de la mama son el pulmón homolateral y el corazón (especialmente en la irradiación de la mama izquierda) si bien, gracias a los avances tecnológicos la toxicidad en estos órganos ha disminuido considerablemente[37]. La irradiación de las áreas ganglionares supraclavicular y mamaria interna producen cierto grado de esofagitis o faringitis aunque los síntomas acostumbran a ser leves.

A pesar de que la piel no es un órgano de riesgo, la radiodermitis es la toxicidad aguda de mayor importancia y la que comporta mayor disconfort para la paciente. Tras cirugía conservadora, las localizaciones más frecuentes y de mayor intensidad de la radiodermitis serán el surco submamario y los pliegues de la axila. La evolución habitual de la toxicidad cutánea de la mama durante el tratamiento será: eritema leve-moderado pudiendo ir acompañado de prurito, descamación seca, y en algunos casos, y en especial en las zonas mencionadas anteriormente, descamación húmeda pudiendo ir acompañada de infección. Los efectos crónicos incluyen hiperpigmentación, telangectasias y fibrosis subcutánea. La toxicidad cutánea radioinducida ha sido ampliamente documentada e investigada, pero debido a la subjetividad de las escalas de medida utilizadas, en la mayoría de casos, no existe una estandarización en la prevención y cuidados[38].

- **Cuidados.**
  Es importante informar a la paciente de los signos y síntomas derivados de la irradiación así como realizar una educación sobre los cuidados, especialmente dirigidos a proteger la piel de la zona de tratamiento de la exposición solar y de los cambios térmicos, se aconseja evitar la exposición solar durante el tratamiento y los meses posteriores. Utilizar tejidos de algodón e hilo que sean anchos. Si utilizan sujetadores, preferiblemente de algodón sin anillas, similares a los de practicar deporte. Adecuada higiene de la piel con agua tibia y jabón neutro[39] o suave, sin frotar, pasando suavemente la mano. Evitar productos en la zona de irradiación que puedan irritar la piel como lociones que contengan alcohol, perfumes, colonias, povidona yodada, etc. No hay evidencia para restringir el uso de desodorantes (sin aluminio) durante el tratamiento de RT[40]. Hidratar la piel con cremas emolientes, tipo avena, cremas de urea y ácido hialurónico, caléndula o rosa mosqueta (consultar previamente con el personal sanitario de radioterapia), es recomendable que cualquier producto tópico sea de absorción rápida y que se aplique con suficiente antelación antes de la sesión de tratamiento para evitar el efecto bolus[41].

Tratamiento tópico de la radiodermitis.

Eritema leve o moderado: manzanilla fría tópica, lociones hidratantes y balsámicas.

Eritema intenso e hiperpigmentación: supone un grado 1 de toxicidad y puede acompañarse de prurito. Se añadirá: compresas frías, productos cosméticos de limpieza para pieles sensibles, aloe vera[42] o aceite de rosa mosqueta.

Descamación seca: supone un grado 2 de toxicidad. Se deberá añadir: lociones hidratantes específicas para pieles irradiadas, Biafina[43] o caléndula[44] o lociones de urea más acido hialurónico[45].

Descamación húmeda: supone un grado 3 de toxicidad. Se añadirá: pomadas epitelizantes que contengan vitaminas A, D, E y óxido de zinc o cremas con corticoesteroides al 1% (evitar uso prolongado de cremas esteroideas)[46]. En reacciones dérmicas extensas, es conveniente cubrir la zona con apósitos de silicona no adhesivos o apósitos de tul en dermitis húmedas con exudado purulento o con riesgo de infección, se pueden utilizar apósitos con hidrofibra de hidrocoloides con iones de plata[47].

Bibliografía.

1. Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087-106.
2. Mock U, Mayer R, Potter R, et al. The med AUSTRON/OGRO patterns of care study on radiotherapy indications in Austria. Radiother Oncol 2004;73(Suppl2):S29-34.
3. Martín M, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1990-1993): proyecto El Álamo. Med Clin 2004;122(1):12-7.
4. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. Clin Trans Oncol 2006;8(7):508-18.
5. Foroudi F, Tyldesley S, Walker H, et al. An evidence-based estimate of appropiate radiotherapy utilization rate for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(5):1240-53.
6. Algara M, Sanz X, Foro P, et al. Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in last 15 years. Clin Transl Oncol 2008;10:47-51.
7. Giuliano A.E, Hunt K.K, Ballman K V, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2011;305(6):569-75.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011;378(9804):1707-16.
9. Algara M, Arenas M, De las Peñas D, et al. Breast Cancer Radiation Oncology Spanish Group (GEORM). Radiation techniques used in patients with breast cancer: results of a survey in Spain. Rep Pract Oncol Radiother (aceptado en prensa).
10. Munshi A, Budrukkar A. Hypofractionated radiation therapy in breast cancer: a revolutionary breakthrough or a long way to go?. J Clin Oncol 2007;25(4):458-9.
11. Whelan T, Mackenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002;94(15):1143-50.
12. The Start Trialists Group. The UK Standarisation of breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008;371(9618):1098-107.
13. Rodríguez N, Algara M, Sanz X et al. In regard to dr Ortholan et al. Int J Radiat Biol Oncol Phys 2005;62(2):616.
14. Algara M, Foro P, Reig A, et al Edad avanzada y neoplasia de mama. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. Oncología 1999;22(4):35-40.
15. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007;25(22):3259-65.
16. Yarnold J, Bentzen S, Coles C, et al. Hypofractionated whole-brast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:1-9.
17. Conferencia de consenso sobre Reconstrucción mamaria. Sociedades Españolas de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, de Oncología Radioterápica, de Diagnóstico por la Imagen en Mama y Sección de Patología Mamaria de la Asociación Española de Cirujanos.Valencia, Setiembre de 2007.
18. Pomahac B, Recht A, May JW, et al. New trends in breast cancer management: is the era of immediate breast reconstruction changing? Ann Surg 2006;244:282-8.
19. Hussien M, Salah B, Malyon A, et al. The effect of radiotherapy on the use of immediate breast reconstruction. Aur J Surg Oncol 2004;30(5):490-4.
20. Wright JL, Cordeiro PG, Ben-Porat L et al. Mastectomy with immediate expander-implant reconstruction, adjuvant chemotherapy, and radiation for stage II-III breast cancer:treatment intervals and clinical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(1):43-50.
21. Thomson HJ, Potter S, Greenwood RJ, et al. A prospective longitudinal study of cosmetic outcome in immediate latissimus dorsi breast recosntruction and the influence of radiotherapy. Ann Surg Oncol 2008;15(4):1081-91.
22. Soong IS, Yau TK, Ho CM, et al. Post-mastectomy radiotherapy after immediate autologous breast reconstruction in primary treatment of breast cancer. Clin Oncol 2004;16:283-9.
23. Whitfield GA, Horan G, Irwin MS, et al. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gy in 15 fractions. Radiother Oncol 2009;90:141-7.
24. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347(16):1233-41.
25. Veronesi U, Cascinelli N, Luigi M, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347(16):1227-32.
26. Algara M, Valls A, Foro P, et al. Control local y resultado estético en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Análisis de 397 casos consecutivos. Rev Clin Esp 1999;199(1):18-24.
27. Algara M, Sanz X, Foro P, et al. N Risk factors of local relapse in breast cancer: the importante of age. Clin Transl Oncol 2007;9:110-6.
28. Guinot L, Arribas L, Guedea F, et al. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. Rev Senología Patol Mam 2006;19(3):82-7.
29. Limbergen EV, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. Curr Opin Oncol 2006;18(6):555-62.
30. Intra M, Leonardi C, Luini A, et al. Full dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. Arch Surg 2005;140(10):936-9.
31. Hershman DL, Wang X, McBride R, et al. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(5):1353-60.
32. Vujovic O, Cherian A, Yu E, et al. The effect of timming of radiotherapy alter breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node -negative disease, with long term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(3):687-90.

33. MacDonald SM, Teghian AG. Partial breast irradiation: towards a replacement for whole-breast irradiation? Expert Rev Anticancer Ther 2007;7(2):123-34.

34. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:987-1001.

35. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (apbi) after breast-conserving surgery: recommendations of the groupe européen de curiethérapie-european society for therapeutic radiology and oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group based on clinical evidence. Radiother Oncol 2010;94(3):264-73.

36. Pérez LA, Calvo FL. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. Grupo de Investigación en Oncología Radioterápica. Barcelona: 1ª ed; Masson; 2004.

37. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cáncer. J Natl Cancer Inst. 2005;16;97(6):419-24.

38. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy. Seminars in Oncology Nursing 2006;22(3):163-73.

39. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. Radiotherapy and Oncology 2001;58:333-9.

40. Théberge V, Harel F, Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 15;75(4):1048-52. Epub 2009 Mar 26.

41. Burch S, Parker, Vann AM, et al. Measurement of 6-MV X-Ray Surface Dose when Topical Agents are Applied Prior to External beam Irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 1997;38,2:447-51.

42. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al. Phase III doubleblinded evaluation of aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:345-9.

43. Fisher J, Scott C, Stevens R, et al. Randomized phase III study comparing Best Suportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2000;48,5:1307-10.

44. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, et al. Phase III Randomized Trial of Calendula Officinalis Compared With Trolamine for the Prevention of Acute Dermatitis During Irradiation for Breast Cancer. J Clin Oncol 2004;22:1447-53.

45. Pardo Masferrer J, Murcia Mejía M, Vidal Fernández M, et al. A Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. Clin Transl Oncol. 2010 Jan;12(1):43-8.

46. Becze E. Put evidence into practice to manage radiodermatitis. ONS Connect. 2011 Nov;26(11):14-5.

47. Carusso DM, Foster KM, Blome-Everwein SA, et al. Randomized Clinical Study of Hidrofiber Dressing with Silver or Silver Sulfadiazine in the Management of Partial-Thicknes Burns. Journal of Burn Care & Research 2006;27,3:298-309.

Capítulo 20

Tratamiento Adyuvante en Cáncer de Mama.

B. Bermejo de las Heras, V. Pons Sanz, A. Lluch Hernández.

Introducción.

El tratamiento adyuvante sistémico tiene como objetivo la erradicación de la enfermedad micrometastásica, que potencialmente puede estar presente en todas las pacientes con cáncer de mama infiltrante a pesar de haber recibido un excelente tratamiento local, con el objetivo de reducir la recurrencia local y a distancia y aumentar la supervivencia. En este capítulo nos ocuparemos de la quimioterapia y tratamiento biológico adyuvantes.

Tratamiento quimioterápico adyuvante.

Indicaciones.

Tradicionalmente el estatus ganglionar ha constituido el factor pronóstico más importante en cáncer de mama, permitiendo definir dos grandes grupos de pacientes, aquellas con y sin afectación axilar. En el primer caso siempre existía indicación de quimioterapia (QT), mientras que en el caso de las pacientes sin afectación axilar ésta dependía de la presencia o no de factores de riesgo (FR).

Se consideran FR según la conferencia de Sant Gallen 2011 la edad <35 años, tamaño tumoral >2cm, grado histológico 2-3, receptores hormonales (RH) negativos, sobreexpresión/amplificación de HER2 y la presencia de invasión vascular o linfática.

Actualmente, sin embargo, en base a los datos de múltiples estudios de biología molecular y perfiles génicos sabemos que esta clasificación basada en la afectación axilar engloba un mismo grupo a pacientes con características biológicas y pronósticas diversas. En el año 2000 se publicó en Nature el trabajo de Perou y cols[1], en el que se describió que el cáncer de mama es en realidad una entidad heterogénea, con 4 grandes subtipos moleculares con un comportamiento clínico diferente: luminal A, lumial B, HER2 positivo y triple negativo. Sin embargo, el elevado coste y dificultad técnica de los arrays de secuenciación han propiciado la utilización de una clasificación más sencilla propuesta por Cheang et al[2] basada en los datos de expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), HER2 y en el

índice de proliferación Ki 67. Las características de estos 4 subtipos de cáncer de mama quedan reflejadas en la Tabla 20.I.

‣ LUMINAL A	RE y/o RP positivos, HER2 negativo, Ki 67 ≤14%
‣ LUMINAL B	Luminal B (HER2 negativo) RE y/o RP positivo, HER2 negativo, Ki 67> 14%
	Luminal B (HER2 positivo) RE y/o RP positivo, HER2 positivo, cualquier Ki 67
‣ HER2 (no luminal)	HER2 positivo, RE y RP negativos
‣ TRIPLE NEGATIVO	HER2, RE y RP negativos

Tabla 20.I. Características clinicopatológicas de los subtipos de cáncer de mama.

Los tumores luminales A, son los de mejor pronóstico, y constituye el grupo menos quimiosensible. Los tumores luminales B, son tumores más agresivos, con peor pronóstico y mayor quimiosensiblidad que los luminales A. Los tumores HER2 positivos son de mayor agresividad biológica y junto con los triple negativos, son los tumores de peor pronóstico, si bien la incorporación del trastuzumab en el tratamiento adyuvante de dichos tumores mejoró significativamente el pronóstico de los mismos. Los tumores triple negativos son agresivos, más quimiosensibles y de mal pronóstico.

A pesar de que las guías de US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) siguen basándose en la clasificación según afectación axilar, las recomendaciones de Sant Gallen de 2011[3] y las guías ESMO[4] se basan en la clasificación según subtipos biológicos. Según ambas guías, la administración de quimioterapia se basa en la presencia de grado histológico elevado, Ki 67 elevado, baja expresión de RH, positividad para HER2 y perfil triple negativo. No se considera que la afectación axilar justifique **"per se"** la indicación de QT. Según estas recomendaciones, el tratamiento de los diferentes subtipos de cáncer de mama sería el siguiente (Tabla 20.II).

‣ LUMINAL A	HT +/-QT según factores de riesgo
‣ LUMINAL B	HER2 negativo: HT +/- QT según factores de riesgo
	HER2 postivo: QT + trastuzumab + HT
‣ HER	QT + trastuzumab
‣ TRIPLE NEGATIVO	QT

Tabla 20.II. Tratamiento sistémico adyuvante de los subtipos moleculares según las recomendaciones de Sant Gallen 2011.

Actualmente existen además firmas génicas para evaluar el pronóstico de las pacientes con tumores luminales. Las más desarrolladas son el Oncotype DX RS y el MammaPrint®. El Oncotype DX RS (Recurrence Score)[5] es una firma génica de uso cada vez más generalizado en EEUU para la toma de decisiones en pacientes sin afectación axilar y RH positivos, que se realiza en muestras de parafina. Está basada en un panel de 21 genes mediante el cual se obtiene una puntuación en escala continua, denominada Recurrence Score (RS). En función de la misma las pacientes son divididas en 3 grupos pronóstico: <18 puntos, recurrencia a los 10 años de 6.8%, 18-30 puntos, 14.3% y >30 puntos, 30%. Las pacientes con un RS bajo serían candidatas a hormonoterapia (HT), aquellas con un RS alto recibirían QT y HT, estando aun pendiente de definir la estrategia de tratamiento para la duda surge en el tratamiento de las pacientes con RS intermedio. Actualmente está en marcha un estudio prospectivo para validar esta firma (TAILORx).

La otra firma genética es el MammaPrint®[6] de aplicación en pacientes con y sin afectación axilar. Su validación prospectiva se establecerá según los resultados del ensayo MINDACT, cuyo reclutamiento ha finalizado recientemente.

‣ **Esquemas con antraciclinas.**

El beneficio de las antraciclinas frente a esquemas sin antraciclinas tipo ciclofosfamida metotrexato fluorouracilo fue demostrado en múltiples estudios y fue recogido en el último metanálisis de Oxford[7], demostrando una reducción del riesgo anual de recaída del 12% y de muerte de un 11% frente a CMF, ambos estadísticamente significativos. Este beneficio es independiente del uso de tamoxifeno, estatus hormonal y afectación axilar. Los esquemas más utilizados son FAC (5-FU, adriamicina, ciclofosfamida) o FEC (5-FU, epirrubicina, ciclofosfamida), La duración óptima es de 6 ciclos administrados cada 21 días.

Los esquemas con antraciclinas sin taxanos se utilizan en pacientes con tumores luminales A, con ganglios negativos y con indicación de QT adyuvante.

La toxicidad más importante es la cardiaca, si bien la aparición de la misma es excepcional si no superamos las dosis máximas establecidas de 300 mg/m^2. para la adriamicina y 720 mg/m^2 para la epirrubicina.

- **Esquemas con antraciclinas y taxanos (T).**
  Los esquemas con antraciclinas y taxanos han sido tradicionalmente utilizados en el tratamiento adyuvante de pacientes con afectación axilar. Su incorporación en el tratamiento de pacientes sin afectación ganglionar pero con FR se ha realizado a raíz de los datos publicados por los estudios TARGET 0/ GEICAM 9805[8], que evalúa el papel de TAC (docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida) vs FAC en pacientes sin afectación axilar y con FR, demostrando diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad a favor de TAC. Otros estudios con un diseño similar, como el GEICAM 2003-10, están pendientes de resultados.

  La administración de antraciclinas y taxanos puede ser secuencial, con esquemas como ACx4 seguido de docetaxel trisemanal x4 o paclitaxel semanal x12 o bien concomitante, con esquema TAC x6.

  Las toxicidades más relevantes asociadas a la administración de taxanos son la neurotoxicidad y la toxicidad hematológica principalmente en los esqemas de combinación como por ejemplo el TAC que requiere del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos profiláctico.

  Recientemente han sido publicados del datos de un metanálisis realizado por Ginés et al[9] en el que se evalúa el papel de los taxanos en adyuvancia. Se han incluido datos de 17 estudios con más de 30.000 pacientes, observándose una reducción estadísticamente significativa del 18% en el riesgo de recaída y del 17% en el riesgo de muerte al añadir taxanos al tratamiento con antraciclinas,

- **Esquemas sin antraciclinas.**
  Durante los últimos años se ha cuestionado el papel de las antraciclinas en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, diversos estudios han evaluado el uso de esquemas de QT sin antraciclinas. Entre ellos del estudio BCIRG 006[10], en el que el esquema con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCH) se compara frente a AC seguido de docetaxel y trastuzumab, con resultados similares en cuanto a eficacia, aunque con menor incidencia de eventos cardiacos

  El estudio de US Oncology 9735[11], que compara AC frente a TC (docetaxel/ciclofosfamida) en pacientes con estadios I-III, demuestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión a favor de TC si bien en supervivencia global estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

  En la actualidad las antraciclinas siguen jugando un papel importante en el tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama.

- **Esquemas con nuevos agentes quimioterápicos.**
  - Capecitabina
    Aunque todavía no está aprobada en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, existen diferentes estudios que evalúan el papel de la capecitabina en este contexto, como el estudio finlandés FinXX-trial[12]. Se trata de un estudio fase III en el que pacientes con ganglios positivos o ganglios negativos de riesgo son randomizadas a recibir docetaxel seguido de FEC vs una rama experimental con capecitabina-docetaxel seguido de capecitabina/epirrubicina/ciclofosfamida, demostrando diferencias escasas a favor del brazo con capecitabina tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global, sin alcanzar la significación estadística.

    Otros estudios actualmente en fase de reclutamiento y pendientes de resultados son el CIBOMA para pacientes con tumores con perfil triple negativo y el ensayo de GEICAM 2003-10, respectivamente.

Tratamiento biológico adyuvante.

Los avances en el conocimiento de las características biológicas de las células tumorales, han permitido la identificación de diferentes dianas y vías moleculares y con ello el desarrollo de nuevos fármacos biológicos capaces de bloquearlas. Fármacos que a su vez tienen un perfil de toxicidad diferente al que clásicamente han presentado los agentes quimioterápicos.

- **Trastuzumab.**
  - El receptor HER2 se encuentra amplificado en aproximadamente un 25% de las pacientes con cáncer de mama, confiriendo un aumento del riesgo de metástasis y una reducción del tiempo a la progresión y de la supervivencia global.
  - Los anticuerpos monoclonales anti-HER2 han sido la primera estrategia terapéutica dirigida utilizada en el tratamiento del cáncer de mama HER-2 positivo.
  - El trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce el dominio extracelular del receptor y posee actividad antitumoral.

- En cuatro ensayos fase III se ha evaluado la incorporación de trastuzumab adyuvante en pacientes con Her-2 positivo (NSABP B-31, NCCTG N9831 (analizados de forma conjunta)[13], HERA[14] y BCIRG[15], demostrando diferencias estadísticamente significativas tanto en términos de SLE como en SG a favor de los esquemas con trastuzumab.
- La mayor parte de las pacientes incluidas en estos estudios presentan afectación ganglionar. En este grupo de pacientes, por tanto, la quimioterapia siempre debe asociarse a la administración de trastuzumab.
- El uso de trastuzumab en pacientes con ganglios negativos y sobreexpresión de HER2 se analiza tan sólo en 2 estudios, el HERA y el BCIRG 006, incluyen aproximadamente un 30% de pacientes sin afectación axilar cada uno. En ambos estudios existe una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de recidiva en el grupo con trastuzumab, manteniéndose estas diferencias en el análisis por subgrupos para las pacientes sin afectación axilar. Por tanto, el tratamiento de las pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2 con ganglios negativos y factores de riesgo de recaída se debe basar en la administración de quimioterapia y trastuzumab.
- Más recientemente también se ha incorporado en las guías de tratamiento la administración de trastuzumab en pacientes con tumores HER2 +, ganglios negativos, con tamaño < de 1cm (0,5-1 cm)[16,17].
- La principal toxicidad del trastuzumab es la cardiaca, con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Por este motivo, el trastuzumab siempre debe administrarse de forma secuencial con las antraciclinas.
- Puesto que los taxanos carecen de toxicidad cardiaca significativa, la administración con trastuzumab puede ser concurrente.
- Durante el tratamiento con trastuzumab se realizará una monitorización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica cada 3 meses.

Lapatinib.

El lapatinib es un inhibidor de tirosin-kinasa que actúa inhibiendo HER2 y EGFR. Diferentes estudios han demostrado su eficacia en cáncer de mama metastático HER2 positivo estando aprobado para dicha indicación. Actualmente existen dos estudios pendientes de resultados, el TEACH y el ALTTO, que evalúan su papel en adyuvancia.

Bevacizumab.

- El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento vasculo- endotelial (VEGF), un mediador central de la angiogenesis, ha demostrado un incremento en supervivencia libre de progresión en combinación con taxanos en enfermedad avanzada en primera línea.
- Estos datos positivos han dado pie al desarrollo de estudios en adyuvancia como el (BETH), estando aun pendientes de comunicación de resultados.

Pertuzumab.

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el dominio extracelular del HER2 en un epítopo diferente al Trastuzumab, y que ha demostrado eficacia en combinación con trastuzumab.

También se están desarrollando en la actualidad estudios en adyuvancia de dicha combinación asociada a quimioterapia.

Finalmente se resumen los esquemas que actualmente están aprobados en la adyuvancia (Ver Tabla 20.III. Esquemas terapéuticos en adyuvancia).

Esquemas sin trastuzumab	Esquemas con trastuzumab
· TACx6	· ACx4 seguido de paclitaxel semanal x12 y trastzumab x1 año
· ACx4 seguido de paclitaxel semanal x12	· ACx4 seguido de docetaxel trisemanalx4 y trastuzumab x1 año
· ACx4 seguido de docetaxel trisemanal x4	· TCHx6 y continuar con trastuzumab hasta completar un año
· TC x4	
· FAC/FEC x6	
· AC/EC x4	

Tabla 20.III. Esquemas terapéuticos en adyuvancia.

Bibliografía.

1. Perou CM, Sortie T, Eisan MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. Nature 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
2. Cheang MCU, Chia SK, Veduc E, et al. Ki67 Index, HER2 status and prognosis of patient with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:736-50.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology 2011;22:1736-47.
4. Aebi S, Davidson T, Gruber G. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010; 21 (Supplement 5): v9–v14.
5. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004;351:2817-26.
6. Van de Vijver MJ, He YD, Van`t Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predicor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1999-2009.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717.
8. Martín M, Lluch A, Seguí M, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings 2008., 26(S1): Abstract 542.
9. Ginés J, Sabater E, Martorell C. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. Clin Trasl Oncol. 2011 July 13(7);485-98.
10. Slamon D, Eiermannn W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1273-83.
11. Jones SE, Holmes FA, O`Shaughnessy SA, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1177-83.
12. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. J clin Oncol. 2012 Jan 1;30(1):11-8.
13. Romond EH, Pérez EA, Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1673-84.
14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2- positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1659-72.
15. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: A pooled analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2008 Jan 2;100(1):14-20.
16. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol 2009; 27:5700-6.
17. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumour size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:5693-9.

Capítulo 21

Tratamiento Sistémico Primario en Cáncer de Mama Temprano.

A. Urruticoechea Ribate.

¿Por qué tratamiento sistémico primario en cáncer de mama?

El tratamiento del cáncer de mama temprano y localmente avanzado se orienta a la curación con una tasa de éxitos de alta a muy alta dependiendo del estadiaje tumoral.

Ha quedado ya establecido, fuera de divergencias seculares, que el tratamiento óptimo del cáncer de mama curable es una combinación de tratamientos locales, que reduzcan de modo dramático el volumen de células tumorales (con particular interés en la extirpación de la población principal de células tumorales pluripotentes) y tratamientos sistémicos que, amén de complementar la eficacia de los tratamientos locales, ejercen una presión sobre las células tumorales diseminadas por el organismo (presentes desde los estadios más precoces) que no les permite crecer en un número significativo de casos.

Una vez establecida la necesidad de combinación de tratamientos, uno de los aspectos aún por resolver es la secuencia idónea de los mismos y, con ello, la certeza de si es mejor comenzar por un tratamiento local primario y seguirlo del sistémico o, más bien el contrario, iniciar el tratamiento por la terapia sistémica y proceder después o intercalar, la cirugía y radioterapia.

Por efecto del desarrollo histórico del tratamiento del cáncer de mama, se parte del paradigma de que, siempre que sea posible la exéresis tumoral inicial, ésta es el tratamiento de elección. Partiendo de esta situación de inicio la indicación del **tratamiento sistémico primario (TSP)** se ha ido desarrollando en tres fases:

1. Inicialmente, el TSP estaba indicado sólo en casos en que la cirugía primaria no es posible o tiene unas tasas esperadas de recaída inmediata muy altas, es decir, en carcinomas inflamatorios o con afectación cutánea o muscular extensa.
2. Implantado el tratamiento quirúrgico conservador como estándar siempre que es posible, se reconoció la utilidad del TSP para aumentar las tasas de cirugía conservadora, en casos de tumores con una relación de tamaños tumor/mama inadecuada de inicio.

3. Establecidas las dos indicaciones previas se cuestiona el papel del TSP en la era de la personalización del tratamiento oncológico.

El objetivo de este capítulo es hacer una recogida, en forma de guía/manual (sin discusiones extensas de la bibliografía), de la evidencia existente sobre indicación del TSP y, sobre todo, presentar una guía rápida de indicaciones, manejo y errores a evitar para especialistas senólogos que enfrenten este tema sin una amplia experiencia previa.

De cara a hacer el capítulo práctico se ha dividido el mismo en unas condiciones previas y en los tres tipos de tratamiento sistémico primario que se pueden considerar.

Condiciones previas para poder realizar Tratamiento Sistémico Primario.

La **Conditio sine qua non** de cara a indicar un TSP es la realización de la misma dentro de una unidad multidisciplinar de tratamiento del cáncer de mama. Fuera de condicionantes ideológicos este requerimiento se refiere a la absoluta necesidad de especialización de los diferentes profesionales de la unidad de cara a realizar las siguientes acciones indispensables:

- **Valoración global del tratamiento desde el inicio.**
  El TSP está indicado solo si el oncólogo médico está en condiciones de afirmar taxativamente que la paciente requiere tratamiento sistémico adyuvante. Con ello, es indispensable que un oncólogo médico valore la paciente de inicio conjuntamente con el cirujano.
- **Valoración quirúrgica inicial.**
  En la historia médica de la paciente es indispensable que conste por escrito la indicación quirúrgica inicial y la indicación quirúrgica en caso de reducción del volumen tumoral por efecto del tratamiento sistémico. Se ha de evitar que se den casos como el de carcinomas inflamatorios de inicio que, al no quedar bien consignado en la historia la no viabilidad de cirugía conservadora y tras una respuesta brillante al TSP, son tratados quirúrgicamente con tumorectomías.
- **Valoración conjunta por parte del radiólogo y del cirujano del estatus axilar.**
  La afectación o no afectación axilar ha de quedar taxativamente constatada desde el inicio. La axila ha de quedar estudiada radiológicamente y constatada su afectación por citología o antomía patológica. En caso de negatividad radiológica, en el seno del protocolo de la unidad de mama, se ha de valorar la realización de una biopsia del ganglio centinela antes o después del TSP (revisar capítulo al respecto). Se debe evitar iniciar un TSP sin un estudio axilar adecuado que conduzca después a un vaciamiento axilar ganglionar no indicado.
- **Valoración radiológica y marcaje del tumor.**
  Siempre que se considere a una paciente potencialmente candidata a cirugía conservadora tras un TSP se debe valorar la necesidad de realizar un estudio por resonancia nuclear magnética antes y después de la TSP. Asimismo, el tumor de cualquier paciente candidata a tratamiento conservador ha de ser marcado radiológicamente por el método decidido por el radiólogo de la unidad (habitualmente clip radio-opaco intratumoral).
- **La paciente ha de ser valorada desde el inicio.**
  Asimismo por un especialista en oncología radioterápica ya que la indicación postquirúrgica de la misma puede hacerse confusa. Es un ámbito debatido si la indicación de radioterapia se ha de basar en el estadiaje pre o post TSP pero, en cualquier caso, la indicación será mucho más precisa si el oncólogo radioterápico conoce a la paciente desde el inicio.
- **Valoración anatomopatológica.**
  A este respecto se debe recordar que cualquier paciente candidata a TSP ha de tener una cantidad suficiente de material diagnóstico en forma de Biopsia con Aguja Gruesa (BAG). No se puede indicar TSP en base a una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) o a una cantidad escasa de material en la BAG. Esto es así porque en un número no desdeñable de casos el tumor desaparecerá completamente tras la TSP (y todas las evaluaciones anatomopatológicas presentes y futuras se habrán de pasar en la pieza de biopsia) y porque es indispensable poder valorar correctamente el perfil inmunohistoquímico de los tumores (receptores hormonales, de HER2, ki- 67 como mínimo) antes de la indicación de TSP.

Tratamiento endocrino primario.

- **Contexto.**
  El TSP es un concepto que se ha desarrollado, básicamente, en base a la quimioterapia. El tratamiento hormonal ha sido un área de escaso interés hasta

hace pocos años, y su indicación se había visto limitada a pacientes de avanzada edad o frágiles por otras causas que no parecían candidatas a cirugía por el alto riesgo quirúrgico. Dos razones han convergido para poner de relieve este tratamiento. Por un lado la generación del conocimiento de que la indicación del tratamiento sistémico en cáncer de mama, más que ser guiada por criterios como el tamaño, ha de basarse en las características biológicas del tumor y, con ello, incluso en casos de tumores de más de 2 cm, si se trata de tumores de bajo grado y alta expresión de receptores hormonales (RH), el tratamiento sistémico de elección será el tratamiento hormonal excluyéndose, en muchos casos, la quimioterapia. Por otro lado, la generalización del tratamiento endocrino primario (TEP) como ámbito de investigación, iniciado en la época de comparación de los inhibidores de la aromatasa al tamoxifeno y extendido al estudio de la combinación de nuevos agentes dirigidos con agentes endocrinos.

- **Indicación.**

Es necesario clarificar desde un inicio que, para cualquier TSP, la única indicación establecida es la de tumores localmente avanzados irresecables. Todas las demás indicaciones son discutibles y no cuentan con evidencia que permita afirmar que la TSP es mejor que la cirugía seguida de tratamiento sistémico adyuvante.

Dicho esto, se puede considerar el tratamiento endocrino primario en los siguientes casos y siempre en casos de tumores con receptores hormonales positivos:

- Pacientes frágiles no operables. En este caso el tratamiento primario no se considera de inducción sino único.
- Pacientes con tumores localmente avanzados, no resecables, no candidatas a cirugía.
- Pacientes con tumores con una relación de tamaño con el pecho que indica potencial beneficio de la reducción tumoral de cara a la cirugía, y con un perfil fenotípico que indica sensibilidad específica a tratamiento hormonal más que a quimioterapia. Así, se pueden considerar como tales, tumores de grado histológico I ó II, receptores de estrógeno con alta expresión, HER2 no amplificado y Ki-67 bajo según estándar local.
- Pacientes dentro de ensayo clínico.
- Pacientes en que se desee realizar un test "in vivo" de cara a conocer la sensibilidad al tratamiento endocrino y, así, tener más datos para decidir sobre la utilidad de la quimioterapia posterior. Esta indicación se refiere a aquellos casos en que, a priori, se anticipa que la decisión sobre la administración de quimioterapia en el tratamiento adyuvante será compleja (p. ej pacientes postmenopáusicas con tumores con un perfil luminal con un riesgo bajo/intermedio). En estas pacientes, conocer en directo la sensibilidad al tratamiento hormonal puede inclinar al oncólogo en su recomendación de quimioterapia post-cirugía.

- **¿Qué terapia endocrina?**

Así como es difícil señalar cuál es el mejor esquema terapéutico en tratamiento hormonal adyuvante postquirúrgico, esta elección se hace mucho más fácil en el tratamiento primario. Dado que el TEP se va a plantear, mayoritariamente, en el contexto de pacientes menopáusicas, en que la quimioterapia tiene una indicación más dudosa, la elección se ha de realizar entre tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa. A este respecto el letrozol (2.5 mg/ día) es el fármaco que más evidencia tiene en lo que toca a superioridad a las demás terapias[1]. Obviamente, si el perfil clínico de la paciente no permite la utilización de un inhibidor de la aromatasa, el fármaco de elección es el tamoxifeno.

- **¿Cuánto tiempo ha de durar el tratamiento endocrino primario?**

Como en tantos otros aspectos relacionados con el TEP, no hay un consenso sobre la duración de la misma antes de la cirugía. Parece claro que el tiempo de tratamiento no ha de ser inferior a los cuatro meses si se pretende maximizar las posibilidades de respuesta. Sin embargo en un estudio publicado por Barnadas y colaboradores, el porcentaje de respuestas que no habían sido aún observadas a los 4 meses y sí lo fueron a los 6 meses fue del 15%[2]. Con ello, hay más argumentos para prolongar el tratamiento más allá de 4-6 meses que para lo contrario.

En cualquier caso, esta extensión del TEP se ha de hacer con un control estricto de la respuesta, que es recomendable que incluya exploración física y, en caso de duda, radiológica, cada dos meses.

- **¿Cómo se valora la respuesta al TEP?**

Este aspecto es particularmente relevante dado que,

tal y como queda comentado en párrafos previos, de la respuesta al TEP puede depender la decisión sobre el tratamiento postquirúrgico. Además este respecto se hace particularmente vital dadas las importantes limitaciones de los sistemas más frecuentes de valoración de la respuesta (RECIST, WHO...) que están más orientados a la quimioterapia que al tratamiento hormonal. En una serie de revisión realizada por nuestro grupo, las tasas de discrepancia radiológica/anatomopatológica de valoración de respuesta alcanzaban el 30% si se tenía en cuenta solamente la valoración aislada de cada profesional[3]. De este modo, la valoración de la respuesta al tratamiento ha de ser conjunta entre el clínico, el radiólogo (que, muchas veces, verá una reducción de la densidad de la imagen más que una reducción de volumen) y el anatomopatólogo (que buscará fibrosis, macrófagos espumosos y otras imágenes relacionadas con la reducción de la población tumoral viable).

Tratamiento con quimioterapia en tumores HER2 negativos.

Este capítulo atañe a los tumores que no sobre-expresan HER2, bien sean tumores triples negativos (sin expresión de receptores hormonales) o tumores con expresión de receptores hormonales pero que se consideran de un perfil menos candidato a tratamiento hormonal y más a quimioterapia. Este último subgrupo de tumores, los habitualmente denominados "Luminales B" en un ejercicio de extrapolación de la nueva taxonomía molecular basada en perfiles complejos de expresión génica[4],se suelen identificar (de un modo posibilista poco riguroso) como carcinomas infiltrantes que tengan alto grado, pobre expresión de receptores hormonales y/o Ki-67 alto.

- **Indicación de TSP**

  La indicación de quimioterapia en este tipo de tumores, más allá de los tumores localmente avanzados irresecables, basa su evidencia en el estudio NSABP B-18 en que se demostró que la quimioterapia primaria es igualmente eficaz que la quimioterapia postquirúrgica en cuanto a control de la recidiva y permite un número más elevado de cirugías conservadoras[5].

  Se ha de decir, sin embargo, que los estudios que basaron la utilidad de la quimioterapia preoperatoria se realizaron en un tiempo en que no se tenían en cuenta clasificaciones moleculares ni inmunofenotípicas y, así, mezclaban los tres grandes grupos de tumores: triples negativos, HER2 positivos y luminales. En este sentido, la instauración del paradigma de que la quimioterapia primaria permite aumentar la tasa de cirugía conservadora se basa en la mezcla de estos tres subgrupos y, habida cuenta de la gran diferencia en la biología de la respuesta a la quimioterapia entre los tres grupos, este paradigma se podría re-plantear en cada uno de ellos.

  Así, a la hora de valorar la respuesta y el volumen quirúrgico post-TSP, se pueden distinguir dos grandes grupos: tumores con respuesta concéntrica (en que la reducción del volumen tumoral es clara y homogénea) y tumores con respuesta parcheada (en que quedan islotes de tumor viable en medio de un volumen de fibrosis muy parecido al volumen inicial).

  En este sentido, en general, los tumores triples negativos y los tumores con baja expresión de receptor de estrógeno y altas tasa de proliferación son más agresivos, y, consecuentemente, presentan tasas de respuesta patológica completa más altas (de hasta el 50-60%)[6]. Este tipo de tumores suelen mostrar un patrón de respuesta más concéntrico, sin embargo, a día de hoy, no existe ningún marcador con buen capacidad predictiva del patrón histológico de respuesta y, con ello, con capacidad para discriminar aquellas pacientes que más se podrán beneficiar de un TSP de cara a reducción del volumen quirúrgico final.

  Así, podríamos establecer las indicaciones de quimioterapia primaria en tumores HER2 negativos en:

  - Tumores localmente avanzados irresecables.
  - Pacientes dentro de ensayo clínico.
  - Pacientes que se podrían beneficiar de una cirugía conservadora en caso de reducción del volumen tumoral. Dentro de este grupo se podrían considerar como mejores candidatos a una reducción concéntrica del volumen tumoral:
    - Carcinoma triples negativos.
    - Carcinoma de alto grado y con baja expresión del receptor de estrógeno.
    - Tumores sin microcalcificaciones extensas asociadas (cuya presencia condicionaría una práctica imposibilidad de cambio del volumen quirúrgico).

  Aunque ya ha quedado mencionado más arriba es conveniente subrayar dos aspectos como errores a

evitar ante la indicación de la quimioterapia primaria:

- En pacientes potencialmente candidatos a cirugía conservadora no se debería comenzar un TSP sin un marcaje previo del tumor.
- La indicación de TSP no debería condicionar la necesidad de un vaciamiento axilar en pacientes con axilas clínica y radiológicamente no afectadas por tumor. Una vez más, este tema debe de contemplarse a la luz del protocolo consensuado de cada unidad multidisciplinar.

¿Qué régimen de quimioterapia?

Habiéndose establecido la indicación de quimioterapia primaria en base a regímenes basados en antraciclinas (Fisher 1998), la investigación de la adición de taxanos a los regímenes de TSP ha demostrado aumentar la tasa de respuestas de manera adicional a las antraciclinas. A esto se añade el conocido beneficio a largo plazo de la adición de taxanos en tumores de alto riesgo (grupo dentro del que entrarían la inmensa mayoría de aquellos para los que se plantea el TSP). Asimismo, la prolongación de la quimioterapia más allá de 3-4 meses aumenta la tasa de respuestas[7].

Así pues, los regímenes de elección para la quimioterapia en esta situación son aquellos que combinan antraciclinas y taxanos y se prolongan más allá de 4 meses. Con ello los dos regímenes más habituales son:

- AC (Adriamicina + Ciclofosfamida) c.21 d x 4 → Docetaxel c.21 d x 4.
- TAC (Docetaxel- Adriamicina -Ciclofosfmaida) c.21d x 6 ciclos.

El riesgo de progresión durante el TSP

Las tasas de progresión tumoral durante la quimioterapia primaria están reportadas entre un 5 y 10% de los casos. Esta es una situación indeseable, difícil de prever y que exige rapidez a la hora de reconocerla y capacidad para reconvertir el plan terapéutico.

A la hora de evitar y manejar el problema derivado de la ocasional refractariedad absoluta de algunos tumores, se han de tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Preveer:
  Es imposible saber con certeza qué tumores son refractarios al tratamiento. Un solo parámetro histológico, derivado de la práctica clínica, sin extensa validación, parece caracterizar un subgrupo de tumores con más riesgo de refractariedad a la quimioterapia: la presencia de rasgos metaplásicos en la biopsia. Así, sin que se pueda afirmar en absoluto que el diagnóstico de carcinoma con rasgos metaplásicos (de tipo escamoso, condroide u otros) sea una contraindicación a la quimioterapia primaria, en estos tumores se ha de ser especialmente vigilante y, ante la menor duda, realizar las exploraciones radiológicas necesarias.
- Vigilar:
  El seguimiento de las pacientes bajo TSP exige experiencia del profesional oncólogo que visita a la paciente en cada ciclo. Se ha de explorar a la paciente antes de la administración de cada ciclo de quimioterapia y, preferiblemente, ha de ser el mismo oncólogo quien examine a la paciente a lo largo del tratamiento. De este modo se minimizará la frecuente incoherencia entre las exploraciones físicas de los distintos observadores. Si la respuesta por exploración física es nítida, la frecuencia de exploraciones radiológicas se puede disminuir. Sin embargo, ante la más mínima duda de crecimiento durante el tratamiento, se deberá proceder a una exploración radiológica inmediata.
- Responder:
  En caso de detectarse crecimiento tumoral durante la quimioterapia, es indispensable disponer de la agilidad organizativa que permita reconvertir el tratamiento en quirúrgico y proceder a la cirugía a la máxima brevedad.

  Los aspectos aquí mencionados, una vez más, no hacen sino abundar en la necesidad de plantear la realización de TSP solamente en el contexto de una unidad multidisciplinar, con profesionales experimentados y gestión organizativa conjunta.

Tratamiento con quimioterapia y agentes biológicos en tumores con amplificación de HER2.

El subgrupo de tumores con HER2 amplificado ha sido el que ha experimentado cambios más radicales en su tratamiento durante los últimos años. Esto ha sido así por un lado porque la determinación de la sobre-expresión/amplificación de HER2 ha permitido identificar un subgrupo de tumores biológicamente homogéneos y con gran dependencia de una vía de señalización celular. Por otro lado, el descubrimiento de fármacos que inactivan selectivamente la cascada de señalización celular desencadenada por HER2 ha permitido un cambio sin precedentes en las tasas de curación de unos tumores previamente asociados a mal pronóstico.

La adición de trastuzumab (anticuerpo monoclonal murino humanizado anti-HER2) al tratamiento de quimioterapia complementaria del cáncer de mama HER2 positivo ha reducido a la mitad el riesgo de recaída por esta enfermedad[8-10].

En el ámbito de neoadyuvancia en un primer estudio se demostró que, en tumores HER2 positivos, la adición de trastuzumab a la quimioterapia elevaba muy significativamente las tasas de respuesta patológica completa (48% vs 13%)[11].

Sin embargo, esquemas más actuales que optimizan el régimen de quimioterapia asociado a trastuzumab han alcanzado tasas de respuesta completa mayores al 60%[12].

- **¿Qué régimen de quimioterapia?**
  A día de hoy, se han publicado varios regímenes de combinación de quimioterapia y trastuzumab en el ámbito neoadyuvante. Uno de los más eficaces y con mejor tolerancia publicados fuera de un ámbito de ensayo clínico es el siguiente[13]:

  FEC75 c.21 d x 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 semanal x 12 semanas, todo ello junto a trastuzumab semanal x 24 semanas.

  Este régimen, a pesar de combinar antraciclinas y trastuzumab (ambos fármacos con riesgo de cardiotoxicidad) ha demostrado una tolerancia extremadamente buena y unas tasas de respuestas patológicas completas del 62%.

- **Precauciones específicas en estos tumores.**
  Dada la elevada tasa de desaparición tumoral en este subgrupo y la extrema sensibilidad a estos regímenes de quimioterapia se deben tener en cuenta particularmente dos aspectos:
  - Nunca comenzar el TSP sin haber marcado el tumor en caso de que no existan microcalcificaciones asociadas al mismo y de que se plantee una cirugía conservadora posterior.
  - Siempre disponer de una buena muestra histológica previa al TSP ya que lo más probable es que no exista tumor residual tras la misma.

  En base a lo aquí expuesto, los tumores HER2 positivos son particularmente buenos candidatos a TSP por:
  - La alta tasa de respuestas y, con ello, de "convertibilidad" a cirugía conservadora.
  - La importante información pronóstica que se deriva de la consecución de una respuesta patológica completa.

Bibliografía.

1. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2001;15;19(18):3808-16.
2. Barnadas A, Gil M, González S, et al. Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. Br J Cancer. 2009;10;100(3):442-9.
3. Arrazubi V, Gil JM, Moreno A, et al. Evidence of weak correlation between radiological and pathological assessment of response to primary hormonal therapy in breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2006. Abstract 403.
4. Perou Ch, Sorlie Th, Eisen B, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.
5. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16(8):2672-85.
6. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. J Clin Pathol. 2006;59(7):729-35.
7. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol. 2006 1;24(13):2019-27.
8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1659-72.
9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;20;353(16):1673-84.
10. Slamon D. N Engl J Med 2005 365:1273–83.
11. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010;375:377-84.
12. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(16):3676-85.
13. Pernas S, Gil-Gil M, de Olza MO, et al. Efficacy and safety of concurrent trastuzumab plus weekly paclitaxel-FEC as primary therapy for HER2-positive breast cancer in everyday clinical practice. Breast Cancer Res Treat. 2012;134:1161-8.

Capítulo 22

Tratamiento Quirúrgico tras Neoadyuvancia.

A. Piñero Madrona, J. M. de León Carrillo.

Introducción: ventajas, indicación actual y pautas.

Inicialmente, la administración de quimioterapia neoadyuvante, primaria o de inducción, fue una modalidad terapéutica paliativa en aquellos casos en que no era posible realizar un tratamiento quirúrgico inicial del cáncer de mama. Se trataba de carcinomas inflamatorios o tumores en estadio avanzados (estadio IIIB) en los que la cirugía radical no era posible. Se comprobó como la secuencia entre administrar la quimioterapia antes o después del tratamiento quirúrgico no conllevaba diferencias significativas en el pronóstico[1].

- **Ventajas añadidas al utilizar el tratamiento sistémico antes que el quirúrgico:**
  a) El tratamiento precoz de focos potenciales metastásicos presentes ya en esos estadios.
  b) Un mejor conocimiento de la respuesta de la enfermedad al régimen quimioterápico utilizado.
  c) La posibilidad de rescatar para poder realizar cirugía conservadora casos en los que inicialmente no era posible.
  d) La evaluación más rápida y eficiente de la efectividad de nuevos agentes de terapia sistémica (quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica) que con los ensayos clínicos tradicionales, para los que se precisan mayor cantidad de enfermas y con un seguimiento mucho mayor para conocerla[2]. Incluso se ha descrito la respuesta a la quimioterapia primaria como un factor pronóstico importante[3].
- **Inconvenientes del tratamiento sistémico primario:**
  a) La posibilidad de progresión, que aunque pequeña, se ha descrito entre un 3 y un 7%[4,5] .
  b) La repercusión que la infraestadificación obtenida con su aplicación, tanto en el tumor primario como en la axila, pueda tener en el tratamiento adyuvante posterior con radioterapia.

En la actualidad, la incorporación de tratamientos sistémicos con hormonoterapia o tratamientos biológicos dirigidos a dianas terapéuticas específicas hace recomendable el uso del término **terapia sistémica primaria (TSP)** para hacer referencia a este tipo de tratamiento. Es de prever que, con el mayor conocimiento de la biología y los factores pronósticos derivados del tumor primario, se logren tasas mejores con la aplicación de nuevos regímenes de TSP[6].

Indicación actual de la TSP.

Aunque la TSP continúa siendo la modalidad estándar para casos de carcinoma inflamatorio y localmente avanzado de mama (estadios III a y III b de la TNM), su uso es cada vez más frecuente en estadios clínico-patológicos iniciales, como tumores mayores de 2 cm con desproporción entre los volúmenes tumoral y mamario, en los que no fuese factible un tratamiento quirúrgico conservador o este conllevara un resultado cosmético insatisfactorio e, incluso, se ha llegado a recomendar que, cualquier caso que sea susceptible de quimioterapia postoperatoria, es candidato a su administración como TSP independientemente del tamaño tumoral[7]. Esta recomendación se mantendría, aunque a expensas de resultados de estudios en curso, para los otros tratamientos sistémicos (hormonoterapia y terapias biológicas).

Habría que hacer salvedad en su indicación, sobre todo cuando se busca una reducción del tamaño tumoral para lograr una cirugía conservadora posterior, de los casos de cáncer con amplio componente intraductal, generalmente asociado a microcalcificaciones extensas o los tumores multicéntricos. Del mismo modo hay que considerar que los carcinomas lobulillares infiltrantes suelen presentar una tasa de respuesta significativamente menor a la neoadyuvancia[8]. Otros factores a tener en cuenta son el grado de diferenciación tumoral y factores pronósticos como el índice de proliferación y el inmunofenotipo tumoral: los tumores de alto grado con ki67 elevado son más sensibles a la quimioterapia, y el fenotipo luminal es menos quimiosensible, respondiendo sólo un 5%, frente al triple negativo y basal-like, que presentan mejor respuesta y los que sobreexpresan Her2neu que son más sensibles al añadir terapias biológicas específicas, como trastuzumab y/o lapatinib[9,10].

Aunque no existe consenso sobre la secuencia en su aplicación, los **regímenes** que incluyen taxanos y antraciclinas son los más útiles[11], y en los que sobreexpresan HER2 se debe añadir trastuzumab[9].

En la actualidad aún no está definido el papel óptimo de la hormonoterapia primaria, aunque parece presentar evidentes ventajas en un determinado grupo de pacientes (postmenopaúsicas, edad avanzada con tumores que expresan receptores de estrógenos), sobre todo en lo que respecta a la menor toxicidad y menos efectos adversos de este tipo de tratamiento comparado con la quimioterapia. En general, se suele observar una respuesta de entre el 35 y el 50%, aunque menos de un 5% de los casos alcanza la remisión patológica completa. La duración óptima del tratamiento sería de entre 4 y 6 meses y los resultados son más satisfactorios utilizando inhibidores de la aromatasa – anastrazol, letrozol o exemestano – en comparación con tamoxifeno, aunque queda por definir el papel de estos agentes en estudios como el ACOSOG Z1031[12].

TSP Y CIRUGÍA: Valoración de la respuesta al tratamiento y planificación del tratamiento quirúrgico.

Desde el punto de vista del tratamiento quirúrgico posterior, la mayor ventaja de la TSP es la posibilidad de lograr una cirugía conservadora en casos en los que inicialmente no era posible, y la condición que lo permite sería lograr una relación de volúmenes, entre tumor y mama, que posibilitara obtener unos márgenes oncológicamente correctos junto a un resultado estético óptimo. Aunque el rango publicado es muy amplio en función de las series, las tasas de cirugía conservadora tras TSP por carcinoma localmente avanzado se sitúan en torno al 25%, con tasa de recurrencia local que varían entre el 5 y el 16% a 5 años y entre el 3 y el 24% a 10 años[2,13].

Aunque no existen unos criterios establecidos para excluir los casos susceptibles de cirugía conservadora, se han comunicado una serie de factores relacionados con la recurrencia precoz en estos casos, como son: una afectación ganglionar inicial, la invasión linfovascular, enfermedad multifocal o extensa residual y, por supuesto, la afectación de márgenes tras la cirugía[14]. En este sentido deben señalarse como contraindicaciones para poder indicar una cirugía conservadora tras TSP: tumoración residual mayor a 5 cm de diámetro, afectación directa de la piel o edema cutáneo, afectación parietal torácica, evidencia de microcalcificaciones extensas, carcinoma inflamatorio, enfermedad multicéntrica y la contraindicación o imposibilidad de administrar radioterapia adyuvante[14].

Así pues, el uso de la TSP no es óbice para conseguir unos márgenes adecuados. Debe recordarse que éstos son la variable que más se relaciona con la tasa de recidiva local tras cirugía conservadora y es el factor cualitativo más importante dependiente del cirujano.

Para valorar la respuesta a la TSP y tratar de conocer mejor algunas de las variables que se acaban de mencionar, especialmente para conocer y delimitar los márgenes tumorales es necesario planificar la cirugía basándose en determinadas pruebas complementarias. Tanto la valoración clínica como la mamografía y la ecografía presentan demasiadas limitaciones para ser útiles a este respecto. La resonancia magnética nuclear ha mostrado ser la prueba idónea para ello, siendo considerada en las Guías Europeas como el método de elección para evaluar la respuesta a TSP[15], aunque no existen aún criterios definidos para distinguir las enfermas que responden o no al tratamiento, qué parámetros de la RMN son más útiles para ello, ni unanimidad de en qué ciclo de la TSP realizar la exploración para valorarla. De esta forma, sería imperativo disponer de una RMN basal pretratamiento y otra tras el mismo, e incluso, algunos autores, recomiendan un estudio intermedio[16].

Desde un punto de vista práctico es interesante conocer la morfología del tipo de respuesta: así las reducciones tumorales concéntricas suelen ser mejores a la hora de lograr márgenes libres que las formas parcheadas, en las que no suele existir variación real en la extensión inicial del tumor dentro de la mama.

Otro aspecto importante en relación a la valoración de la respuesta tumoral es considerar el marcaje, con una o más referencias radiovisibles, de la localización del centro de la lesión. Esto es especialmente útil en los casos en que existe una respuesta completa a la TSP, lo que puede llegar a impedir localizar la lesión para su ulterior resección.

Otra técnica morfológico-funcional propuesta para valorar la respuesta a la TSP es la PET-TC con 18-FDG. La variación en el SUV (índice semicuantitativo de captacion del trazador: standard uptake value), incluso tras el primer ciclo, sería un parámetro predictivo de la respuesta final, y permite distinguir entre tejido cicatricial, radionecrosis y tumor residual[17].

De todas formas debe remarcarse que una respuesta clínico-radiológica completa, a veces, puede enmascarar una enfermedad residual microscópica, por lo

que no es excusa para no realizar un correcto tratamiento quirúrgico local en la mama tras TSP, observándose al hacerlo menores índices de recurrencia local que en pacientes tratadas sólo con TSP y radioterapia adyuvante[18].

La indicación del uso adyuvante de radioterapia postoperatoria en el tratamiento del carcinoma localmente avanzado es, posiblemente, el factor limitante más importante a la hora de considerar la reconstrucción de la mama tras mastectomía. En los casos en que no está indicada la radioterapia no existen, teóricamente, otras limitaciones fuera de las propias de cada técnica de reconstrucción.

TSP Y ESTADIFICACIÓN: Linfadenectomía vs. Biopsia de ganglio centinela.

Además de la reducción del tamaño tumoral, la afectación ganglionar es el otro componente relacionado con la infraestadificación que puede lograrse con la TSP. En este sentido se han logrado tasas en la negativización de ganglios axilares afectados hasta en un 23%[13]. Estas tasas de respuesta son incluso mayores cuando se asocian tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas (por ejemplo, trastuzumab).

El conocimiento del estado ganglionar mediante exploración ecográfica y PAAF-ecoguiada tiene la limitación de una tasa de falsos negativos de hasta el 15-20% debido a su limitada sensibilidad a la hora de detectar focos metastáticos menores de 1 cm. Además, la aplicación de TSP ha demostrado un efecto morfológico directo sobre el sistema linfático, evidenciándose un número de ganglios aislados significativamente menor tras la linfadenectomía post-TSP[19].

La utilización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en la estadificación del cáncer de mama, se ha convertido en una herramienta diagnóstica estándar de mayor sensibilidad a la hora de detectar enfermedad ganglionar, que ha ampliado sus indicaciones a situaciones en las que, inicialmente, no estaba considerada. Una de estas situaciones es, precisamente, el uso de TSP.

Existen ventajas e inconvenientes relacionadas con el momento en el que se realiza la BSGC: realizándola antes se conoce el estadio real inicial y se evitan los posibles efectos de la TSP sobre los linfáticos, pero precisa de una intervención quirúrgica extra y, aquellos casos que presentan una adecuada respuesta axilar a la TSP o cuya única afectación es el ganglio centinela, serían objeto de una linfadenectomía teóricamente innecesaria.

La BSGC estaría contraindicada tras TSP por carcinoma inflamatorio. En el carcinoma localmente avanzado, aunque existen controversias en cuanto a la secuencia del uso de la BSGC respecto a la administración de TSP, numerosos estudios apoyan tanto la posibilidad de integrarla en el proceso diagnóstico, pudiendo hacerse tanto antes como después[20]. En este sentido cabe hacer algunas consideraciones:

- **La BSGC antes de TSP** en casos con axila ecográficamente negativa, no implica diferencias respecto a su técnica y resultado en el carcinoma que se trata inicialmente con cirugía (a excepción del tamaño tumoral mayor de 5 cm, que podría considerarse por algunos autores como una contraindicación).
- **En la BSGC post-TSP** hay que diferenciar el uso de TSP con la finalidad "terapéutica", en un carcinoma localmente avanzado, de su uso para lograr una cirugía conservadora en un tumor en estadios clínicos iniciales. La respuesta de la enfermedad linfática a la TSP se ha relacionado, por algunos autores, con una mayor probabilidad de fallar a la hora de localizar el GC y con una mayor tasa de falsos negativos, achacándose a la distorsión que la fibrosis por el tratamiento puede ocasionar en la anatomía del sistema linfático.
- Debe tenerse en cuenta también la posibilidad (comunicada como ya se indicó más arriba) de no respuesta o incluso progresión comunicada en algunas series hasta en el 7% de los casos. En estas circunstancias, debe considerarse, en los casos en los que la BSGC pre-TSP, una nueva estadificación ganglionar tras la TSP.

Bibliografía.

1. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: a nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;30:96-102.
2. Waljee JF, Newman LA. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. Surg Clin N Am 2007;87(2):399-415.
3. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol. 2006;24(13):2019-27.
4. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. Ann Surg Oncol 2011;18(4):932-8.

5. Osako T, Horii R, Matsuura M, et al. Common and discriminative clinicopathological features between breast cancers with pathological complete response or progressive disease in response to neoadjuvant chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136(2):233-41.

6. Chang HR, Glaspy J, Allison MA, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. Cancer 2010;116(18):4227-37.

7. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol 2007;18(12):1927-34.

8. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. J Clin Oncol 2005;23(1):41-8.

9. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010;375(9712):377-84.

10. Baselga J, Bardbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2012;379(9816):633-40.

11. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997;15(7):2483-93.

12. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031. J Clin Oncol 2011;29(17):2342-9.

13. Yadav BS, Sharma SC, Singh R, et al. Patterns of relapse in locally advanced cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. J Cancer Res Ther 2007;3(2):75-80.

14. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. Cancer 2005;103(4):689-95.

15. Chen JH, Feig BA, Hsiang JB, et al. Impact of MRI-evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. Ann Surg 2009;249(3):448-54.

16. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. Radiology 2010;256(2):348-64.

17. Kolesnikov-Gauthier H, Vanlemmens L, Baranzelli MC, et al. Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course. Breast Cancer Res Treat. 2012;131(2):517-25.

18. Mauri D, Pavlidis N, Ionnidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97(3):188-94.

19. Neuman H, Carey LA, Olilla DW, et al. Axillary lymph node count is lower after neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg 2006;191(6):827-9.

20. Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, et al. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. Tumori 2010;96(1):17-23.

Capítulo 23

Tratamiento Hormonal Adyuvante en Cáncer de Mama. Pacientes Pre o Perimenopáusicas.

M. Bellet Ezquerra, M. Oliveira, J. M. Pérez García.

Tamoxifeno.

A diferencia de las pacientes postmenopáusicas, el tamoxifeno durante 5 años, continúa siendo hoy en día el pilar indiscutible del tratamiento hormonal adyuvante (THA) en las mujeres premenopáusicas con positividad de receptores hormonales (RH+). El meta-análisis de Oxford publicado en 2005[1] le confirió una reducción del 30 y 24% en los riesgos de recurrencia y muerte, respectivamente, para este subgrupo, describiendo, además, que este beneficio era similar independientemente de la administración o no de quimioterapia (QT). Además, el tratamiento con tamoxifeno se ha asociado a un menor número de efectos adversos (cáncer endometrial, trombosis) en la población menor de 50 años. Aunque la duración establecida son 5 años, el estudio ATLAS[2] sugirió un beneficio añadido en recurrencia con la continuación del tratamiento más allá de este período, con lo cual, y a falta de datos más definitivos, podría considerarse como una opción a discutir en la paciente de alto riesgo que persiste premenopáusica tras este período. Una cuestión recientemente planteada es la existencia de aproximadamente un 4-7% de metabolizadoras lentas del CYP2D6 (citocromo hepático que cataliza la conversión de tamoxifeno, una prodroga, en sus metabolitos activos), que podrían beneficiarse menos del THA con tamoxifeno. Asimismo, ciertos inhibidores potentes del CYP2D6, tales como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina y paroxetina principalmente), disminuirían igualmente la eficacia de tamoxifeno[3]. Aunque actualmente existen test disponibles para determinar individualmente el estado metabolizador de CYP2D6, los resultados no siempre consistentes de los estudios comunicados hasta el momento, hacen que actualmente no se recomiende la realización de dicho test, aunque se haga hincapié en evitar las interacciones farmacológicas anteriormente descritas[4].

Referencia	Nº pacientes	Tratamiento	Estado RH	Seguim (a)	Resultados
IBCSG VIII[9]	874 N-	Goserelin(G) x 2 a vs CMF oral vs CMF → G	RE+: 68% RE-: 30% RE?: 3%	7	No beneficio con adición de goserelina Pacientes jóvenes tendieron a beneficiarse de CMF→ G
E 5188/ INT0101[16]	1053 N+	CAF vs CAF+ G (5a) vs CAF+G (5a)+Tam (5a)	RE+100%	9.6	No beneficio con la adición de G a CAF (sí en pacientes < 40 años) CAF+G+Tam: mejor DFS
FNCLCC[17]	926 N+ or G2/3	OA(RT)o triptorelina x 3a Tras QT vs QT sola (77% con adria)	RH+69 RH-19% RH?12%	9.5	No beneficio con AO/SO Mejor SLE en pacientes < 40 años y RH+
ZIPP trial[18] (4 estudios)	2710 Diseño 2x2 o simple random: G si/no 43% N+	G + T x 2 a vs G x 2 a vs T x 2 a vs nada 56% sin QT previa	RE+51% RE-24% RE?25%	5.5	Mejor SLR y SG con G en todos los pacientes Mejor SLR con G en pacientes sin QT SG (G vs nada): HR 0.71(0.52-0.96) Evidencia insuficiente para concluir superiordad de G+T vs T solo
GABG IV-A-93[19]	771 N-	Goserelina x 2a vs CMF x 3	HR≈100%	4.9	SLR: Sin diferencias
ABC trial[20]	2144 Randomi. Previa a QT o no permitida	AO/SO vs no T x 5 a QT previa: 78% 91% AO	RE+39% RE-18% RE?43%	5.9	SLE y SG: sin beneficio Tendencia a beneficio en mujeres<40 a sin QT

T: Tamoxifeno, AO/SO: Ablación/Supresión ovárica; G: goserelina; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SLR: Supervivencia libre de recidiva; SG: Supervivencia global; HR: Hazard ratio

Tabla 23.I. Principales estudios que analizan el papel de la A/S ovárica tras quimioterapia en presencia/ausencia de tamoxifeno.

Supresión o ablación de la función ovárica.

La supresión de la función ovárica (SO) puede obtenerse mediante maniobras ablativas definitivas (ooforectomia, irradiación ovárica) o reversibles (análogos LHRH). Su indicación como THA, después de más de 50 años de investigación, resulta todavía controvertida. Ello es así debido a limitaciones relevantes de estudios realizados hasta el momento, tales como como falta de selección de la población por positividad hormonal, efecto propiamente castrante de la quimioterapia (QT) en muchos casos, que infravalora una maniobra supresiva adicional, y la falta de un brazo control estándar con tamoxifeno. Los datos más relevantes sobre ablación/ supresión ovárica (AO/SO) adyuvante. proceden de estudios individuales, del meta-análisis publicado en 2005[1] y del meta-análisis del 2007 de ensayos con agonistas LHRH en pacientes RH+[5]. En base a dicha evidencia, se puede afirmar lo siguiente:

- La AO como monoterapia se ha asociado a una reducción del 30% en los riesgos anual de recurrencia y de muerte, ambos estadísticamente significativos, en ausencia de QT[1]. Por otro lado, la SO con agonistas LHRH en monoterapia se ha asociado a una reducción del riesgo anual de recurrencia y muerte del 28 y 18%, respectivamente, sin significación estadística, probablemente por el número limitado de pacientes analizados (338 pacientes) y el menor seguimiento[5].
- En base a los resultados de seis estudios individuales[6-11] y del metaanálisis con análogos LHRH (N=3184)[5], sabemos que el beneficio de la AO/SO es equivalente al obtenido con una QT basada en CMF (ésta causa amenorrea en un 60% de pacientes) y que la asociación de AO/SO y tamoxifeno es o bien equivalente o bien superior a una QT basada tipo CMF o tipo FAC/FEC (con dosis de antraciclinas hoy consideradas subóptimas (4 estudios individuales[12-15], 1577 pacientes en el metaanálisis[5]).
- Sin embargo, la cuestión de mayor interés hoy en día, que es conocer si la adición de AO/SO a QT en ausencia, y sobre todo, en presencia de tamoxifeno, aporta algún beneficio, continúa sin respuesta. Los seis estudios más relevantes se resumen en la Tabla 23.I[9,16-20].

Los 3 estudios de mayor envergadura (E 5188[16], IBCSG VIII[9]; FNCLCC[17]), no demostraron beneficio en SLE con la adición del agonista LHRH (2, 3 o 5 años) para el grupo global de mujeres, pero en todos ellos se sugirió un beneficio de éste tras QT para las mujeres menores de 40 años RE+. En el ZIPP trial[18] la adición de goserelina se asoció a una reducción significativa del 20% en riesgo de recurrencia y de muerte para el grupo global de pacientes, pero no para las pacientes tratadas previamente con QT. Un 5º estudio (GABG-IVB93)[19] no demostró diferencias con la adición de goserelina a una QT basada en CMF o E-CMF.

En el meta-análisis de agonistas LHRH (2741 pacientes)[5] la adición de SO a QT con o sin tamoxifeno se relacionó con una mejoría significativa en el riesgo anual de recurrencia y muerte, del 12 y 13%, respectivamente. En el análisis por subgrupos se demostró que dicho beneficio se limitaba a la población menor de 40 años, precisamente aquella con menor probabilidad de amenorrea quimioinducida. De los 13 estudios que contribuyeron a este análisis, sólo se utilizó tamoxifeno en los 4 ensayos integrantes del ZIPP trial.

A los datos de este meta-análisis deben añadirse los procedentes del estudio ABC[20], en el que 2144 pacientes tratadas con tamoxifeno adyuvante fueron randomizadas a recibir o no AO/SO. Con 5.9 años de seguimiento no se detectaron diferencias en Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) ni en Supervivencia Global (SG). El análisis por subgrupos también demostró beneficio estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes menores de 40 años que no había recibido QT.

Tanto el estudio ZIPP como el ABC mostraron limitaciones metodológicas. En ambos casos existió una tasa baja de pacientes RH+ y la asignación a QT, e incluso de tamoxifeno[18], fue electiva. Dichas limitaciones de diseño y, sobre todo, la falta de un estudio adecuadamente dimensionado que estudie el papel de la adición de AO/SO frente a un brazo puro de QT y tamoxifeno durante 5 años explican que esta cuestión, la más relevante teniendo en cuenta los estándares de tratamiento actuales, no esté definitivamente resuelta, aunque individualmente parece razonable considerar la adición de AO/SO en pacientes de riesgo menores de 40 años y sin amenorrea quimioinducida. Afortunadamente esta pregunta ha sido abordada en el estudio SOFT, actualmente pendiente de comunicar resultados, en donde 3000 mujeres con tumores RE+ y niveles de estradiol postQT (si la han recibido) en el rango de la premenopausia fueron randomizadas a recibir el tratamiento estándar con tamoxifeno, o AO/SO + tamoxifeno, o AO/SO con exemestano, siempre durante 5 años.

Inhibidores de la Aromatasa (IA) en pacientes premenopáusicas.

El mecanismo de acción de los IA es la inhibición de la conversión de andrógenos a estrógenos, que resulta en una disminución ≥ 90% de los estrógenos circulantes en pacientes postmenopáusicas. En cambio, en presencia de actividad ovárica residual, tienen una actividad subóptima, o incluso estimuladora[21]. Debe asegurarse, pues, el estado menopáusico antes de indicarlos, y no prescribirlos indiscriminadamente en presencia de una mera amenorrea quimioinducida. En la situación de la paciente perimenopáusica, que presenta amenorrea quimioinducida, es preferible iniciar tratamiento adyuvante durante 2-3 o incluso 5 años[21], y luego plantear un switching a IA. En estos casos es recomendable comprobar bioquímicamente los niveles de estradiol y suspender el IA en caso de recuperación estrogénica.

La eficacia de los IA junto con AO/SO, se está explorando en estudios randomizados, como el estudio SOFT previamente mencionado. El ABCSG12, el primero de estos estudios en dar resultados, comparó goserelina + tamoxifeno vs goserelina + anastrozol durante 3 años en una población no tratada con QT (95%). En su última actualización[22] ha descrito similar SLE en ambos brazos de tratamiento, pero peor SG para el grupo que recibió anastrozol. El estudio ha sido criticado por la falta de un brazo estándar con tamoxifeno, el tiempo preestablecido de THA (3 años) y la falta de poder estadístico para determinar diferencias. Otro estudio, también en marcha, es el TEXT, que testa SO con tamoxifeno o exemestane. Tanto el estudio SOFT como el TEXT contribuirán a clarificar el tratamiento óptimo endocrino para las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama. Adicionalmente aportarán datos sobre toxicidad, calidad de vida y funcionalismo sexual, aspectos todos ellos de interés, teniendo sobre todo en cuenta la edad joven de las pacientes y la prolongada duración de los tratamientos hormonales propuestos.

Conclusiones.

El tratamiento con tamoxifeno (20 mg/día) durante 5 años constituye el THA estándar para las pacientes premenopáusicas RH+.

La introducción de inhibidores de la aromatasa en pacientes perimenopáusicas con amenorrea quimioinducida sólo debe considerarse tras asegurar conversión a estatus menopáusico, preferiblemente tras 2, 3 o 5 años de tamoxifeno. En esta situación debería comprobarse bioquímicamente la ausencia de recuperación de niveles de estrógenos a los pocos meses.

En las pacientes de alto riesgo de recurrencia (ej: afectación ganglionar extensa) que tras 5 años de tratamiento presentan estado premenopáusico la continuación del tratamiento con tamoxifen puede plantearse como opción en base a resultados de un único estudio (ATLAS), todavía no publicado.

El beneficio de la adición de supresión/ablación ovárica al tratamiento adyuvante estándar (QT y tamoxifeno) no ha sido estudiado adecuadamente hasta el momento. Pendiente de los resultados del estudio SOFT, el tratamiento podría considerarse en pacientes de riesgo menores de 40 años o que no presenten amenorrea quimioinducida.

La utilización de supresión ovárica con inhibidores de la aromatasa no constituye actualmente un tratamiento estándar y sólo debería utilizarse en situaciones especiales de contraindicación a tamoxifeno (ej.: tromboembolismo).

Bibliografía.

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet. 2005;365:1687-717.
2. Peto R, Davies C. on behalf of the ATLAS Collaboration. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women—preliminary results SABCS 2007, Abstract 48.
3. Goetz MP, Kamal A and Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: The role of CYP2D6 as a predictor of drug response.Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008,83:160-6.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1736-47. Epub 2011 Jun 27.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer:a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007;369:1711-23.
6. Scottish Cancer Trials Breast Group. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish Trial, Lancet 1993;341:1293-8.
7. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: From a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone-receptor positive breast cancer. J Clin Oncol, 2006;24:4956-62.
8. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelina vs cyclophosphamide methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol 2002;20:4628-35.
9. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin vs either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:1833-46.
10. Schmid P, Untch M, Kossé V, et al. Leuprorelin Acetate Every-3-Months Depot Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil As Adjuvant Treatment in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The TABLE Study. J Clin Oncol 2007;25:2509-15.
11. Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: A randomised trial (GABG trial IV-A-93) Eur J Cancer 2006;42:1780-8.
12. Roche H, (FASG 05 trial), Roche H, Mihura J, de Lafontan B, et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breastcancer patients: a randomized trial with a 7 years median follow-up. Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:Abstract 17.
13. Boccardo P, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 2000;8:2718-27.
14. Jackesz R, Haumaninger H, Kubista E, et al. Randomized Adjuvant Trial of Tamoxifen and Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil: Evidence for the Superiority of Treatment With Endocrine Blockade in Premenopausal Patients With Hormone-Responsive Breast Cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. J Clin Oncol 2002;20:4621-7.
15. Roche HH, Kerbrat P, Bonneterre J, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of Frech Adjuvant Study Group 06 randomised trial. Ann Oncol 2006;17(8):1221-7.
16. Davidson NE, O'Neill A, Vukov AM, et al. Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node–Positive, Steroid Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). J Clin Oncol, 2005;23(25):5973-82.
17. Arriagada R, LE MG, Spielmann M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Ann Oncol 2005;16:389-96.
18. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, et al. ZIPP International Collaborators' Group. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. Eur J Cancer 2006;42:895-904.
19. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, et al. Goserelin versus control after adjuvant, risk adapted chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: GABG-IV A-93. J Clin Oncol 2004;22(14S): Abstract 588.
20. Adjuvant Breast Trial Col.laborative Group. Ovarian Ablation or Suppression in Premenopausal Early Breast Cancer: Results From the International Adjuvant Breast Cancer Ovarian Ablation or Suppression Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2007;99:516-25.
21. Smith IE, Dowsett M, Tap YS, et al. Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer After Chemotherapy-Induced Amenorrhoea: Caution and Suggested Guidelines. J Clin Oncol 2006;24:2444-7.
22. Mature results from ABCSG-12: Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:15s, (suppl; abstr 533).

Capítulo 24

Tratamiento Hormonal Adyuvante en Cáncer de Mama. Pacientes Postmenopáusicas.

M. Bellet Ezquerra, M. Oliveira, J. M. Pérez García.

Los objetivos del tratamiento adyuvante sistémico son disminuir la recurrencia y aumentar la supervivencia global. Se acepta que, tras el tratamiento primario quirúrgico, hasta el 40% de pacientes, considerando globalmente ganglios negativos y positivos, presentarán recurrencia a 10 años. Por otro lado, aproximadamente 60-70% de pacientes presentan tumores primarios de positividad para receptores de estrógeno (RE) y/o progesterona (≥1% de tinción nuclear por técnicas de inmunohistoquímica)[1]. Para este subgrupo de pacientes el tratamiento hormonal sistémico representará una maniobra terapéutica crucial y, en muchos casos, la más relevante, para la reducción del riesgo de recidiva. El tratamiento hormonal adyuvante (THA) se considerará en prácticamente todos los casos, ya sea como opción sistémica única (en tumores de bajo riesgo, incluso en carcinoma ductal in situ), o bien tras la quimioterapia, en tumores de alto riesgo. No se ofrecerá a pacientes con tumores receptor hormonal (RH) negativo, dado que en este grupo no existe beneficio relevante[2-3]. A la hora de plantear el THA diferenciaremos las pacientes postmenopáusicas (>12 meses sin menstruaciones, presente capítulo) de aquéllas pre- o perimenopáusicas.

THA en pacientes postmenopáusicas.

Durante décadas el tamoxifeno (modulador selectivo de la respuesta a estrógenos, con mecanismo de acción competitivo, a dosis de 20 mg/d por 5 años) ha sido considerado el **gold standard** de THA. El metaanálisis de Oxford[2-3] confiere una reducción del 37% y 22% en las tasas anuales de recurrencia y muerte, respectivamente, en la población postmenopáusica con o sin afectación ganglionar. En la última década se han comunicado múltiples estudios[4-19] que han demostrado el beneficio de la implementación de los inhibidores de la aromatasa (IA) de última generación (letrozol 2.5 mg/d, anastrozol 1 mg/d, exemestano 25 mg/d) en el THA de las pacientes postmenopáusicas. El mecanismo de acción de los IA es la inhibición de la conversión de andrógenos a estrógenos, que resulta en una disminución ≥ 90% de los estrógenos circulantes. Los IA se han evaluado, con respecto a tamoxifeno, ya sea sustituyéndolo de entrada (monoterapia de inicio)[4,5,8], sustituyéndolo tras 2-3 años de adyuvancia con tamoxifeno (switch o secuencial)[12-18] o incorporándolos tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno (terapia de continuación)[19-21]. Los resultados de las últimas actualizaciones de los principales estudios dentro de cada estrategia se resumen en la Tabla 24.I (Véase pág. 111).

IA vs tamoxifeno: Estrategia de inicio.

El estudio Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC)[4] fue el primero en llevarse a cabo y comunicar resultados. A 10 años, y considerando únicamente la población RE+, el tratamiento con anastrozol se asoció a un beneficio significativo en supervivencia libre de enfermedad (SLE), recurrencia contralateral y recurrencia a distancia (SLRD), sin impacto en la supervivencia global (SG). En el estudio BIG1-98[5], con 8.1 años de seguimiento, se observaron beneficios en SLE, SLRD y SG en el brazo con letrozol comparado con el brazo con tamoxifeno. El último estudio en comunicar resultados ha sido el estudio Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM)[8,9], que se planteó inicialmente como una comparación directa de exemestano vs tamoxifeno x 5 años. El diseño original del estudio se modificó, a 2.75 años de iniciado, tras conocerse los resultados positivos del ensayo IES (Intergroup Exemestane Study)[12], de manera que el brazo de tamoxifeno en monoterapia pasó a ser un brazo secuencial (tamoxifeno x 2-3 años → exemestano x 2-3 años). Los primeros resultados comunicados del estudio TEAM censuraron los eventos a partir de los 2. 75 años, por lo que en realidad se compararon ambas monoterapias, describiendo beneficios significativos en SLR y SLRD. En términos de SLE existió un beneficio no significativo en el análisis por intención de tratamiento, que alcanzó la significación estadística en el análisis por tratamiento realmente recibido.

En resumen, los 3 estudios con IA de inicio describen beneficios modestos básicamente en SLE con respecto a tamoxifeno, sin que de momento pueda concluirse la superioridad de uno u otro IA en esta estrategia de inicio. Dos estudios actualmente en marcha buscan responder a esta cuestión. El primero es el estudio MA.27, que randomizó 7576 pacientes a recibir exemestano o anastrozol x 5 años.

Estrategia Estudio	Esquema	N	Seg (años)	Supervivencia libre de recidiva		Supervivencia libre de recidiva a distancia		Supervivencia global
				Reducción relativa de riesgo (%)	Reducción absoluta de riesgo (%)	Reducción relativa de riesgo (%)	Reducción absoluta de riesgo (%)	Reducción relativa de riesgo (%)
Inicio								
ATAC[4 a]	A vs T	6241	10	14 (p=0.003)	2.7 (5a) 4.3 (10a)	15[aa] (p=0.02)	1.3 (5a) 2.6 (10a)	5 (p=0.4)
BIG 1-98[5]	L vs T (solo brazos monoterapia)	4922	8.7	IPCW :18 ITT:14	2.9	IPCW: 21 ITT: 14		IPCW: 21 ITT:13
Metaanálisis[7] ATAC / BIG1-98	A/L vs T	9856	5.8	23 (p=<0.0001)	2.9 (5a) 3.9 (8a)	18 (p=0.002)	NR	6 (p=0.3)
TEAM[8]	T vs E (análisis a los 2.75 años, antes del switch)	9766	2.7	ITT (SLE): 11 (p=0.12) PP: 17 (p=0.02) ITT (SLR): 15% (p=0.02)	NR	ITT:19 (p<0.03)	NR	NR
MA.27[10]	E vs A	7576	4.1	NR	1% (p=0.85)	NR	NR	NR
Switch o secuencial (tras 2-3 años de tamoxifeno)								
IES[12]	T → E vs T	4599[b]	7.6	19 (p<0.001)	3.1 (5a) 4.5 (8a)	16 (p=0.01)	NR	14 (p=0.04)
ARNO 95[13 c]	T → A vs T	979	2.5	34 (p=0.049)	4.2	NR	NR	47 (p=0.045)
ABCSG81[4] (secuencial)	T → A vs T (ITT análisis)	3714	4.8	20 (p=0.064)	NR	22 (p=0.046)	NR	13 (p=0.33)
TEAM[9]	E vs T → E	9766	5.1	ITT (SLE): 3% (p=0.6) PP: 7% (p=0.22) ITT (SLR): 15% (p=0.02)	1 (5a)	ITT:7 (p=0.3)	NR	0 (p>0.99)
ABCSG 8 / ARNO[15]	T → A vs T	3224	2.3	40 (p=0.0009)	3.1	39	2	NR (p=0.16)
ITA[16]	T→ A vs T	448	5.3	44 (p=0.01)	5.8	NR	NR	44 (p=0.1)
Metaanálisis ARNO / ITA ABCSG8[17]	T→ A vs T	4006	2.5	41 (p= 0.0001)	3	39 (p=0.002)	2	29 (0.04)
Metaanálisis[7] ARNO / ITA / ABCSG 8 / IES	T→ A/E vs T	9015	3.9[d]	29 (p<0.00001)	3.1 (3a) 3.6 (6a)	24 (p=0.0007)	NR	21 (p=0.004)
GROCTA4B + ITA[18]	T→ AG vs T T→ A vs T	828	6.5	NR	NR	NR	NR	49 (p=0.007)
BIG1 98 +FEMTA[7e,f]	L vs T→ L	3094	5.9	HR 1.05 (0.84-1.34) (a favor L)	1.8 (2.3N+ ,1.4N-) 0%	HR 1.22(0.88-1.69) (a favor L)	NR	HR 1.13 (0.83-1.53) (a favor L)
	L vs L→T	3086		HR 0.96 (0.76-1.21) (a favor L→T)		HR 1.05 (0.75-1.47) (a favor L)		HR 0.90 (0.65-1.24) (a favor L→T)
Continuación (tras ≈ 5 años de tamoxifeno)								
MA 17[19]	T → L x5 a vs T → Placebo	5170	5.3	ITT: 32 (p<0.001) Ajustado por cross-over[6]: 48 (p<0.001)	4.6[g]	ITT: 19 (p=0.09) Ajustado[6]: 49 (p<0.001)	2.9[g]	ITT: 1 (p=0.83) Ajustado[6]: 39 (p<0.001)
NSABP 33[20,h]	T → E x5a vs T → Placebo	1562	2.5	SLE:32 (p=0.07) SLR: 56 (p=0.004)	2 2	31 (p=0.13)	NR	NS
ABCSG 6a[21]	T(± AG) → A x3a Vs T(± AG) → ∅	856	5.2	SLR: 38 (p=0.031)	4.7 (SLR10a)	47 (p=0.034)	3.4 (5a)	NS (p=0.89)

T: tamoxifeno, A: anastrozol, L: Letrozol, E: exemestane, AG: aminoglutetimida; NS: no estadísticamente significativo; NR: no reportado: IPCW: "inverse probability of censoring weighting" análisis, tiene en cuenta la población asignada al brazo de tamoxifeno que fue cruzada selectivamente a letrozol durante el estudio (N=619); ITT: análisis por intención de tratamiento; PP: por protocolo, resultados en función del tratamiento realmente administrado; HR: razón de riesgo; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SLR: Supervivencia libre de recurrencia.

[a] desestimado brazo de combinación, resultados aplicables a población RE+; [aa] Tiempo a la recurrencia a distancia; [b] pacientes RE+ o desconocidos, excluidos 125 pacientes RE-, [c]excluidos pacientes RE-; [d] Después del cambio (secuencialidad); [e] expresado en HR e intervalos de confianza del 99%; [f] 60% de pacientes asignados a placebo fueron cruzados a letrozol tras conocerse resultados del primer análisis interno; [g] Estimado a 4 a; [h] terminado prematuramente tras comunicarse los resultados de estudio MA.17; [g] Estimado a 4 a.

Tabla 24.I. Estudios adyuvantes con IA: resultados.

Los primeros resultados, comunicados en el San Antonio Breast Cancer Symposium en 2010, mostraron una eficacia similar de los dos IA (SLE 91% en ambos brazos)[10]. El segundo estudio es el Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE), que compara 5 años de letrozol con 5 años de anastrozol[11], y está pendiente todavía de comunicar resultados.

IA tras 2-3 años de tamoxifeno: Switching y secuencialidad.

Tanto el estudio con exemestano [el Intergroup Exemestane Study (IES)[12]] como los estudios que utilizaron anastrozol [el Arimidex-Nolvadex (ARNO) 95[13], el Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) 8[14] y el Italian Tamoxifen Arimidex (ITA)[16]] comunicaron beneficios en SLE para los brazos que recibieron IA tras 2-3 años de tamoxifeno. En la última actualización del estudio IES[12] se demostró un beneficio en SG para todas las pacientes RE+ o desconocido (HR 0.86, p<0.001). Un análisis conjunto de los 3 estudios con anastrozol[17] reveló un beneficio significativo en SG (p=0.04), que se confirmó en un segundo meta-análisis, esta vez incluyendo el ensayo con exemestano[7], con un incremento absoluto en SG a 6 años del 2.2%. Este segundo meta-análisis describió, además, que existía una reducción mayor de recurrencias durante los 3 años de tratamiento con IA (HR 0.60), que durante el período posterior (HR 0.92), sugiriendo la posibilidad de prolongar la duración de tratamiento con IA. En la mayoría de dichos estudios[12,13,16] la randomización se realizó a partir de los 2-3 años de la cirugía (switching propiamente dicho), lo que supone necesariamente un sesgo de selección de una población de mejor pronóstico, sin recaídas en los 2 primeros años. El único estudio que randomizó las pacientes inmediatamente tras la cirugía (secuencia propiamente dicha), el ABCSG 8[14], comunicó inicialmente un beneficio en SLE que no resultó significativo. Estos resultados, aparentemente inferiores al switching, se atribuyeron en principio a la inclusión en el análisis de las pacientes con recaídas precoces. Sin embargo, una actualización posterior demostró que la estrategia secuencial también se relaciona con una mejor SLE y SG, y que la falta de beneficio previa se debía a la inclusión en el análisis de pacientes asignadas a tamoxifen que habían sido cruzadas a anastrozol tras conocerse los resultados positivos de otros estudios. Por último, datos recientes en cuanto a estrategia de secuencialidad vienen de la mano del estudio BIG1-98[7]. Asumiendo la superioridad de letrozol vs tamoxifeno en base a datos previos, se comparó el brazo de letrozol en monoterapia vs ambas secuencias (tamoxifeno x 2 años seguido de letrozol x 3 años y Letrozol x 2 años, seguido de tamoxifeno x 3 años). El tratamiento con letrozol por 5 años se asoció a una mejor SLE, SLRD con respecto a la secuencia tamoxifen→letrozol, mientras que fue equivalente en SLE y SLRD, con una tendencia a inferior SG con respecto a la secuencia letrozol→tamoxifeno.

IA de continuación tras 5 años de tamoxifeno.

Se sabe que más del 50% de recaídas en pacientes RE+ tratadas con tamoxifeno se producen más allá de los 5 años. En ello se basó el estudio MA.17, que randomizó las pacientes a recibir letrozol vs placebo tras 5 años de tamoxifeno. Un análisis interno, con 30 meses de seguimiento, reveló un beneficio significativo en SLE para todas las pacientes, así como un beneficio en SG para las pacientes con afectación ganglionar. Ello hizo que se cerrara el estudio, se abriera el ciego y se ofreciera letrozol a las pacientes asignadas al brazo control. Tras esta decisión surgieron dudas sobre la duración óptima de tratamiento (2.5 vs 5 años, como originalmente diseñado). En una comunicación posterior se observó que las razones de riesgo de SLE y supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) mejoraban significativamente a medida que se prolongaba el tratamiento con letrozol hasta al menos 48 meses. De forma práctica la mayoría de investigadores ha ofrecido letrozol de continuación durante 5 años, incluso a pacientes de riesgo que habían permanecido algún tiempo sin THA, puesto que existen datos que sugieren beneficio en este subgrupo. Un análisis reciente del MA-17[19], con 64 meses de seguimiento, y que utilizó técnicas estadísticas adecuadas para estudios randomizados con un alto porcentaje de cruzamiento en el brazo control (60%) ha comunicado un beneficio significativo en SLE, SLED y SG para todos los pacientes. Dos estudios más pequeños, el NSABP B33[20] y el ABCSG6a[21], de diseño parecido, pero con exemestano y anastrozol, respectivamente, vienen a corroborar el beneficio en recurrencia con la continuación del IA tras haber recibido 5 años de tamoxifeno.

Efectos adversos de tamoxifeno y de los IA.

El tratamiento con tamoxifeno se ha asociado a un aumento de sofocos, tromboembolismo, eventos cerebrovasculares, flujo o sangrado vaginal, necesidad de biopsias endometriales e histerectomías, así como de cáncer endometrial, mientras que el tratamiento con IA se ha relacionado con una mayor incidencia de artromialgias, osteoporosis, fracturas, hipercolesterolemia (frente a un efecto protector de tamoxifeno) y en algunos estudios, de eventos cardíacos severos. Recientemente se han comunicado revisiones detalladas que ofrecen una información exhaustiva sobre los efectos adversos y datos de calidad de vida descritos en cada estudio[22].

Conclusiones y recomendaciones del THA en pacientes postmenopáusicas.

Los IA han demostrado consistentemente un beneficio en SLE, independientemente de la estrategia utilizada **(inicio, switching/secuencia, o continuación)**, con un perfil de toxicidad aceptable. No todos los estudios individuales han descrito beneficios en SG, y en estos casos se han esgrimido razones diversas (mortalidad por causas intercurrentes, falta de seguimiento, alto porcentaje de cruzamiento o falta de poder estadístico). El incremento en SLE, y sobre todo en SLED, se ha considerado un objetivo suficientemente válido para que la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomendara en 2004 la inclusión de un IA en el tratamiento adyuvante de todas las pacientes postmenopáusicas RH+, ya sea de inicio, o tras 2-3 o 5 años de tratamiento con tamoxifeno, eso sí estableciendo la necesidad de seguimiento, medidas de prevención y tratamiento precoz de los efectos adversos más comunes de éstos (pérdida densidad mineral ósea e hiperlipemia)[23]. Desde la edición de 2009 que el Consenso Internacional de St Gallen sobre tratamiento adyuvante recomienda el tratamiento con IA en mujeres postmenopáusicas[24-25].

El tratamiento inicial con IA resultará particularmente necesario en pacientes consideradas de alto riesgo, esto es, con tumores con alto índice de proliferación (Ki67), alto grado o afectación ganglionar.

En caso de mala tolerancia a IA de inicio (40% de artralgias a nivel asistencial) y, en base a los resultados de BIG 1-98, puede considerarse el cambio a tamoxifen, sobre todo a partir de los 2 años.

Queda pendiente conocer, aparte del mejor IA a utilizar, la duración óptima del tratamiento con éste. Para responder a esta última cuestión se han activado ya ensayos clínicos randomizados (NSABP B-42, NCT00279448, NCT 00036270, NCT00295620, MA17R, IBCSG 35-07/SOLE/NCT01281137) que darán resultados en los próximos años.

Bibliografía.

1. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations forImmunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J Clin Oncol 2010;28(16):2784-95.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet. 2005;365:1687-717.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011;378:771-84.
4. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozol and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2010;11(12):1135-41.
5. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozol and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal woman with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet Oncol 2011;12(12):1101-8.
6. The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole Therapy Alone or in Sequence with Tamoxifen in Women with Breast Cancer. N Engl J Med 2009;361:766-76.
7. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28:509-18.
8. Jones E, Seynaeve C, Hasenburg A, et al. Results of the First Planned Analysis Of the TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) Prospective Randomized Phase III Trial In Hormone Sensitive Postmenopausal Early Breast Cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2008, abstract n.15.
9. Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomized phase 3 trial. Lancet 2011;377(9762):321-31.
10. Goss PE, Ingle JN, Chapman JAW, et al. Final analysis of NCIC CTG MA.27: A randomized phase III trial of exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with hormone receptor positive primary breast cancer. 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (2010). Abstract S1-1.
11. Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? Cancer Invest. 2007 Feb;25(1):14-8.
12. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. J Clin Oncol 2012;30(7):709-17.
13. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al: Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: The ARNO 95 study. J Clin Oncol 2007;25:2664-70.
14. Dubsky PC, Jakesz R, Milneritsch B, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian breast and colorectal cancer study group. J Clin Oncol 2012;30(7):722-8.

15. Jakesz R, Jonat W, Gnang M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005;366;455-62.

16. Boccardo F. Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol 2006;17, supplement,vii10-vii14,.

17. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozol in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: A metaanalysis. Lancet Oncology 2006;7:991-6,

18. Boccardo F. Rubagotti A, Aldrighetti D, et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma. Pooled analysis of two consecutive trials. Cancer, 2007;109:1060-7.

19. Jin H, Dongsheng T, Zhao N, et al. Longer-term Outcomes of Letrozol Versus Placebo After 5 Years of Tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 Trial: Analyses Adjusting for Treatment Crossover. J Clin Oncol 2011;30:718-21.

20. Mamounas EP, Jeong J, Wickerham DL, et al. Benefit From Exemestane as Extended Adjuvant Therapy Following Five Years of Adjuvant Tamoxifen: Intent-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. J Clin Oncol 2008;20;26(12):1965-71.

21. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozol among postmenopausal breast cancer patients: Results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst 2007;99:1845-53.

22. Eisen A, Trudeau M, Shelley W, et al. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. Cancer Treatment Reviews 2008;34,157-74.

23. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors As Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. J Clin Oncol 2005;23:619-29.

24. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Threshold for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol. 2009 Aug;20(8):1319-29.

25. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1736-47.

Capítulo 25

Quimioprevención del Cáncer de Mama.

J. E. Alés Martínez, M. Pollán Santamaría.

Introducción.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres: cada año se diagnostican 1,38 millones de casos nuevos en el mundo, la mitad de ellos en países en vías de desarrollo[1]. Se estima que en la Unión Europea se detectan anualmente 332.000 nuevos casos con una tasa ajustada promedio de 77 por 100.000[1]. España presenta una incidencia moderada-baja en comparación con los países de su entorno, con tasas ajustadas de 61 casos por 100.000 mujeres[1] y 27.000 nuevos diagnósticos cada año[2]. Estas cifras suponen una carga social, médica y económica enorme que puede cuantificarse a través del número de años de vida saludable ("Disability-adjusted life years" o "DALYs") perdidos debido a una enfermedad o factor de riesgo. Se obtienen sumando los años de vida perdidos debidos a mortalidad prematura (APM) y los años perdidos debidos a discapacidad funcional (APD). En España se perdieron por cáncer de mama 74.609 DALYs en el año 2000 (la tercera causa por cáncer después del cáncer de pulmón y el cáncer colo-rectal)[3]. La disponibilidad de un agente quimiopreventivo eficaz, seguro y tolerable tendría un efecto positivo inmediato en términos de morbilidad y parámetros de salud relacionados con el cáncer de mama.

Factores de riesgo.

- **Antecedentes familiares y susceptibilidad genética.** Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica el riesgo[4]. La agrupación familiar es en ocasiones debida a mutaciones en genes de alta penetrancia, siendo BRCA1 y BRCA2 los dos genes más importantes[5]. Existen otros de alta penetrancia, como p53, PTEN, y de moderada penetrancia (ATM, CHEK2, BRIP1 y PALB2)[5]. Grandes estudios de asociación han demostrado la existencia de variantes genéticas de baja penetrancia que modularían la susceptibilidad para desarrollar este tumor en la población general, probablemente mediante un modelo poligénico[5].

- **Antecedentes personales.**
  La presencia de un patrón mamográfico denso es uno de los principales marcadores de riesgo[6,7]. La densidad mamográfica tiene un alto componente genético, pero también está modulada por los factores hormonales y reproductivos relacionados con este tumor[7]. La patología mamaria benigna aumenta la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama, principalmente si las lesiones son proliferativas y cursan con atipia[8]. Por último, la diabetes tipo II y el síndrome metabólico también se asocian con el cáncer de mama[9]. Su efecto está en gran medida mediado por la obesidad[9].
- **Peso, dieta y ejercicio físico.**
  La obesidad y la ganancia de peso en la edad adulta son factores de riesgo sólo en mujeres posmenopáusicas. En estas mujeres, el tejido adiposo es la principal fuente de estrógenos[4,10]. El ejercicio físico, por el contrario, es un factor protector[4,6,10]. Los factores dietéticos han sido muy investigados[11]. El principal factor dietético claramente asociado con el cáncer de mama es el consumo de alcohol[11,12]. La evidencia para otros nutrientes no es tan clara, aunque el alto consumo de carne roja y el consumo de grasas poliinsaturadas podrían también incrementar el riesgo[11].
- **Otros factores.**
  Entre las exposiciones ambientales y ocupacionales la más importante son las radiaciones ionizantes. La exposición en los primeros años de vida y en la adolescencia, cuando la glándula mamaria está desarrollándose, es un importante factor de riesgo[13].
- **Factores hormonales y reproductivos.**
  El cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad, pero la pendiente de incremento se ralentiza después de la menopausia, tras la caída en el nivel de estrógenos. La menarquia temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo implican mayor exposición estrogénica y retraso en la madurez glandular, lo que se traduce en un incremento del riesgo. En el mismo sentido, la alta paridad y la ooforectomía temprana son factores protectores[4]. Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo durante el tiempo de uso, pero las usuarias son mujeres jóvenes, con una incidencia basal todavía baja y el efecto desaparece tras abandonar su utilización[4]. El efecto de la terapia hormonal sustitutiva es más importante, ya que se consume en un momento de la vida donde la incidencia es sustancialmente mayor. El aumento de riesgo es mayor en usuarias de terapia combinada, en tratamientos de cinco o más años de duración y en el caso de mujeres que inician el tratamiento durante o inmediatamente después de la menopausia[14]. Los niveles circulantes de estrógenos y testosterona se correlacionan positivamente con la frecuencia de este tumor[4,6]. También se ha descrito una correlación positiva con los niveles circulantes de IGF-I, factor similar a la insulina tipo I, y su proteína transportadora IGFBP-3[15].

Tamoxifeno como agente de quimioprevención.

A principios de la década de los noventa, la importancia de los factores hormonales en la génesis del cáncer de mama, sustanciada en modelos animales[16] y la constatación de que el tratamiento con tamoxifeno adyuvante en pacientes con cáncer de mama operable disminuía la incidencia de cáncer de mama contralateral[17], justificaron la realización de varios ensayos de prevención del cáncer de mama con tamoxifeno[18,19,20]. El primer resultado positivo fue comunicado por el NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) en su estudio P-1, demostrando una reducción del 50% del riesgo de aparición de cáncer de mama en una población de riesgo elevado, seleccionada mediante el algoritmo de base epidemiológica de Gail[18]. Una revisión global de todos los estudios aleatorizados de tamoxifeno frente a placebo confirmó definitivamente que el tamoxifeno puede reducir el riesgo de aparición de cáncer de mama en mujeres con un riesgo superior al "normal"[21]. A pesar de la demostración de su eficacia, el uso generalizado de tamoxifeno como agente preventivo se ha visto limitado por la ocurrencia de varios efectos secundarios potencialmente graves, destacando el cáncer de endometrio, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. Aunque estos problemas se dan casi exclusivamente en mujeres posmenopáusicas y se atribuyen a su componente débilmente estrogénico, tamoxifeno se utiliza muy por debajo de su potencial preventivo[22,23].

Quimioprevención con raloxifeno. El estudio star.

Raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno, o SERM, como el tamoxifeno, pero no tiene efectos proliferativos sobre el endometrio.

Los estudios MORE, CORE (continuación del anterior) y RUTH, comparando raloxifeno con placebo en mujeres postmenopáusicas, demostraron que este agente disminuía la incidencia de cáncer de mama en las mujeres tratadas sin aumentar el cáncer de endometrio. Sí se detectó un incremento de fenómenos tromboembólicos venosos[24,25,26]. Estos prometedores resultados con raloxifeno dieron lugar al estudio STAR (tamoxifeno frente a raloxifeno en 19.747 mujeres posmenopáusicas con los mismos criterios de inclusión que el estudio P-1). Se trataba de definir cual de los dos SERM tenía mayor eficacia, o en su defecto un mejor perfil riesgo/beneficio en una comparación directa. Los resultados se comunicaron en 2006[27] y son los principales responsables de la aprobación en 2007 por la FDA de la indicación de quimioprevención para raloxifeno. En cuanto a eficacia, inicialmente se comunicó una incidencia similar de cáncer de mama invasivo y fracturas vertebrales y no vertebrales. En cambio, la incidencia de cáncer no invasivo (in situ) fue menor en las mujeres tratadas con tamoxifeno. En el seguimiento posterior, tamoxifeno se ha revelado superior en cuanto a prevención de cáncer de mama invasivo[28]. En el apartado de efectos secundarios e indeseables, hubo menos casos de cáncer de endometrio, como era previsible, en las mujeres tratadas con raloxifeno (1,5 frente a 2,0 casos por mil mujeres-año) y también, sorprendentemente, menos casos de embolias pulmonares y trombosis venosas en las mujeres tratadas con raloxifeno (3,7 episodios combinados por mil mujeres y año si se trataban con tamoxifeno y 2,6 en el caso de raloxifeno). Los episodios isquémicos cerebrales y coronarios fueron similares en las dos ramas de tratamiento pero hubo menos casos de cataratas en las mujeres tratadas con raloxifeno (9,72 por mil mujeres-año) que con tamoxifeno (12,2 por mil mujeres-año). En cuanto a la calidad de vida de las participantes no se detectaron diferencias globales entre los dos tratamientos, aunque las mujeres con tamoxifeno comunicaron más problemas ginecológicos, vasomotores, vesicales y calambres musculares; mientras que las mujeres con raloxifeno sufrieron más dispareunia, problemas musculoesqueléticos (dolor osteoarticular) y ganancia de peso. Freedman y cols han elaborado unas tablas para permitir la selección individualizada de raloxifeno o tamoxifeno considerando el riesgo/beneficio esperado en función de la edad[29]. La conclusión es que conforme aumenta la edad el beneficio neto va siendo más marginal.

Inhibidores de la aromatasa.

De los resultados anteriores se deduce que, a pesar de los avances logrados, queda suficiente margen de mejora para seguir investigando activamente mejores agentes de quimioprevención. Los inhibidores de la aromatasa ofrecen mayor eficacia que tamoxifeno evitando recaídas de los tumores de mama hormonosensibles y tienen también un mejor perfil de efectos secundarios. El aspecto más relevante para su uso en quimioprevención es que evitan la aparición de segundos tumores contralaterales con mayor eficacia que el tamoxifeno[30].

- **Los inhibidores de la aromatasa no esteroideos.**
  En el estudio ATAC se demostró la superioridad de anastrozol en términos de eficacia y de seguridad respecto a tamoxifeno, incluyendo menos tumores de endometrio y menos episodios vasculares[31]. Además, la incidencia de nuevo cáncer de mama contralateral fue un 42% menor en las pacientes tratadas con anastrozol respecto a las tratadas con tamoxifeno, proporcionando el mismo tipo de evidencia que justificó los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno. Se han puesto en marcha varios ensayos clínicos para comprobar si anastrozol mejora los resultados de tamoxifeno en mujeres con antecedentes de carcinoma de mama intraductal (NSABP B35, IBIS-II DCIS) o en mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama (IBIS-II). Los resultados están pendientes. Desafortunadamente, anastrozol no está exento de efectos indeseables. Su potente efecto antiestrogénico se ha asociado con un aumento de fracturas óseas en el ensayo ATAC. Este efecto secundario es especialmente preocupante, considerando que las mujeres posmenopáusicas ya tienen un riesgo mayor de fracturas osteoporóticas y el gran número de mujeres que se verían expuestas al fármaco en cualquier iniciativa poblacional de quimioprevención. Por ello, se ha recomendado el uso simultáneo y profiláctico de inhibidores de la aromatasa y bifosfonatos para impedir la pérdida de masa ósea, aunque no se dispone aún de datos que confirmen su utilidad en el contexto de la quimioprevención.
- **Quimioprevención con exemestano.**
  Exemestano es un inhibidor de la aromatasa que presenta una estructura y mecanismo de acción diferentes. Se trata de un agente esteroideo con una

estructura similar al sustrato natural de la aromatasa, la androstendiona, que se une irreversiblemente al sitio catalítico de la enzima impidiendo su actividad hasta que se sintetiza de nuevo. Por este motivo se le considera un inhibidor suicida. En el estudio IES031, que comparó tamoxifeno con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas[32], quedó demostrada la superioridad de exemestano en cuanto a reducción de eventos relacionados con el cáncer de mama: 32% menos que con tamoxifeno. Igualmente, la incidencia de cáncer de mama contralateral se redujo en un 56%. El perfil de efectos secundarios fue generalmente favorable a exemestano con menos episodios tromboembólicos, de sangrado vaginal y de segundos tumores distintos del cáncer de mama, aunque con más artralgias y episodios de diarrea, casi siempre de carácter leve. En cuanto al sistema óseo, hubo más episodios de osteoporosis y fracturas óseas en las mujeres tratadas con exemestano, aunque sin alcanzar significación estadística.

- **El estudio Excel.**

Este perfil favorable de eficacia y seguridad motivó su elección para un gran estudio de quimioprevención el ensayo MAP-3/ExCel[33] donde se han comparado exemestano y placebo en un estudio internacional aleatorizado, doble ciego, de 4.560 mujeres posmenopáusicas de alto riesgo para cáncer de mama (432 españolas), seleccionadas en base a una puntuación superior a 1,67 en la prueba de Gail, edad mayor o igual a 60 años o antecedentes de lesiones mamarias indicativas de alto riesgo (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar in situ, carcinoma intraductal operado con mastectomía simple). El estudio se diseñó para detectar una reducción del 65% en la incidencia de cáncer de mama infiltrante con exemestano respecto a placebo. Con un seguimiento medio de 35 meses se diagnosticaron 11 tumores de mama invasivo con E y 32 con P (incidencia anual 0,19% vs 0,55%; HR 0,35; 95% IC 0,18-0,70; p = 0,002). Es decir se obtuvo una reducción de incidencia de cáncer de mama invasivo del 65% en las mujeres tratadas con exemestano. Los resultados fueron casi idénticos entre las mujeres de Norteamérica (HR 0,34; 95% IC: 0,16-0,71) y Europa (>95% de España) (HR 0,39; 95% IC: 0,07-1,99). La mayoría de los tumores son estadios iniciales y RH+ (7E/27P). Exemestano fue superior en todos los subgrupos. La reducción relativa de riesgo considerando cáncer invasivo y CDIS fue del 53% (HR 0,47; 95% IC: 0,27-0,79; p = 0,004) con 64 casos (20E/44P). Las fracturas óseas, osteoporosis, hipercolesterolemia o eventos cardiovasculares fueron iguales en las dos ramas. No se encontraron diferencias clínicamente significativas en Calidad de Vida. Es interesante que exemestano redujera la tasa de cáncer de mama infiltrante en las mujeres posmenopáusicas españolas en un grado similar al conjunto del estudio, aunque los criterios de selección de las pacientes fueron más exigentes en la cohorte española (Gail más alto, mayor frecuencia de lesiones precursoras o indicativas de alto riesgo). Si los resultados del estudio se extrapolaran a la población española teóricamente susceptible podría obtenerse en nuestro país una reducción de la incidencia anual del cáncer de mama del 34-58%[34].

Más allá de la inhibición estrogénica.

Hasta ahora ninguna de las maniobras farmacológicas estudiadas parece tener eficacia para la prevención del cáncer de mama sin expresión de receptores hormonales. Esto puede cambiar en el futuro con la ampliación de nuestros conocimientos sobre los mecanismos básicos de la carcinogénesis del cáncer de mama. Entre las nuevas dianas moleculares con posible aplicación para la prevención de los fenómenos iniciales de transformación oncogénica resultan prometedoras las investigaciones sobre las vías “Hedgehog”, Wnt y Notch de transmisión de señales[35]. Otra vía emergente de intensa investigación en el desarrollo del cáncer de mama es la vía de los factores análogos a la insulina IGF y sus receptores.

Conclusiones.

La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado de forma definitiva. Los efectos adversos asociados impiden su uso indiscriminado pero existen grupos de mujeres que pueden beneficiarse del uso de tamoxifeno o raloxifeno y disminuir de forma considerable sus posibilidades de desarrollar cáncer de mama. El estudio MAP-3/Excel ha demostrado concluyentemente que con exemestano se pueden mejorar notablemente las opciones de quimioprevención en mujeres postmenopáusicas.

Sin embargo quedan lagunas considerables para las que no hay soluciones a corto plazo: la prevención en mujeres premenopáusicas no elegibles para tamoxifeno o la prevención del cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Para lograr el éxito en estos apartados será decisivo profundizar en el conocimiento de los mecanismos subyacentes en la carcinogénesis, con el descubrimiento de nuevas dianas moleculares y agentes frente a ellas que interfieran de forma precoz en el desarrollo del cáncer de mama.

Bibliografía.

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. 2010. Lyon,France, International Agency for Research on Cancer. IARC CancerBase No.10.
2. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. Ann Oncol 2010;21 Suppl 3:iii30-iii36.
3. Fernandez de Larrea-Baz N, Alvarez-Martin E, Morant-Ginestar C, et al. Burden of disease due to cancer in Spain. BMC Public Health. 2009 Jan 30;9(1):42.
4. Colditz GA, Baer HJ, Tamini RM. Breast Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. New York: Oxford University Press, 2006:995-1013.
5. Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Long J, et al. Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. Lancet Oncol 2011;12(5):477-88.
6. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al. Prevention of breast cancer in posmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. J Natl Cancer Inst 2009;101(6):384-98.
7. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, et al. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. Breast Cancer Res 2011;13(6):223.
8. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, et al. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. Cancer 2006;106(10):2104-12.
9. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. Am J Clin Nutr 2007; 86(3):s823-35.
10. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition,Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington D.C.: AICR, 2007.
11. Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, et al. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. Cancer 2007;109(12 Suppl):2712-49.
12. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, et al. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer 2008;122(8):1832-41.
13. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. Breast Cancer Res 2005;7(1):21-32.
14. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in posmenopausal women. JAMA 2010;304(15):1684-92.
15. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. Lancet Oncol 2010;11(6):530-42.
16. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. Eur J Cancer 1976;12:419-24.
17. Fisher B, Redmond C. New perspective on cancer of the contralateral breast: a marker for assessing tamoxifen as a preventive agent. J Natl Cancer Inst 1991;83:1278-80.
18. 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. J Natl Cancer Inst 2005;97(22):1652-62.
19. Powles T, Eales R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998 Jul 11;352(9122):98-101.
20. Veronesi U, Maisouneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet 1998 Jul 11;352(9122):93-7.
21. Cuzick J, Powles T. Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 2003 Jan 25;361(9354):296-300.
22. Andrew N. Freedman, B. I. Graubard, et al. Estimates of the Number of U.S. Women Who Could Benefit From Tamoxifen for Breast Cancer Chemoprevention. J Natl Cancer Inst (2003) 95(7):526-32.
23. Armstrong K, Quistberg DA, Micco E, et al. Prescription of tamoxifen for breast cancer prevention by primary care physicians. Arch Intern Med 2006;166(20):2260-5.
24. Cauley J A. Continued breast cancer risk reduction in posmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat. 2001 Jan;65(2):125-34.
25. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in posmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst. 2004 Dec 1;96(23):1751-61.
26. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators.Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in posmenopausal women. N Engl J Med. 2006;355:125-37.
27. 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. JAMA. 2006;295:2727-41.
28. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham LD, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2010;3:696-706.
29. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/Risk Assessment for Breast Cancer Chemoprevention With Raloxifene or Tamoxifen for Women Age 50 Years or Older. J Clin Oncol 2011,29:2327-33.
30. Cuzick J. Aromatase Inhibitors for Breast Cancer Prevention. J Clin Oncol, 2005,23:1636-43.
31. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-2.
32. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: An updated analysis of the Intergroup Exemestane Study. J Clin Oncol 2012;30:709–17.
33. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Posmenopausal Women. N Engl J Med 2011;364:2381-91.
34. Alés-Martínez JE, Ruiz A, Richardson H, et al. Estudio aleatorizado de exemestano controlado con placebo en prevención primaria de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas: resultados en la cohorte española. Map.3/Excel/Geicam 2003-08. SEOM 2011.
35. Zardawi SJ, O'Toole SA, Sutherland RL, et al. Dysregulation of Hedgehog, Wnt and Notch signalling pathways in breast cancer. Histol Histopathol. 2009 Mar;24(3):385-98.

Capítulo 26

Seguimiento Clínico en Cáncer de Mama.

B. Merck Navarro, F. Vicente García.

El diagnóstico precoz y los tratamientos adyuvantes han mejorado significativamente el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. Alrededor del 60% de todas las recaídas acontecen en los 5 primeros años tras finalizar el tratamiento, y su frecuencia disminuye con el paso del tiempo. No obstante, un porcentaje de enfermas va a desarrollar diseminación sistémica, pudiendo fallecer por este motivo.

No existe evidencia de que el diagnóstico precoz de la recidiva, local o sistémica, mejore la supervivencia. A pesar de ello, la mayoría de las pacientes desea asegurarse de estar libre de enfermedad, y que en caso de recidiva, esta sea detectada y tratada lo antes posible[1]. Esta ausencia de beneficio en supervivencia ha sido documentada en la guía clínica de ASCO titulada "American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting". Esta Sociedad publicó en 1997 su primera guía clínica basada en la evidencia para la detección de la recidiva, fundamentada en que el uso de una técnica o medicación solo se justifica por la mejora de los resultados clínicos. Dichos resultados clínicos son: beneficio en supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad; mejora en calidad de vida; reducción de toxicidad y mejora de la relación coste-efectividad. Las sugerencias de ASCO se han guiado por estos criterios y se han recomendado las exploraciones diagnósticas complementarias, siempre que demostraran un impacto positivo sobre los resultados clínicos[2].

El seguimiento en cáncer de mama se basa, tradicionalmente, en la exploración clínica y en la mamografía, aunque existen variaciones en los patrones de control de la enfermedad, que implican un aumento en el coste. El estudio de Mille y colaboradores, evidenció un incremento en el precio entre 2,2 y 3,6 veces cuando se realizan exploraciones diagnósticas, durante el seguimiento, en ausencia de síntomas, Con la introducción de la guía de seguimiento se redujo la factura en un tercio por caso[3].

Varios estudios randomizados que han comparado el seguimiento intensivo con el seguimiento estándar, no han objetivado beneficio en supervivencia (evidencia nivel 2)[4]. Así, Rojas y col.[5], en su revisión Cochrane de cuatro ensayos randomizados que incluían 3055 mujeres, no encontraron diferencia en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad, entre el grupo de pacientes seguidas intensivamente, con análisis de laboratorio y pruebas de imagen, y aquellas evaluadas mediante exploración clínica y mamografía. Esta tesis fue confirmada en la guía de práctica clínica publicada por la "Health Canada's canadian breast cancer iniciative" en 2005[6].

En cambio, el National Institute for Clinical Excellence (NICE)[7] recomienda suspender el seguimiento clínico habitual a los tres años y su control en Atención Primaria, con un circuito de rápido acceso a la unidad de mama en caso de recidiva. Se exceptuarían las pacientes incluidas en ensayos clínicos. Esta recomendación tiene un bajo nivel de evidencia, y no ha tenido demasiada aplicación asistencial[8].

En nuestro país, las pacientes son controladas por los cirujanos o ginecólogos, oncólogos médicos y radioterápicos. En los hospitales donde se han establecido las unidades multidisciplinares de mama, se ha coordinado el seguimiento, reduciendo el número de visitas innecesarias, es decir aquellas en las que se duplica la exploración física en un tiempo inferior a los 3 meses, en ausencia de síntomas. Sería recomendable la redacción de un protocolo en cada hospital para tal fin.

La incorporación progresiva de enfermeras especializadas en Senología a las unidades de mama, aparte de ser un objetivo irrenunciable para una mejor calidad asistencial, permitirá la puesta en marcha de programas de educación, encaminados al conocimiento de los síntomas de recidiva. Algunas sociedades médicas, como ASCO, ya han redactado una guía para sus pacientes.

La disponibilidad de un método para la estimación del riesgo de recidiva a los 10 años como Adjuvant! Online permite diferenciar subgrupos en relación al riesgo de recidiva y mortalidad en base a las características patológicas de la neoplasia. No existen en la actualidad estudios que hayan analizado el beneficio de un seguimiento intensivo en estas pacientes con mayor riesgo. Tampoco se han publicado trabajos acerca de la utilidad de los perfiles moleculares, determinados por microarrays, en el seguimiento del cáncer de mama.

Conclusiones.

- Todas las mujeres deben ser revisadas, mediante historia clínica y exploración física, cada 3-6 meses durante los 3 primeros años y después cada 6-12 meses durante los siguientes dos años. Pasado este tiempo, las revisiones serán anuales[9].
- Los especialistas en senología deben informar a las pacientes acerca de los síntomas de recidiva como: aparición de nuevos nódulos, dolor óseo, dolor torácico, disnea, dolor abdominal o cefaleas persistentes.
- Tras tratamiento conservador se realizará una mamografía de control al menos 6 meses después de finalizar la radioterapia y con posterioridad anualmente.
- La mama contralateral se seguirá mediante exploración física y mamografía anual.
- Se recomendará a todas las pacientes un control ginecológico anual[10].

Bibliografía.

1. Association of Breast Surgery at BASO 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009;35 Sup 1:1-22.
2. Klatcheressian JL, Wolff A, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 up-date of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. JCO 2006;24(31):1-7.
3. Mille D, Roy T, Carrère MO, et al. Economic impact of harmonizing medical practices: compliance with clinical practice guidelines in the follow-up of breast cancer in a French Comprehensive Cancer Center. Clin Oncol. 2000 Apr;18(8):1718-24.
4. Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients after primary therapy. En Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the breast. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004:1055-66.
5. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow up strategies for women treated for early breast cáncer. Cochrane Database System Review. 2005;25(1):CD001768.
6. Grunfeld E, Dhesy-Thind S and Levine M for the Steering Committee on: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). CMAJ 2005;172:1319-20.
7. NICE. Improving outcomes in breast cancer-manual update. London: National Institute for Clinical Excellence 2002.
8. Dixon JM, Montgomery DA. Extended follow-up of breast cancer patients in clinic wastes time for both patients and doctors: the case for. Breast Cancer Research 2008, 10(Suppl 4):S7.
9. Sánchez Rovira P. y Salinas J. Seguimiento postratamiento. Recomendaciones. Niveles de evidencia. En GEICAM: Programa de formación multidisciplinar en cáncer de mama. Tomo II (124-8). Madrid 2006.
10. Tellez de Peralta FJ. Seguimiento y control del cáncer de mama operado. En Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos: Cirugía de la mama, Pág. 326-333. Madrid, 2006.

Capítulo 27

Enfermería Oncológica. Unidad de Mama. Hospital de Día. Investigación Oncológica.

A. Arbona Rovira, M. Martínez Lorenzo, G. Fierro Barrabés, Mª T. Aguinaga Aizcorreta.

La atención de las pacientes afectas de cáncer de mama debe realizarse preferentemente en Unidades Multidisciplinares, que cumplan los requisitos internacionales establecidos y que proporcionen a las pacientes una atención y cuidado en todas sus fases, desde el cribado hasta el cuidado de la enfermedad avanzada o metastásica. La creación de estas Unidades Multidisciplinarias introduce el concepto de una enfermería especializada que desarrollará el papel de "patient advocacy" (abogada de la paciente), cuya labor es mucho más amplia que la meramente asistencial y que abarca aspectos diversos encaminados a cubrir sus cuatro funciones básicas[1,2,3].

Función Asistencial.

- Aplicar un plan de cuidados que abarca acciones preventivas, terapéuticas y paliativas.
- Colaborar en el soporte psicológico durante el proceso quirúrgico y los tratamientos sistémicos neoadyuvantes y/o adyuvantes. La sociedad concede a la mama una parte importante de la belleza femenina, por esto motivo cualquier intervención sobre la mama, máxime en los casos de mastectomía, puede constituir un grave problema psicológico, en cuanto modifica la imagen corporal de la mujer y afecta a un órgano que entraña un fuerte sentimiento de sexualidad.
- Facilitar el alta precoz de la paciente.
- Continuidad del proceso asistencial después del alta hospitalaria, proporcionando a las pacientes un teléfono de contacto, para facilitar el acceso al personal de la unidad en caso necesario.

Función Docente.

- Aplicación del programa de educación sanitaria dirigido a la paciente y cuidador principal.
- Proporcionar una información precisa y suficiente que disminuya la ansiedad y el distrés generadores de miedo y depresión.
- Dedicación a la docencia de las alumnas de la Escuela Universitaria de Enfermería.

- **Función Gestora.**
  - Gestión de los recursos materiales que precisa la Unidad.
  - Gestión de la eficiencia de los recursos humanos que precisa la Unidad.
  - Coordinar el acceso de las pacientes a los recursos anteriores (gestora de casos).
- **Función Investigadora.**
  - Proyectos de investigación relacionados con la patología propia de la Unidad.
  - Participación en la ejecución de ensayos clínicos donde el personal de enfermería juega un rol importante[4].

Dentro de la dinámica de la Unidad de Mama, es importante reseñar que el profesional de enfermería colabora con los diferentes especialistas y servicios que interactúan en el tratamiento de la paciente, teniendo un papel relevante en la coordinación total del proceso asistencial.

Funciones de la enfermería de la unidad de mama.

La consulta de Enfermería de la Unidad de Mama contribuye y actúa a la continuidad de todo el proceso asistencial. Tiene como objetivo ofrecer una asistencia integral e integradora, que tenga en cuenta el equilibrio emocional de la mujer, la imagen corporal y la reincorporación a su ambiente familiar y a la sociedad en general.

- **Primera intervención: Valoración inicial.**
  Complementar la información médica a la paciente después de que sea informada por el facultativo de su diagnóstico médico definitivo e intervención a realizar:
  - Valoración general de la paciente.
  - Premedicación que tomará.
  - Tipo de incisiones y drenajes.
  - Estancia media hospitalaria.
  - Aclarar dudas acerca de la necesidad de fisioterapia en caso de precisarla.
  - Responder y asesorar de las dudas de la paciente.
- **Segunda intervención: Cuidados postquirúrgicos inmediatos.**
  Se realiza habitualmente por el personal de quirófano, cuidados inmediatos postquirúrgicos y enfermería de planta:
  - Valoración del nivel de conciencia.
  - Valoración de constantes: TA, pulso, Tª.
  - Drenajes: cantidad y aspecto.
  - Valoración del nivel del dolor.
  - Inicio de la fisioterapia.
  - Control de los apósitos y vendajes.
  - Favorecer que el ambiente que rodea a la paciente sea tranquilo y atender a sus familiares.
- **Tercera intervención.**
  Antes del alta hospitalaria la enfermera tendrá un nuevo contacto con la paciente para:
  - Valorar la movilización de la extremidad afecta corrigiendo las posibles limitaciones.
  - Valorar el estado de la herida quirúrgica, instrucciones sobre el uso y el tipo de sujetador, prótesis provisional en caso de mastectomía y recomendaciones para reincorporarse a sus actividades habituales.
  - Dar unas recomendaciones de las actividades físicas y lúdicas para seguir en su domicilio. Mantener la mente y el cuerpo ocupados son el mejor antídoto contra la depresión.
- **Cuarta intervención.**
  Soporte psicológico, control de la evolución socioemocional de la paciente. Control y tratamiento del posible seroma. Control y prevención del linfedema. Coordinación con fisioterapia. Soporte en el seguimiento de las pacientes tratadas con tratamiento sistémico y/o radioterapia y sus posibles secuelas.

Educación sanitaria.

Si mantenemos a la paciente y su familia informados de los diferentes cambios que se irán produciendo, como consecuencia de los diferentes tratamientos reduciremos la morbilidad física y psicológica relacionada con el proceso y le ayudaremos a controlar las reacciones adversas que puedan ir apareciendo, adaptándolas a las características propias de cada paciente. Se valoraran los siguientes aspectos:

- Función de los ganglios axilares.
- Recomendaciones generales de las acciones y actitudes a seguir, dependiendo si la intervención es una biopsia del ganglio centinela o una linfadenectomía axilar
- Pautas y consejos a seguir:
  - Realizar diariamente los ejercicios de rehabilitación.
  - Autoexploraciones mamarias sucesivas.
  - Asociaciones existentes.

- Recomendaciones de estilo de vida (dieta, ejercicio físico).
- Reinicio de sus relaciones de pareja.
- Posibles tratamientos sistémicos a realizar y efectos secundarios de los mismos.

- En la paciente mastectomizada, reafirmación y remodelación de su imagen corporal: prótesis mamarias externas, ropa de vestir y de baño, documentación para la adquisición de la prótesis de silicona definitiva.

Hospital de día. Estancia corta. Oncología.

El personal de enfermería tiene un papel fundamental en la coordinación del Hospital de Día Oncológico (HDO) y debe estar cualificado en los procedimientos y cuidados de los diferentes procesos que se vayan a realizar.

Podemos definir el HDO como un área asistencial en régimen ambulatorio, con un modelo organizativo que ofrece a los pacientes una asistencia sanitaria especializada y técnicamente cualificada, y que proporciona una gran oferta de procedimientos diagnósticos y terapéuticos sin necesidad de ingreso hospitalario. Entre sus actividades a parte de administrar quimioterapia endovenosa, también están el ofrecer de forma eficiente una atención integral durante todo el proceso terapéutico: información y formación al paciente y familia, extracción sanguínea para muestras de estudios, valoración del estado físico, funcional y de las necesidades del paciente (atención médica y de enfermería), realización de curas, toracentesis, paracentesis, punciones lumbares, biopsias de médula ósea y mantenimiento de catéteres.

Se tratan también las toxicidades inmediatas y agudas, se recomienda como tratar las toxicidades diferidas y el comportamiento en los días siguientes.

La seguridad de esta secuencia de procedimientos se garantiza gracias a una mayor especialidad de personal, al trabajo en equipo y a una mayor sofisticación en el material empleado[5,6].

Criterios de funcionamiento en el Hospital de Día Oncológico.

El circuito óptimo para el primer día de quimioterapia y sucesivos debe ser:

- Recepción del paciente.
- Confirmación de la cita en la agenda de la unidad.
- Extracción sanguínea.
- Consulta médica con confirmación del tratamiento.
- Administración del tratamiento indicado siguiendo los protocolos.
- Control final.

Listado de procedimientos y protocolos en administración de quimioterapia.

- Listado de farmacia de los citostáticos que se utilizan en el Hospital.
- Descripción general de cada citostático, acrónimos, forma de administración y efectos secundarios.
- Normas generales sobre el manejo de citostáticos, vertidos y residuos.
- Plan de cuidados generales del paciente que recibe quimioterapia.
- Protocolo de extravasación de la quimioterapia.
- Protocolo de antieméticos.
- Protocolo de hidratación para tratamiento con cisplatino ambulatorio.
- Protocolos generales de tratamiento de cada tumor.

Cuidados de enfermería asociados a los procedimientos.

- Inserción de catéteres de acceso venoso periférico.
- Cuidado de catéteres vasculares centrales.
- Cuidados de reservorios subcutáneos.

Tratamientos oncológicos.

Los fármacos antineoplásicos se pueden utilizar solos o en combinación. Un esquema terapéutico es una combinación de fármacos. Incluye la descripción de sus correspondientes dosis, vía y duración de la administración, periodicidad de cada ciclo y la duración del tratamiento.

Los tratamientos que se realizan en el HDO se pueden clasificar de distintas formas:

Según su objetivo.

1. **Tratamiento neoadyuvante, de inducción o primario:**
   Valorar la respuesta de la lesión tumoral al tratamiento, reducir el tamaño tumoral y posibilitar una cirugía conservadora sobre la mama.
2. **Tratamiento adyuvante:**
   Actuar sobre las posibles micrometástasis microscópicas que pueden existir tras la resección quirúrgica.

3. **Tratamiento de la enfermedad metastásica:**
   Alcanzar una respuesta clínica objetiva, una mejora de la sintomatología clínica, un aumento del tiempo libre de progresión y una mejora de la supervivencia global.
4. **Tratamiento loco regional:**
   Control local o radical de las recidivas metastásicas. Se realiza por la administración directa de fármacos en la zona tumoral (intratecal, quimioembolización...)[7].

Según su modo de actuación.

1. **Terapia citostática o quimioterapia:**
   Su objetivo es eliminar las células tumorales que puedan haberse extendido por el cuerpo. Son medicamentos tóxicos para las células en proliferación por tanto también pueden afectar a las células sanas.
2. **Terapia biológica:**
   Terapia dirigida a las peculiaridades genéticas del tumor. En el cáncer de mama el tratamiento biológico más utilizado es el anticuerpo monoclonal humanizado Trastuzumab (Herceptin©) eficaz en los tumores que expresan el receptor HER2 o tienen el gen c-erb2 amplificado, que es su diana terapéutica.
   La quimioterapia y la bioterapia pueden administrarse de forma secuencial o conjunta, según el esquema terapéutico empleado y la valoración de las toxicidades. Ambos tipos de tratamientos pueden darse de forma secuencial o bien conjuntamente si no se potencian las toxicidades[8].

Toxicidades.

Las toxicidades pueden ser inmediatas o diferidas, agudas o crónicas y generalmente suelen ser reversibles.

Para su catalogación se utiliza el **"COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS" (CTCAE)**, donde se describen los diferentes grados de severidad del evento, abarcando desde el grado 1 (leve, asintomático sin necesidad de intervenciones), al grado 4 (muy severo, con peligro para la vida y que generalmente obliga a hospitalización).

Entre los más frecuentes encontramos:

1. Hematológicos: neutropenias febriles o no, plaquetopenia y anemia,
2. Gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, mucositis.
3. Neurológicos: parestesias, eritrodisestesias (síndrome mano pie).
4. Alopecia.
5. Suelen ser toxicidades que oscilan entre grado 1-3 y suelen revertir[9].

Bibliografía.

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cáncer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007;18(3):581-92.
2. Richards M, EUROCARE-4 studies bring new data on cáncer survival. The Lancet Oncology, Volume 8, Issue 9, Pages 752-753
3. Izquerdo A, González JR, Moreno V, et al. Incidencia del cáncer de mama en Cataluña: análisis de la tendencia. Published in Med Clin (Barc). 2006;126:286-9.-vol. 126 núm 08.
4. Zabalegui Yarnoz A, Gallart Fernandez-Puebla A, Cabrera Torres F, et al. Estrategias para la Investigacion de Enfermería Oncológica en el siglo XXI. Index Enferm (online). 2004, vol.13, n. 47, 31-4.
5. Unidad de Hospital de Día. Estandares y Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo 2009. Edita Ministerio de Sanidad y Política Social Centro de Publicaciones, NIPO: 351-09-045-1 Deposito Legal: M-35126-2009.
6. Henderson IC. Cáncer de mama en Murphy GP. Lawrence (Jr) Wand Lenhard (Jr) R (ed). Oncología Clínica. Manual de la American Cáncer Society (2ª ed). Washington DC: OPS Publicacion Científica nº 56. 1996.
7. Casas Fernández de Tejerina AM, Almenar Cubells D. Hospital de Día Oncológico. En: Cortes-Funes H, Colomer Bosch R,. Tratado de Oncología (TomoI). 1ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
8. Perez Liones JM, Subirós Ausoalde I, Figueras Alsina. Enfermería Oncológica. En: Cortes-Funes H, Colomer Bosch R, Tratado de Oncologia (Tomo I). 1ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
9. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). v4.03: June 14;2010.

Capítulo 28

Soporte Psicológico en Cáncer de Mama.

E. Rodríguez Bruzos, P. Barreto Martín.

Aspectos psicológicos en cáncer de mama.

Un diagnóstico de cáncer de mama comporta muchas y variadas reacciones emocionales. Inicialmente pueden ser de shock, incredulidad, miedo, ansiedad, estado ánimo deprimido, desesperanza, pérdida de control, dificultades para dormir, etc. Posteriormente pueden aparecer alteraciones de la imagen corporal, disminución de la autoestima, dificultades de pareja y cambios en las relaciones personales, en otras palabras, puede alterar la calidad de vida de las pacientes[1-3].

La calidad de vida puede variar a lo largo de la enfermedad, teniendo en cuenta diferentes variables clínicas y psicológicas relacionadas con el proceso de adaptación de la paciente, como el estadio de la enfermedad, el/los tratamiento/s oncológico/s que debe realizar, la relación que se establece entre médico y paciente, el estado de ánimo, las variables de personalidad, el apoyo social y familiar, la edad o momento del ciclo vital en el que se produce el diagnóstico, las estrategias de afrontamiento que utiliza y las expectativas que tiene respecto a su enfermedad.

FASE ENFERMEDAD	ESTADO EMOCIONAL
Prediagnóstico	Dudas. Ansiedad
Diagnóstico	Shock. Miedo
Tratamiento oncológico	Preocupación por efectos secundarios
Intervalo libre	Miedo
Recidiva	Desesperanza. Tristeza
Fase avanzada	Distanciamiento emocional. Apatía

Tabla 28.I. Estados emocionales que predominan en las diferentes fases de la enfermedad.

Si hacemos un recorrido desde el momento de la detección de una anomalía en la mama (sospecha de cáncer), su diagnóstico, las diferentes formas de tratamiento, la fase de intervalo libre y la recaída, hasta las fases avanzadas y la situación terminal; podremos observar diferentes reacciones emocionales, necesidades psicológicas, sociales y formas de afrontamiento que van evolucionando a lo largo de todo el proceso de la enfermedad.

En la Tabla 28.I se describen los estados emocionales que predominan en las diferentes fases de la enfermedad oncológica en cáncer de mama.

Estas dificultades deben considerarse no como trastornos psiquiátricos, sino como reacciones emocionales normales ante una situación difícil y, en muchas ocasiones, amenazante de la propia vida. Resultados de algunos estudios indican que menos de una tercera parte de las pacientes con cáncer de mama cumplen criterios para un trastorno psiquiátrico[4,5].

Dado que la supervivencia en el cáncer de mama ha aumentado notablemente en los últimos años, las pacientes, a lo largo del tiempo, se enfrentaran a diversas dificultades tanto físicas como emocionales.

A continuación, desarrollaremos algunos temas de interés actual en el campo de la psicosociología y el cáncer de mama, concretamente la imagen corporal, el consejo genético, cáncer de mama en mujeres jóvenes y cáncer de mama avanzado.

Imagen corporal y cáncer de mama.

La alteración de la imagen corporal es uno de los factores que repercute habitualmente en el malestar emocional de las pacientes con cáncer de mama. En este sentido, presentan una especial relevancia las modificaciones que se producen a lo largo de todo el proceso del tratamiento de la enfermedad y que suponen la experiencia de cambios físicos y psicológicos. Algunos ejemplos significativos son la adaptación a prótesis, la alteración del cuerpo tras la cirugía y en algunos casos la pérdida de la mama. Todo ello unido a los efectos adversos de los tratamientos, como la caída del cabello y pérdida de la fertilidad, entre otros.

En numerosas ocasiones tales eventos aparecen ligados a sensaciones de impotencia e ineficacia personal y también a alteraciones significativas en los sentimientos de feminidad y maternidad. Algunos estudios muestran cómo la insatisfacción con la imagen corporal correlaciona negativamente con la autoestima y la satisfacción en la sexualidad de la mujer[6-8].

La imagen corporal "es un constructo complejo que incluye tanto la percepción que tenemos de todo el cuerpo y de cada una de sus partes, como del movimiento y límites de éste, la experiencia subjetiva de actitudes, pensamientos, sentimientos y valoraciones que hacemos y sentimos y el modo de comportarnos derivado de las

cogniciones y los sentimientos que experimentamos"[9]. Numerosos estudios muestran que las percepciones negativas de la imagen corporal en el cáncer de mama incluyen insatisfacción con la apariencia, percepción de pérdida de la feminidad y la integridad corporal, la evitación de verse desnuda, el sentimiento de ser menos atractiva e insatisfacción con el resultado quirúrgico[10].

En un análisis psicológico minucioso, detectamos cómo los cambios en la imagen corporal se pueden traducir en parámetros concretos para los diferentes niveles funcionales de respuesta:

- A **nivel perceptivo**, pueden aparecer distorsiones como la atención selectiva a la zona afectada o la magnificación a la hora de percibir el tamaño del defecto.
- A **nivel cognitivo**, pueden aparecer creencias disfuncionales relativas a las valías personales y también referidas a la pérdida de atractivo.
- A **nivel afectivo** se producen respuestas emocionales condicionadas al cambio físico como ansiedad, insatisfacción, hostilidad, etc.
- A **nivel conductual**, aparecen comportamientos como la evitación de las relaciones sociales por miedo al rechazo y vergüenza, conductas para disimular el defecto, evitación de mirarse al espejo, etc.

Diversas investigaciones, incluidas las nuestras, han intentado detectar cuáles son las variables relacionadas con el malestar emocional producido por la alteración de la autoimagen en cáncer de mama[11]. Los resultados apuntan a que una peor autoimagen y por tanto mayor malestar emocional tienen que ver con procedimientos quirúrgicos más radicales, menor edad y ausencia de pareja (por la inexistencia del efecto amortiguador del apoyo social).

Consejo genético y cáncer de mama.

El consejo genético oncológico constituye un proceso de relación con las personas que presentan riesgo de cáncer hereditario. En este proceso se proporciona información sobre posibilidades de padecer la enfermedad o de recurrencia de la misma. Además de la información en sí, esta actuación psico-educativa intenta alcanzar otros objetivos como los siguientes[12,13]:

- Ayudar a interpretar y comprender el riesgo.
- Conocer las medidas profilácticas disponibles.
- Facilitar las posibles decisiones más adecuadas al caso concreto.
- Entender las probabilidades de transmisión del riesgo a los descendientes.
- Proporcionar ayuda en el proceso de adaptación personal y familiar.

Como bien puede entenderse, resulta imprescindible la comprensión de la información y su integración por parte del individuo. En este sentido, la atención por parte del clínico a los procesos emocionales que pueden interferir es fundamental. Se trata de facilitar la utilización de la información genética de modo adaptativo, tratando de minimizar el malestar psicológico e incrementar el control personal[14].

En cáncer de mama se ha estimado que entre un 5%-10% de los casos son hereditarios. Es importante señalar que una historia familiar positiva de cáncer de mama no implica la seguridad de una predisposición hereditaria por mutación. La información que se maneja en este proceso es siempre probabilística y por tanto delicada, por ello es necesario que se trate con gran sensibilidad humana y exquisita profesionalidad.

La investigación clínica[16,17] señala algunos factores que indican sospecha de cáncer de mama hereditario. Estos están referidos a edad temprana de inicio del cáncer de mama, existencia de cáncer de ovario, personas que han padecido dos o más cánceres, el cáncer de mama masculino, la presencia simultánea de cáncer de mama y ovario, la presencia en la familia de dos o más personas con cáncer de mama y ovario y finalmente la descendencia de una rama concreta de la etnia judía[12].

Como acertadamente señala Pérez-Segura[18], en la filosofía práctica del Consejo Genético Oncológico son importantes los principios de utilización voluntaria de Servicios de Consejo Genético y Cáncer Hereditario, la toma de decisiones con asesoramiento, la privacidad y confidencialidad y finalmente, la atención a los aspectos psicológicos.

Para facilitar el proceso de adaptación de las personas en esta situación, resulta fundamental facilitar la comprensión del riesgo, el manejo experto de la información, incluyendo el soporte emocional requerido para su asimilación y la toma de decisiones asesorada. Es importante considerar en la diferente toma de decisiones, tanto los valores de la persona como las consecuencias que supondrán para su vida.

Como es sabido, los resultados del test genético pueden ser o no informativos implicando consecuencias

psicológicas diferentes en cada caso[12]. Además, como en todo proceso complejo de adaptación, es necesario que las personas implicadas en él tengan a su disposición el apoyo psicológico durante todo su desarrollo. Algunas personas tendrán mayor riesgo que otras y por tanto precisarán un mayor soporte psicológico.

Las personas con mayor riesgo de experimentar dificultades y por tanto más susceptibles de necesitar intervención psicológica especializada son aquellas:

- Con problemas importantes de comunicación.
- Primeras usuarias del consejo en la familia.
- Con niveles de estrés elevados previos al consejo genético.
- Pertenecientes a familias con alteraciones psicopatológicas previas.
- Con experiencias negativas de cáncer o una muerte reciente por la misma enfermedad en la familia.
- Diagnosticadas en un período reciente.
- Que presentan un proceso de negación de la situación.
- Con desajuste de expectativas.
- A quienes se ha hecho la recomendación de cirugía profiláctica.

Cáncer de mama en mujeres jóvenes.

Cuando se habla de cáncer de mama, merece especial consideración el aumento de la incidencia de la enfermedad entre pacientes relativamente jóvenes (< 40-45 años), y el aumento de la supervivencia que conlleva que la mujer diagnosticada de cáncer de mama en estas edades, tenga que convivir durante más tiempo con las secuelas físicas y emocionales derivadas de los tratamientos oncológicos y de la propia enfermedad. Generalmente las mujeres jóvenes presentan más dificultades físicas y emocionales relacionadas con el cáncer y su tratamiento. Físicamente pueden presentar fatiga, una menopausia prematura con una posible pérdida de fertilidad, síntomas relacionados con la menopausia (sofocos, sequedad vaginal, disminución de la densidad mineral ósea que conlleva un mayor riesgo de osteoporosis y aumento de peso). En algunas pacientes estos problemas continúan persistiendo varios años después del diagnóstico. Emocionalmente pueden manifestar más ansiedad y depresión que las pacientes mayores; tienen más preocupaciones relacionadas con la supervivencia y el futuro, especialmente entre aquellas con niños pequeños; replanteamiento de la maternidad; insatisfacción con la imagen corporal y la sexualidad; obstáculos en la actividad profesional y laboral; cambio de objetivos vitales y la incertidumbre de una posible recidiva de la enfermedad[19-23].

En un estudio realizado por Siegel, Gluhoski y Gorey[24], donde la mayoría de la muestra estaba constituida por mujeres con cáncer de mama menores de 36 años (34 pacientes de 51), se encontró que los temas que creaban mayor malestar emocional (ira, tristeza, culpa y ansiedad) eran: culpa por el impacto de la enfermedad en su pareja, pérdida de la capacidad de maternidad, sentimiento de sentirse diferente y aislada, incertidumbre respecto al futuro y preocupaciones respecto a los hijos.

Cuando se valora el malestar físico y emocional a largo plazo, observamos en una muestra de 185 mujeres jóvenes, 5 años después del diagnóstico, que el 92% consideran que su salud física y mental es buena o excelente, y sólo el 10% manifiesta que su salud ha empeorado a lo largo del tiempo[25]. Por otra parte, en un estudio posterior realizado por los mismos autores[26] a los 10 años del diagnóstico, se encontró en una muestra de 312 mujeres supervivientes jóvenes, peor salud general, más malestar físico y un mayor número de problemas físicos que a los 5 años, en cambio, no se observaron cambios a nivel emocional.

La mayoría de estudios sugieren que las pacientes jóvenes necesitan intervenciones específicas a su edad y que cubran sus necesidades informativas y de apoyo psicosocial[27-29].

Cáncer de mama avanzado.

Aunque los datos sobre la curación y supervivencia de cáncer de mama son muy positivos y esperanzadores, existe un importante porcentaje de mujeres con un diagnóstico de enfermedad avanzada.

Las mujeres con cáncer de mama avanzado, en muchas ocasiones tienen que afrontar tratamientos oncológicos continuados, sus efectos secundarios, síntomas de progresión de la enfermedad, así como el impacto emocional de repetidos fracasos con el tratamiento, situación que puede comportar un deterioro significativo con limitaciones en el funcionamiento físico, asociado con dolor, fatiga, dificultades para dormir, presencia de pensamientos intrusivos

respecto a la enfermedad y depresión, que pueden disminuir su calidad de vida. Las mujeres que manifiestan múltiples síntomas también presentan niveles más elevados de malestar emocional[30-35].

En un estudio realizado por Grabsch et al.[36] con una muestra de 227 mujeres con cáncer de mama avanzado, los autores encontraron que el 42% de las pacientes presentaban un trastorno psiquiátrico, el 35,7% de ellas tenían un trastorno del estado de ánimo, concretamente, el 25,6% presentaban depresión menor, el 7% depresión mayor y el 6,2% trastorno de ansiedad.

Respecto a las preocupaciones que manifiestan estas pacientes, en el estudio de Turner[37] se realizaron 66 entrevistas a mujeres con cáncer de mama acabadas de diagnosticar de enfermedad avanzada. Los resultados mostraron que las preocupaciones más citadas fueron las dificultades de comunicación con los médicos (61,2%), el retraso percibido en el diagnóstico de la recidiva (41,5%), el impacto emocional, principalmente la incertidumbre (32,8%), la pérdida de independencia (31,3%), preocupaciones relacionadas con el impacto de la enfermedad en sus familias (35,8%), principalmente en los hijos (55,2%) y preguntas en torno al porqué de la progresión de la enfermedad.

En un estudio realizado por Aranda[38] con 105 pacientes con cáncer de mama metastásico donde se valoraba la calidad de vida y las necesidades no atendidas, encontraron que una parte importante de las pacientes (26%) manifestaban una peor calidad de vida, más de la mitad de ellas presentaban fatiga (63%), y una minoría dolor (30%) e insomnio (26%). Respecto a las necesidades no atendidas, manifestaban principalmente necesidades psicológicas y de información sobre la enfermedad y tratamientos. Concretamente las necesidades psicológicas más citadas fueron “preocupaciones relacionadas con las preocupaciones de las personas de su entorno” (41%), “incertidumbre sobre el futuro” (38%) y “miedos sobre la incapacidad física o deterioro” (34%). Respecto a las necesidades de información destacaron “ser informados sobre cosas que puedes hacer para sentirte mejor” (41%) y “tener una persona del equipo sanitario con quién poder hablar” (32%). Resultados que coinciden con otros estudios[34,39].

Intervención psicológica en cáncer de mama.

El apoyo y orientación se puede ofrecer a lo largo de todo el proceso, desde el momento del diagnóstico hasta la fase terminal[40-43].

Los objetivos principales de la intervención psicológica son mejorar la calidad de vida de la paciente y facilitar la adaptación a la enfermedad oncológica Como objetivos secundarios[44-46] cabe destacar disminuir las reacciones emocionales negativas como la ansiedad, el miedo, la tristeza, la rabia, el estado de ánimo deprimido, disminuir las náuseas y vómitos anticipatorios, disminuir el dolor; mejorar la autoestima, mejorar la comunicación con las personas del entorno, principalmente la pareja, mejorar la percepción de control, facilitar estrategias de afrontamiento adecuadas, en definitiva, facilitar el proceso de adaptación de la persona a una situación de gran adversidad.

Por último, podemos concluir que las necesidades de información y apoyo psicosocial son relativamente altas entre las pacientes con cáncer de mama, y que la valoración de las necesidades de los pacientes oncológicos deberían ser una parte integral de la valoración de la salud[47-48].

Bibliografía.

1. Cimprich B. Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. Cancer Nursing. 1999;22(3):185-94.
2. Compas B, Luecken L. Psychological adjustment to breast cancer. In Psychological Science, 2002;11(3):111-4.
3. Schnoll RA, Knowles JC, Harlow L. Correlates of adjustment among cancer survivors. Journal of Psychosocial Oncology. 2002;20(1):37-59.
4. Mehnert A. Prevalence of post-traumatic stress disorder, anxiety and depression in a representative sample of breast cancer patients. Trabajo presentado en el 7th World Congress of Psycho-Oncology, agosto 2004, Dinamarca.
5. Ruiz MªA, Garde S, Ascunce N, et al. Intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. Anales Sis San Navarra. 1998;21(3):119-24.
6. Sebastián J, Manos D, Bueno MJ, et al. Imagen corporal y autoestima en mujeres con cáncer de mama participantes en un programa de intervención psicosocial. Clínica y Salud. 2007;18(2):137-61.
7. Klaeson K, Sandell K, Bertero CM. To feel like an outsider: focus group discussions regarding the influence on sexuality caused by breast cancer treatment. European Journal of Cancer Care. 2011;20:728-37.
8. Taylor S, Harley C, Ziegler L, et al. Interventions for sexual problems following treatment for breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Research and Treatment. 2011;130(3):711-24
9. Raich RM. ¿Qué es la imagen corporal? En: Raich RM, editor. Imagen Corporal. Conocer y valorar el propio cuerpo. Madrid. Pirámide, 2000:17-26.
10. Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. Psycho-Oncology. 2006;15(7):579-94.
11. Barreto P, Pintado S. Imagen corporal y cáncer de mama. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2011;24(2):136-40.

12. Cruzado JA, Pérez-Segura P, Olivera H. Consecuencias y necesidades de la intervención psicológica en consejo genético para mujeres en riesgo de cáncer de mama hereditario. Psicooncología. 2007;4(2-3):465-82.

13. Cruzado JA, Perez Segura P, Olivera H, et al. Impacto psicológico del consejo genético valorado por el cuestionario de evaluación multidimensional del impacto de riesgo de cáncer (micra). Estudio de las propiedades psicométricas del micra. Psicooncología. 2011;8(1):125-42.

14. Biesecker BB, Peters KS. Process Studies in Genetic Counselling. Peering into the box. Am J Med Gen. 2011;106:191-8.

15. Sanz J, Balmaña J, Cusidó M. Consejo genético en el cáncer de mama familiar y hereditario. En Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria: Manual de práctica clínica en Senología. SESPM, 2010:80-83. ISBN 9788469364185.

16. Berliner J, Fay A. Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. Journal of Genetic Counseling. 2007;16(3):241-60.

17. Graña B, Vega A, Cueva J. Cáncer de mama y ovario hereditario: consejo genético, seguimiento y reducción del riesgo. Psicooncología. 2005;2(2-3):229-42.

18. Pérez-Segura P. Modelos y Organización de una Unidad de Consejo Genético. Psicooncología. 2005;2(2-3):261-63.

19. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(15):3322-30.

20. Banthia R, Malcarne V, Ko C, et al. Fatigued breast cancer survivors: The role of sleep quality, depressed mood, stage and age. Psychology and Health. 2009;24(8):965-80.

21. Mehnert A, Berg P, Henrich G, et al. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psycho-Oncology. 2009;18:1273-80.

22. Mosher CE, Danoff-Burg S. A review of age differences in psychological adjustment to breast cancer. Journal of Psychosocial Oncology. 2005;23(2/3):101-14.

23. Peate M, Meiser B, Hickey M, et al. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: A systematic review. Breast Cancer Research and Treatment. 2009;116:215-23.

24. Siegel K, Gluhoski V, Gorey E. Age-related distress among young women with breast cancer. Journal of Psychosocial Oncology. 1999;17(1):1-20.

25. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, et al. Then and now: Quality of life of young breast cancer survivors. Psycho-Oncology. 2004;13:147-60.

26. Bloom JR, Stewart SL, Oakley-Girvan I, et al. Young breast cancer survivors: Ten years later. 10th World Congress of Psycho-Oncology, Junio 2008, Madrid.

27. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2008;1-31.

28. Muñoz M. Quality of life during treatment in young women with breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2010;123:75-7.

29. Thewes B, Butow P, Girgis A, et al. The psychosocial needs of breast cancer survivors: A qualitative study of the shared and unique needs of younger versus older survivors. Psycho-Oncology. 2004;13:177-89.

30. Anderson WG, Alexander SC, Rodríguez KL, et al. "What concerns me is..." Expression of emotion by advanced cancer patients during outpatient visits. Support Care Cancer. 2008;16:803-11.

31. Ganz P. Relevant endpoints for advanced breast cancer patients. The Breast. 2011;20:S18.

32. Kenne Sarenmalm E, Öhlén J, Odén A, et al. Experience and predictors of symptoms, distress and health-related quality of life over time in postmenopausal women with recurrent breast cancer. Psycho-Oncology. 2008;17:497-505.

33. Luoma M, Hakamies-Blomqvist L. The meaning of quality of life in patients being treated for advanced breast cancer: A qualitative study. Psycho-Oncology. 2004;13:729-39.

34. Mayer M. Living with advanced breast cancer: Challenges and opportunities. The Breast. 2011;20:S12-S13.

35. Reed E, Wheeler D. Five ways we can do better for patients with metastatic disease. European Oncology Nursing Society Newsletter. 2009:12-5.

36. Grabsch B, Clarke DM, Love A, et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: A cross-sectional survey. Palliative Support Care. 2006;4(1):47-56.

37. Turner J, Kelly B, Swanson C, et al. Psychosocial impact of newly diagnosed advanced breast cancer. Psycho-Oncology. 2005;14:396-407.

38. Aranda S, Schofield P, Weih L, et al. Mapping the quality of life and unmet needs of urban women with metastatic breast cancer. European Journal of Cancer Care. 2005;14:211-22.

39. Uchida M, Akechi T, Okuyama T, et al. Patients supportive care needs and psychological distress in advanced breast cancer patients in Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2011;41(4):530-6.

40. Lindemalm C, Strang P, Lekander M. Support group for cancer patients. Does it improve their physical and psychological wellbeing? A pilot study. Supportive Care in Cancer. 2005;13:652-7.

41. Bellver A. Eficacia de la terapia grupal en la calidad de vida y el estado emocional en mujeres con cáncer de mama. Psicooncología. 2007;4(1):133-42.

42. Sebastián J, Bueno MªJ, Mateos N. Apoyo emocional y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama. Factores psicosociales en el cáncer de mama. Madrid 2004: Programa de Salud y Servicios Sociales, Subdirección general de programas, Instituto de la Mujer.

43. Yoo HJ, Ahn SH, Kim SB, et al. Efficacy of progressive muscle relaxation training and guided imagery in reducing chemotherapy side effects in patients with breast cancer and in improving their quality of life. Supportive Care in Cancer. 2005;13:826-33.

44. Cassileth BR. The aim of psychotherapeutic intervention in cancer patients. Supportive Care in Cancer. 1995;3(4):267-9.

45. Trijsburg RW, Van Knippenberg FCE, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: A critical review. Psychosomatic Medicine. 1992;54:489-517.

46. Weis J. Support groups for cancer patients. Supportive Care in Cancer. 2003;11:763-8.

47. Ernstmann N, Neumann M, Ommen O, et al. Determinants and implications of cancer patients' psychosocial needs. Support Care Cancer. 2009;17:1417-23.

48. Mehnert A, Koch U. Psychological comorbidity and health-related quality of life and its association with awareness, utilitzation, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. Journal of Psychosomatic Research. 2008;64:383-91.

Capítulo 29

Autoimagen y Calidad de Vida Durante y Después del Tratamiento del Cáncer de Mama.

I. Campos Sanz, M. Gómez Pérez.

Todos conocemos las alteraciones en el aspecto físico durante el tratamiento oncológico. Estos cambios en general no son graves clínicamente, pero sí lo son para la persona afecta. Cuando nos vemos bien y estamos seguros con nuestro aspecto, nos sentimos más fuertes para vivir nuestro día a día, sentimiento que no cambia durante la enfermedad.

Mejoras en la adherencia al tratamiento.

En 1998 en EEUU, la organización **Look Good... Feel Better®**[1] -creada por la fundación del **Personal Care Products Council** en colaboración con la **American Cancer Society** y la **National Cosmetology Association** de EEUU-, realizó una encuesta a 301 oncólogos y 351 mujeres que habían sido tratadas de un cáncer y habían recibido quimioterapia o radioterapia en los dos últimos años. Tanto la mayoría de los oncólogos, así como de las pacientes, coincidieron en que los programas de apoyo que ayudaban a mujeres con cáncer a tener una imagen corporal más positiva de sí mismas, mejoraban la autoestima y por lo tanto producían una mayor confianza a la hora de enfrentarse tanto con la propia enfermedad, como con la terapia y sus efectos secundarios. No obstante, otra de las conclusiones de este estudio fue la necesidad de mejora de la comunicación entre oncólogos y pacientes, posiblemente a través de una mayor implicación de los oncólogos en programas de apoyo, como los anteriormente citados, encaminados a mejorar la calidad de vida del paciente. El estudio, además, concluyó que dichos programas resultaban también beneficiosos para el entorno social de las pacientes de cáncer.

La importancia de los programas de apoyo psicosocial.

Diversos estudios han investigado, a lo largo de los últimos años, el impacto de distintos factores de origen físico, psicológico y socioeconómico en la respuesta de las pacientes de cáncer de mama ante los cambios estéticos que pueden provocar los distintos tratamientos oncológicos. Debido a su importancia epidemiológica y al papel que juega la mama en la identidad femenina, el cáncer de mama ha sido el más estudiado en este campo.

Uno de estos estudios fue realizado en nuestro país entre 1997 y 2007[2]. El estudio demuestra el beneficio de un Programa de Intervención Psicosocial (PIP) en la percepción de la autoimagen corporal y de la autoestima de las pacientes, lo que se traduce en muchos casos, en una mejora de la recuperación después de la terapia. El estudio compara en distintas etapas (post-tratamiento –3 meses post-cirugía–, seguimiento –9 meses post-cirugía y 6 meses tras haber terminado el PIP), a un grupo de voluntarias que han sido sometidas al PIP con un grupo de control de participantes pasivas.

La **autoimagen corporal** está sujeta a una mejora estadísticamente significativa tanto en el post-tratamiento, como en el seguimiento en el caso del grupo de intervención, mientras que no existe mejora alguna en el grupo de control. En el caso de la **autoestima**, aunque inicialmente en el post-tratamiento se produce un empeoramiento en ambos grupos, en el seguimiento se observa una mejora significativa tan solo en el grupo que participó en el PIP. Esto último refleja el impacto positivo que con el tiempo tiene la mejora en la percepción de la autoimagen corporal sobre la autoestima y, en consecuencia, sobre la recuperación después del tratamiento/cirugía. Estos resultados tienen, por lo tanto, una dependencia significativa de la variable tiempo y también del tipo de cirugía, causando un impacto más positivo la tumorectomía (o cirugía conservadora) -cuya frecuencia ha incrementado en los últimos años- que la mastectomía. Otras variables analizadas, como la edad, el estado civil, el trabajo dentro/fuera de casa o el nivel de estudios no tienen una influencia significativa en este estudio, a pesar de haber resultado significativas en algunos estudios previos.

Principales alteraciones físicas y dermatológicas derivadas de los tratamientos oncológicos.

Todos los efectos o alteraciones que detallamos a continuación son orientativos y cambian según cada persona. Es importante que siempre se consulte al oncólogo cualquiera de estos efectos.

ALTERACIÓN CUTÁNEA	SÍNTOMAS	ACTIVOS COSMÉTICOS RECOMENDADOS	CONSEJO ESTÉTICO PROFESIONAL
XEROSIS	▪ Descamación moderada o severade la piel, asperezas, sensaciónde tirantez, picor.	▪ Hidratantes: agentes humectantes (glicerina, arginina, ác. láctico, Fermentus glaciarum). ▪ Emolientes: manteca mango/karité, aceite de amaranto/aguacate, vitamina F. ▪ Regeneradores: alantoína, rosa mosqueta.	▪ Limpiadores suaves e hipoalergénicos. ▪ Productos hipoalergénicos hidratantes, emolientes y altamente regeneradores. ▪ No frotar enérgicamente. Secar minuciosamente después del baño (nunca prolongado).
HIPER-PIGMENTACIÓN	▪ Reacción de citotoxicidad en áreas expuestas a la radiación solar. ▪ También es común el oscurecimiento de lengua, encías y uniones interdigitales.	▪ Antiinflamatorios: Pikea robusta, Aloe vera. ▪ Vasoconstrictores: Arnica montana. ▪ Antioxidantes: pepita uva, vitaminas C y E. ▪ Protectores células inmunes: beta-glucanos. ▪ Filtros solares: óxido zinc, dióxido titanio.	▪ Puede ocurrir tanto en la piel y uñas, como en las mucosas y cabello. Desaparece al terminar con la terapia. ▪ Productos cosméticos hipoalergénicos con los activos recomendados.
ERITEMA	▪ Enrojecimiento temporal de la piel debido a la dilatación de los vasos sanguíneos. ▪ Puede deberse a la presencia de procesos inflamatorios en la piel.	▪ Vasoconstrictores: Arnica montana. ▪ Antiinflamatorios: Pikea robusta, Aloe vera. ▪ Emolientes: manteca mango/karité; aceite de amaranto/aguacate, vitamina F. ▪ Regeneradores: alantoína, rosa mosqueta.	▪ Productos hipoalergénicos emolientes y regeneradores con agentes vasoconstrictores e incluso antiinflamatorios y antisépticos, según el caso. ▪ Tratamientos estéticos de efecto frío.
EDEMA	▪ Hinchazón visible en la superficie de la piel debida a dilatación de los vasos sanguí neos e inflamación local.	▪ Vasoconstrictores: Arnica montana. ▪ Antiinflamatorios: Pikea robusta, Aloe vera. ▪ Emolientes: manteca mango/karité, aceite de amaranto/aguacate, vitamina F. ▪ Regeneradores: alantoína, rosa mosqueta.	▪ Productos hipoalergénicos emolientes y regeneradores con agentes vasoconstrictores y antiinflamatorios. ▪ Masajes descongestivos y tratamientos de efecto frío.
ERUPCIONES/ SARPULLIDOS	▪ Erupciones rojas, acompañadas de calor, picor o incluso descamación (úlceras/llagas): hives, acné, dermatitis, psoriasis, púrpura, síndrome de Steven-Johnson, eritema palmo-plantar, etc.	▪ Vasoconstrictores: Arnica montana. ▪ Antiinflamatorios: Pikea robusta, Aloe vera. ▪ Antisépticos: extracto de própolis. ▪ Hidratantes: agentes humectantes (glicerina, arginina, ác. láctico, Fermentus glaciarum). ▪ Emolientes: manteca mango/karité, aceite de amaranto/aguacate, vitamina F.	▪ Productos hipoalergénicos con activos antiinflamatorios, vasoconstrictores y antisépticos dependiendo del tipo de erupción. ▪ Primordial el uso de hidratantes y emolientes adecuados. ▪ No se recomienda realizar extracciones en casos de acné.
FOTO-SENSIBILIDAD	▪ Sensibilidad incrementada a la radiación UV debido a las drogas quimioterapéuticas o en las áreas sometidas a radioterapia: reacciones fototóxicas, fotoalérgicas o reactivación de quemaduras solares preexistentes.	▪ Filtros solares: óxido zinc, dióxido titanio. ▪ Antiinflamatorios: Pikea robusta, Aloe vera. ▪ Protectores células inmunes: beta-glucanos. ▪ Antioxidantes: pepita uva, vitaminas C y E. ▪ Emolientes: manteca mango/karité, aceite de amaranto/aguacate, vitamina F.	▪ Evitar exposición excesiva a la radiación solar. No exponerse en caso de las reacciones indicadas. ▪ Productos hipoalergénicos con los activos recomendados, emolientes con máxima foto-protección de amplio espectro.
RADIATION RECALL	▪ Eritema/quemadura severa en zonas previamente irradiadas como consecuencia de la posterior administración de quimioterapia.	▪ Regeneradores: alantoína, rosa mosqueta. ▪ Antiinflamatorios: Pikea robusta, Aloe vera. ▪ Vasoconstrictores: Arnica montana. ▪ Antioxidantes: pepita uva, vitaminas C y E.	▪ Evitar toda exposición de la zona afectada a la radiación solar. ▪ Productos hipoalergénicos vasoconstrictores y antiinflamatorios con alto poder antioxidante y regenerador.
CAMBIOS EN LAS UÑAS	▪ Lo más común es la hiperpigmentación. ▪ Hipopigmentación/descoloración, separación, pérdida o malformaciones.	▪ Vasoconstrictores: Arnica montana. ▪ Antisépticos: extracto de própolis. ▪ Antiinflamatorios: Pikea robusta, Aloe vera. ▪ Regeneradores: alantoína, rosa mosqueta.	▪ Productos hipoalergénicos vasoconstrictores y antisépticos. Activos antiinflamatorios y regeneradores pueden ser adecuados según el caso. ▪ Vasoconstricción inducida por frío.
ALOPECIA	▪ Caída parcial/total del cabello. Son frecuentes cambios en la coloración y textura del cabello, con tendencia a ser más fino y seco. El cuero cabelludo tiende a presentar (mayor) sequedad.	▪ Hidratantes: agentes humectantes (glicerina, arginina, ác. láctico, Fermentus glaciarum). ▪ Emolientes: manteca mango/karité, aceite de amaranto/aguacate, vitamina F. ▪ Filtros solares: óxido zinc, dióxido titanio.	▪ Limpiadores hipoalergénicos suaves. ▪ Productos hidratantes y emolientes con filtro solar elevado y de amplio espectro. ▪ Prótesis capilares (según impacto psicológico).

Tabla 29.I. Activos cosméticos y consejo estético profesional recomendados según el tipo de alteración cutánea inducida por los tratamientos oncológicos.

La tabla 29.I resume las diferentes posibles alteraciones cutáneas que ocurren en la piel como consecuencia de las terapias contra el cáncer, los síntomas más frecuentes de cada una de ellas, los activos cosméticos recomendados y el consejo estético profesional, según la alteración en cuestión. La tabla ha sido extraída de la Guía de Estética Oncológica de NATURA BISSÉ.

- **Sistema circulatorio:**
  Edemas, entumecimiento, sensación de hormigueo causada por una circulación sanguínea alterada, especialmente en extremidades, tanto superiores como inferiores.
- **Piel:**
  Xerosis (sequedad extrema), hipersensibilidad, cambios de pigmentación, distintos tipos de erupciones cutáneas (dermatitis, etc.), edema/eritema, fotosensibilidad y cicatrices (en los casos de tumorectomía o mastectomía).
- **Anejos cutáneos:**
  Caída del cabello o alopecia (tanto en la cabeza, como en cejas, pestañas y en el resto de la superficie corporal). Reblandecimiento, engrosamiento y cambios de pigmentación (bandas horizontales o verticales) en las uñas.

Activos cosméticos indicados en cosmética oncológica.

- **Hidratantes:**
  Su objetivo es mantener y aumentar el contenido hídrico de la estructura cutánea. Se recomiendan agentes humectantes -capaces de captar y retener agua- como la glicerina o el extracto de **Fermentus glaciarum**, y componentes del factor de hidratación natural de la piel, como determinados ácidos (láctico, cítrico), aminoácidos y sales minerales.
- **Emolientes:**
  Tienen como objeto crear una película sobre la piel que impida la pérdida de agua transepidérmica (TEWL, **Transepidermal Water Loss**) y ayude, por lo tanto, a preservar el nivel de hidratación. Por su efecto restaurador del manto hidrolipídico de la piel, mejoran la estructura cutánea (suavizan y mejoran la flexibilidad de la piel), reforzando así su función de barrera. Los aceites y grasas de origen vegetal, debido a su naturaleza lipofílica, son buenos emolientes; son sobresalientes las mantecas de mango y de karité, los aceites de amaranto, aguacate, rosa mosqueta, girasol, oliva y avellana; también la vitamina F (ácidos esenciales linoleico y linolénico). Muchos de estos ingredientes contienen ácidos grasos poliinsaturados (**Poly-Unsaturated Fatty Acids, PUFAs**), precursores de las ceramidas presentes en las membranas celulares, de ahí su papel reparador de la epidermis.
- **Antiinflamatorios/calmantes:**
  La homeostasis epidérmica se puede ver alterada por la quimioterapia y la radioterapia, causando en muchas ocasiones la inflamación local de ciertas zonas de la piel. En estos casos es especialmente útil el uso de potentes antiinflamatorios de origen natural, como el extracto del alga roja **Pikea robusta** o el extracto vegetal de **Aloe vera**. Los ingredientes que potencian el sistema inmune cutáneo, como aquellos que favorecen el buen estado de células de Langerhans y linfocitos T (beta-glucanos) son indicados también en este sentido.
- **Vasocontrictores/refrescantes:**
  Su finalidad es aliviar los trastornos localizados en la circulación sanguínea que pueden ser provocados por la quimioterapia o radioterapia. Para ello, la aplicación tópica de agentes naturales descongestivos y analgésicos -como el extracto de **Arnica montana**- e ingredientes refrescantes -como el mentol o el alcanfor- es altamente efectiva. Además, existen determinados activos cosméticos tópicos que interfieren con la estimulación de las células nerviosas de la piel y son capaces de atenuar la percepción del dolor a este nivel; este es el caso del activo **Sensorphine**.
- **Antisépticos:**
  Como consecuencia de los daños sufridos por las distintas poblaciones celulares cutáneas y la inmunosupresión derivada de la quimioterapia, la función de barrera de la piel puede verse enormemente alterada, aumentando el riesgo de infecciones en la piel y anejos. El uso de antisépticos naturales, bien tolerados incluso por las pieles más sensibles, como el extracto de própolis, es crucial. También pueden ser muy eficaces activos como el peróxido de hidrógeno o el ácido salicílico.
- **Regeneradores y cicatrizantes:**
  Debido a la disminución de la supervivencia y proliferación de las diferentes poblaciones celulares de la piel que tiene lugar durante el tratamiento oncológico, es fundamental potenciar la capacidad de regeneración de las células menos afectadas con agentes como la alantoína, el aceite de rosa mosqueta o la centella asiática, productos altamente cicatrizantes también, y por lo tanto, esenciales tras una tumorectomía o mastectomía.
- **Filtros solares:**
  Tanto los queratinocitos, como los melanocitos, se ven afectados por las drogas y la radiación.

En consecuencia, no solo la estructura epidérmica queda dañada, sino que también disminuye la producción y distribución de melanina. Todo ello hace que exista una sensibilidad incrementada a la radiación ultravioleta, aumentando el riesgo de reacciones fototóxicas, fotoalérgicas e incluso de reactivación de quemaduras solares preexistentes en la piel. Por ello, la protección solar extrema durante la terapia es esencial, a ser posible con una combinación de filtros físicos y químicos que cubran todo el espectro de posibles radiaciones solares dañinas. Los filtros físicos, que actúan reflejando o dispersando la radiación UV, son especialmente importantes en estos casos (dióxido de titanio, óxido de zinc).

Pautas de autocuidado.

La mayoría de los efectos secundarios son transitorios y pueden ser minimizados con algunas pautas de autocuidado[3].

El primer paso para disminuir los efectos secundarios que los tratamientos médicos pueden producir en la piel es mantener unos buenos hábitos de higiene facial y corporal. Respecto a la higiene facial, es muy importante limpiar y desmaquillar la piel cada día, mañana y noche, con cosméticos libres de alcohol a base de extractos botánicos naturales de manzanilla, flor de saúco y té verde, ya que mantienen en equilibrio el pH natural cutáneo a la vez que otorgan un efecto calmante y descongestivo. Para la limpieza corporal, se recomiendan duchas o baños no muy prolongados con agua templada y jabones de pH neutro[4].

Tras la limpieza de la piel, el siguiente paso es la hidratación también diaria, mañana y noche, con serums, cremas y lociones ricas en mantecas de karité y mango. Los aceites de rosa mosqueta y avellana, así como el aloe vera y los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA'S), como el aceite de aguacate, y las vitaminas E+F, entre otros, poseen un alto poder para restaurar el nivel de hidratación cutánea.

Tras la higiene e hidratación de la piel, el tercer paso es el uso de una buena protección solar, ya que algunos de los fármacos que contiene la quimioterapia pueden ser fotosensibles. Se aconseja, además, no tomar el sol directamente en la zona radiada.

Por lo que respecta al cuidado específico de manos y pies, es muy importante hidratar manos, uñas y pies, como mínimo, dos veces al día, con cremas especiales para estas zonas del cuerpo que son ricas en ingredientes que aportan gran suavidad a la piel, como la alantoína, el aloe vera, la urea o los aminoácidos de la seda. Los guantes o calcetines de algodón pueden ayudar a evitar roces. En el caso de que se realicen manicuras y pedicuras durante el tratamiento médico, hay que evitar cortes ya que pueden ser difíciles de cicatrizar. Una buena hidratación de las uñas ayuda a minimizar los posibles cambios en el aspecto de éstas.

En cuanto a la depilación, la opción más aconsejable es el uso de la maquinilla eléctrica de afeitado porqué es la que menor riesgo de irritación y cortes tiene. En referencia a la ropa utilizada durante el tratamiento médico, es preferible decantarse por prendas holgadas de algodón, seda o poliésteres de fibras finas. Los sujetadores sin aros y con pocas costuras pueden evitar posibles roces o irritaciones de la piel. Los gorros de algodón pueden ayudar a proteger la piel de los roces y del frío.

En los casos de reconstrucción mamaria, durante todo el proceso es importante para el cuidado de la piel aplicar cremas ricas en manteca de karité, aloe vera, urea o aceites vegetales, para hidratar la zona y aportar la máxima elasticidad. Después de la cirugía, el cuidado cosmético de las cicatrices se realiza con aceite de rosa mosqueta. Éste debe aplicarse sobre las cicatrices una vez se encuentren totalmente cerradas, sin heridas y sin puntos de sutura. En la zona donde se encuentra la cicatriz, es probable sentir tirantez y molestia. La aplicación de aceite de rosa mosqueta, aloe vera, própolis y árnica, alivia dicha sensación.

Hábitos saludables.

Alimentarse bien durante el proceso de la enfermedad es esencial para afrontar los tratamientos con energía. Por ello, la dieta de todo paciente debe incluir verduras, frutas, cereales, legumbres, pescados y carnes, preferiblemente blancas, en las proporciones adecuadas. Ésta, además, debe ser baja en grasas y estar repartida en 5 tomas diarias con el objetivo de facilitar la digestión. Del mismo modo, es muy importante comer despacio y masticar bien. El consumo de sal, tabaco y alcohol debe restringirse y el de azúcares, moderarse.

Es fundamental mantener una rutina horaria frente a la mesa, no saltarse comidas ni picar entre horas[5].

Una dieta equilibrada, sin embargo, no lo es todo para mantener una buena calidad de vida. Así, una alimentación saludable debe acompañarse siempre de ejercicio. El deporte ayuda a prevenir la retención de líquidos que puede provocar alguna medicación y evita, además, el aumento de peso que aparece como consecuencia de la inactividad laboral que suele existir durante esta etapa. Caminar, hacer yoga, nadar o hacer alguna otra actividad puede ayudar a reducir las náuseas y el dolor y hacer el tratamiento más llevadero. La actividad física, además, puede ayudar a aliviar la tensión. El ocio también debe estar presente en las rutinas de las pacientes: cine, teatro, conciertos, etc. Disfrutar del tiempo libre en compañía de amigos y familiares es una de las mejores vías para enfrentarse a la enfermedad[6].

Organizaciones de apoyo.

Un cáncer de mama puede cambiar la vida de una mujer y la de quienes están a su alrededor. Por ello, cabe la posibilidad de que tanto ella como su familia y amigos necesiten ayuda para sobrellevar los sentimientos que produce un diagnóstico como éste. Varias organizaciones ofrecen programas especiales para mujeres con cáncer de mama. Mujeres que han vivido la enfermedad son voluntarias entrenadas para hablar o visitar a mujeres con cáncer, proporcionándoles información y apoyo emocional.

Bibliografía.

1. Look Good...Feel Better. Helping Women with Cancer [sede Web]. Estados Unidos: The Personal Care Products Council Foundation; 2010 [actualizada 2012; acceso 17 de febrero de 2012]. Disponible en: http://lookgoodfeelbetter.org/es
2. Sebastián J, Manos D, Bueno MJ, et al. Imagen corporal y autoestima en mujeres con cáncer de mama participantes en un programa de intervención psicosocial. Clínica y Salud. 2007;18(2):137-61.
3. NATURA BISSÉ. Cuidado de la piel durante el tratamiento oncológico. Barcelona: Edición propia; 2010.
4. NATURA BISSÉ. Guía de Estética Oncológica. Barcelona: Edición propia; 2010.
5. oncosaludable.es [sede Web]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; [2012; acceso 17 de febrero de 2012]. Disponible en: http://www.oncosaludable.es/
6. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos de la Salud de EE. UU. Estados Unidos: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos de la Salud de EE. UU.; [2012; acceso 17 de febrero de 2012]. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol.

Capítulo 30

Estilo de Vida y Cáncer de Mama.

M. Izquierdo Sanz, Mª D. Sabadell Mercadal.

El cáncer de mama, como todos los procesos neoplásicos se produce por alteraciones genéticas y epigenéticas, lo que explica porque dos personas con la misma mutación no desarrollan al mismo tiempo o no desarrollan el proceso neoplásico. Las alteraciones epigenéticas son los cambios del ADN sin alterar su secuencia. Los genes son activados o desactivados a través de la metilación del ADN o las histonas, hay genes que no actúan inhibiendo el cáncer porque están metilados, esta es la razón porque más del 90% de los tumores no sean heredados. La epigenética explica porque el material genético puede verse afectado por las condiciones ambientales. Actualmente hay dos fármacos de acción epigenética, uno demetila el ADN y otro acetila las histonas[1].

Dieta y cáncer de mama.

La ingesta global de frutas y verduras no se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama[1].

Una alta ingesta de betacarotenos y Vitamina C disminuye el riesgo en mujeres postmenopaúsicas que toman hormonas exógenas[2,3].

- Un meta análisis de los estudios publicados desde 1982 hasta 1997[4] sugiere un moderado efecto protector para un alto consumo de verduras y micronutrientes.
- La dieta mediterránea protege contra el cáncer de mama[5,6,7]. Se caracteriza por el papel destacado de las frutas, verduras y el aceite de oliva, siendo una dieta rica en grasas monoinsaturadas y baja en grasas saturadas, haciendo que los tejidos sean menos susceptibles al daño oxidativo[8].
- El consumo de alcohol se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de mama, por cada consumo adicional de 10 gramos de alcohol al día se asocia con un aumento del 9% en el riesgo de cáncer de mama[9].

En un estudio piloto realizado en mujeres premenopáusicas sanas, se han identificado inhibidores de la aromatasa en la uva, mosto de uva, extracto de semilla de uva y en el vino tinto, pero no en el vino blanco. Los datos sugieren que el vino tinto es un inhibidor de la aromatasa nutricional, y que no parece aumentar el riesgo de cáncer de mama[10].

- No se ha encontrado relación entre el consumo de té verde y la incidencia de cáncer de mama[11,12].
- El consumo de 200UI/día de vitamina D y una exposición moderada a la luz del sol eleva la 25 (OH) D y se asocia a una reducción significativa de la incidencia del cáncer de mama[13] y colo-rectal. El receptor de vitamina D interviene en la transcripción de los genes responsables del control del ciclo celular, apoptosis y metástasis. En pacientes con cáncer de mama es frecuente el déficit de vitamina D[14].

Deporte y cáncer de mama.

Hay diversos estudios en donde las mujeres que practican deporte tienen una menor prevalencia de cáncer de mama[15,16]. En un meta-análisis, en el 76% de los estudios se vio una asociación protectora entre una alta actividad física y la incidencia del cáncer de mama[17].

Una alta actividad física acorta la duración de la fase lútea, los niveles de progesterona y puede aumentar el número de ciclos anovulatorios, reduciendo su riesgo de cáncer de mama[18].

También en mujeres postmenopaúsicas una alta actividad física se asocia a un menor riesgo de cáncer de mama[19,20] .

El ejercicio aumenta la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) disminuyendo los niveles de estrógenos y andrógenos libres[21].

Índice de Masa Corporal y cáncer de mama.

El Índice de Masa Corporal es una medida de asociación entre el peso y la talla, se calcula IMC= Kgr/m^2. La Organización Mundial de Salud[22] ha establecido los siguientes valores: Infrapeso <18'5, Normal 18'5 – 24'9, Sobrepeso 25 – 29'9, Obesidad ≥ 30.

Las mujeres obesas premenopáusicas tienen menos riesgo de tener un cáncer de mama que las mujeres de peso saludable, pero las mujeres postmenopáusicas obesas tienen un riesgo 1'5 veces mayor que las mujeres de peso saludable. Esto se debe a los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales, en las mujeres premenopáusicas es elevado y el estradiol libre es menor, y en las mujeres postmenopaúsicas el nivel de la globulina transportadora está disminuido y los estrógenos libres elevados[23].

Los niveles de estrógeno en mujeres postmenopáusicas son un 50% - 100% mayor en mujeres obesas[24].

El IMC es un factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, un IMC mayor se asocia con una Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y una Supervivencia Global (SG) menor[25].

Hay estudios en donde la relación en mujeres postmenopáusicas del IMC y cáncer de mama, sólo está presente en mujeres que no han usado tratamiento hormonal sustitutivo[26,27,28].

Fertilidad y riesgo de cáncer de mama.

El riesgo de cáncer de mama disminuye con el embarazo, número de embarazos y la edad del primer embarazo a término, cuanto más joven mayor reducción del riesgo, excepto en pacientes con mutación BRCA 2 en donde el riesgo aumenta[26]. La lactancia materna disminuye el riesgo, siendo proporcional a su duración[29].

Bibliografía.

1. Esteller M. Epigenetics in cancer. New England Journal of Medicine. 2008;358,1148-59.
2. Van Gils CH, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita B, et al. Intake of vegetables and fruits and risk of breast cancer. J Am Med Assoc. 2005;293:183–93.
3. Nagel G, Linseisen J, van Gils CH, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Breast Cancer Res Treat. 2010;119(3):753–65.
4. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, et al. Meta analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. European Journal Cancer 2000;36(5):636-46.
5. Katsouyanni K, Trichopoulou D, Boyle P, et al. Diet and breast cancer (a case control study in Greece) Int J Cancer 1986;38:815-20.
6. Katsouyanni K, Willett W, Trichopoulou D, et al. Risk of breast cancer among Greek women in relation to nutrient intake. Cancer 1988;61:181-5.
7. Landa MC, Frago N, Tres A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. Eur J Cancer Prev. 1994;3:313-20.
8. Martin-Moreno JM, Wilett WC, Gorgojo L, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. Int.J.Cancer. 1994;58:774-1180.
9. Frisch RE, Hall GM, Aoki TT, et al. Metabolic, endocrine, and reproductive changes of a woman channel swimmer. Metabolism 1984;33:1106-11.
10. Chrisandra Shufelt, Noel Bairey Merz, YuChing Yang, et al. Red versus white wine as a nutritional aromatase inhibitor in premenopausal women. Journal of womens health. 2011;21(3):281-4.
11. Suzuki Y, Tsubono Y, Nakaya N, et al. Green tea and the risk of breast cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. Br J Cancer. 2004;90:1361–3.
12. Yuan JM, Koh WP, Sun CL, et al. Green tea intake, ACE gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. Carcinogenesis. 2005;26:1389–94.
13. Garland C F, Gorhman E D, Mohr S B, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled Analysis. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2007;103(3-5):708-11.
14. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? Dermatoendocrinol. 2012;4(2):152-7.

15. Karin B, Michels ScD, Anshu PM, et al. Diet and breast cancer. Cancer 2007;109(12 Suppl):2712-49.

16. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, et al. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. J Natl Cancer Inst 1994;86(18):1403-8.

17. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. British Journal of Sports Medicine 2008;42:636-47.

18. Loucks AB. Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women. Exer Sport Sci Rev 2003;31:1444-8.

19. Carlos A. Gonzalez and Elio Ribol. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). European Journal Cancer 2010;46:2555-62.

20. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(1):36-42.

21. Mc Tiernan A. Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12 month randomized clinical trial. Cancer Res 2004;64:2923-8.

22. WHO. The use and interpretation of Anthropometry. WHO. Technical report series.n854. Geneve, 1999.

23. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, et al. Body size and risk of breast cancer. American Journal of Epidemiology 1997;145(11):1011–9.

24. Huang Z, Hankinson SE, Cloditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. Journal of the American Medical Association 1997;278(17):1407–11.

25. G. Berclaz, S. Li, KN Price, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. Ann Oncol 2004;15(6):875-84.

26. Lahmann P H, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: The Malmo diet and cancer study. International Journal of Cancer. 2003;2:246-52.

27. Van der Brandt P, Spiegelman D, Yaun S, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiology 2000;24:514-27.

28. Huang Z, Hankinson S, Colditz G, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. JAMA 1997;278:1407-11.

29. Giménez MJ, Cusidó M, Fabregas R, et al. Consenso Cáncer de mama y fertilidad. Rev Senología Patol Mam. 2009;22(4):137-43.

Capítulo 31

Linfedema Braquial Relacionado con el Cáncer de Mama.

G. Pons Playà, M. Prats de Puig, J. Masià Ayala.

El linfedema secundario de extremidad superior fue descrito como una complicación de la mastectomía radical relacionada con el vaciamiento ganglionar por primera vez en 1921, por William Halsted[1]. Con el paso del tiempo también se asoció su aparición a la administración de radioterapia sobre la zona axilar. No obstante, el linfedema braquial (LEB) no aparece en todas las pacientes sometidas a cirugía axilar y/o a radioterapia axilar. Y a pesar de lo anterior el LEB tras tratamiento de cáncer de mama es el linfedema secundario más frecuente en el mundo desarrollado.

La frecuencia real de esta complicación no es bien conocida, debido a que el registro y medición del linfedema aún no han sido estandarizados de una manera satisfactoria, aunque actualmente se estima -dependiendo del método empleado-, una incidencia entre el 5 y el 42%[2]. La circunferencia braquial, medida en al menos tres puntos, es una de las medidas objetivas más frecuentemente utilizadas.

LINFEDEMA: CLASIFICACIÓN CLÍNICA	
SOCIEDAD INTERNACIONAL DE LINFOLOGÍA	
‣ ESTADIO 0:	Afectación sin manifestación clínica incremento 3% respecto a basal*.
‣ ESTADIO I:	Inicio precoz. Hinchazón que cede con elevación.
‣ ESTADIO II:	Hinchazón y edema con “PITTING”, no se resuelve con elevación.
‣ ESTADIO III:	Tejido duro y fibrótico, con cambios cutáneos.
‣ POR SEVERIDAD DE DIFERENCIA ENTRE MIEMBROS	
▪ LEVE <20% (<3cm)	
▪ MODERADO 20-40% (3-5 cm)	
▪ SEVERO > 40% (>5 cm)	

Tabla 31.I. Clasificación clínica del linfedema.

Una limitación generalizada es que, en muy pocos estudios se recogen los valores pre-tratamiento y además las diferencias de volumen entre brazo dominante y no dominante son fisiológicas y variables, modificándose también con los cambios de peso y de masa muscular. En la Tabla 31.I se recogen las dos clasificaciones clínicas más utilizadas. Existen métodos más sofisticados como la volumetría por desplazamiento de agua, la impedanciometría o la perometría, pero hasta el momento no ha aparecido un método ideal y estandarizable.

Siendo el LEB una complicación inestética e invalidante (no sólo desde un punto de vista social, sino también funcional), es importante saber qué motivos llevan a su aparición en un subgrupo de las pacientes tratadas con cirugía y/o radioterapia axilar. La merma en calidad de vida, alteración manifiesta de la imagen corporal e incluso en la funcionalidad de la extremidad superior varía en función del grado, pudiendo llegar a ser tan importante como para que en casos excepcionales la paciente pueda llegar no a aceptar, sino a solicitar una solución tan extrema como la amputación.

La **etiopatogenia** del linfedema es aún discutida, aunque se acepta que la interrupción de las vías linfáticas que hacen estación en ganglios axilares (mayoritarias en el drenaje de la extremidad superior), junto con la fibrosis inducida por los procesos cicatriciales aumenta el riesgo de su aparición, sin causarlo de manera directa. Además, el brazo afecto queda con una inmuno-supresión relativa, al caer radicalmente la población de macrófagos y linfocitos presentadores de antígenos en los vasos linfáticos locales. Dos tercios de los LEB aparecen antes del tercer año, pero puede debutar en cualquier momento, siendo infrecuente que siga de manera inmediata al tratamiento[3].

La **anatomía** del sistema linfático, extraordinariamente variable y mal conocida hasta los recientes trabajos de Suami[4-6] y otros anatomistas, que revisan unos conceptos anatómicos caducos, sobre los que se sostenía nuestro conocimiento del sistema linfático, basados en los trabajos de Sappey en 1870. En este trabajo se confirman los hallazgos de otros anatomistas en cuanto a la existencia de, al menos, tres vías linfáticas extra-nodales: un vaso linfático cefálico, otro escapular posterior y uno radio-húmero-cervical que atraviesa la axila por la cara anterior de la vena axilar, sin hacer estación en ningún ganglio, y drena directamente en el grupo yugular interno[7,8]. Este último vaso justifica hacer una disección cuidadosa y roma de la vena axilar.

Los factores que rompen el delicado equilibrio de drenaje linfático en que queda el miembro superior tras el tratamiento no son bien conocidos, aunque se ha establecido en series retrospectivas la existencia de varios factores de riesgo/desencadenantes con significación estadística:

- **Factores relacionados con el tratamiento:**
  A mayor extensión de la **cirugía** mayor riesgo, que se eleva con la adición de radioterapia (en un estudio de 5868 pacientes: mastectomía radical con sección o extirpación de pectorales y radioterapia: 44'4% LEB; cirugía conservadora y radioterapia 10'1% LEB, sin irradiar axila 6'7%,)[9]. Algunos autores relacionan el número de ganglios extirpados con el riesgo de linfedema, aunque no hay evidencia de que el riesgo al hacer un vaciamiento de tres niveles sea superior al de sólo dos. Con la biopsia selectiva de ganglio centinela el riesgo disminuye notablemente, aunque está publicada su aparición. Debe tenerse en cuenta que en estas series el número de centinelas obtenidos es muy variado (de 1 a 17); con una media de <2 centinelas el riesgo es menor del 2%. La **radioterapia** hipofraccionada sobre CSE, sobre la región axilar (más si hay un vaciamiento previo) y sin protección de las vías extranodales es también un factor de riesgo.

  Se ha constatado una reducción constante de la incidencia de LEB en las últimas décadas, coincidente con la adopción de cirugías de menor agresividad y mejores técnicas quirúrgicas, esto es especialmente notable desde la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela[9]. Un drenaje superior a 900 cc y/o la necesidad de puncionar el seroma antes de 24h tras retirar el drenaje se mostraron también como factores que aumentan el riesgo de desarrollar linfedema[10].

- **Otros factores:**
  La aparición de linfangitis, celulitis, infección y trombosis; el aumento de peso tras el tratamiento, y en menor cuantía el sobrepeso al inicio han demostrado ser factores de aumento de riesgo con significación estadística[3].

  Otros factores postulados: intervención sobre el brazo dominante, el estadio tumoral avanzado, edad, adición de quimioterapia, raza, cambios de presión (p.e. viaje en avión), toma de presión arterial en brazo afecto, la venopunción en la extremidad afecta y estatus socio-económico no han demostrado tener relevancia estadística, o en todo caso resultados contradictorios en series no muy amplias. Estos dos últimos, que justificarían algunas las recomendaciones habituales (no venopunción, no toma de presión), carecen de base sólida al no evidenciar diferencias de incidencia en las mujeres con una afectación bilateral.

  El ejercicio físico, no sólo no es perjudicial (algún autor propone que en caso de aumentar el volu-

men de la extremidad con el esfuerzo se realicen los ejercicios con una prenda de compresión, pero no suspenderlos), sino que parece tener beneficios derivados de la acción de bomba del compartimento muscular, que además incrementa las interconexiones del compartimento subfascial con el sistema superficial, que es el afectado por el linfedema. Como mínimo, el ejercicio físico, incluso el de fuerza con el brazo, no aumenta el riesgo de linfedema y sí mejora la calidad de vida. En caso de afectación ganglionar por cáncer, parece ser que el riesgo de desarrollar linfedema podría ser menor, al haberse desarrollado progresivamente los sistemas de compensación.

La etiopatogenia del LEB no está sólo relacionada con la sección de conductos linfáticos o su obstrucción por la fibrosis. El acúmulo de linfa en el espacio epifascial que caracteriza el linfedema puede facilitarse por otras causas, como la ausencia de interconexión entre los diversos sistemas implicados, incluso existe la posibilidad de que existan variaciones anatómicas o genéticas que puedan aumentar la predisposición a padecer LEB[11]. Existe una secuencia de eventos, reflujo dérmico, incompetencia valvular de los vasos linfáticos y dilatación de los mismos, resistencia al flujo de salida y aumento de la presión linfática que ayudan a perpetuar el LEB, y que con la aparición de fibrosis intersticial lo cronifican y hacen irreversible[12]. Los episodios de linfangitis aumentan la fibrosis, que a su vez favorece la estasis e infección, con lo que se retroalimenta una espiral hacia el linfedema "leñoso".

No debemos olvidar que en algunos casos el linfedema puede ser un síntoma de presentación de un cáncer de mama o de una recaída axilar o mediastínica, que siempre habrá que descartar.

Prevención.

Queda claro pues, que una selección adecuada del tratamiento en cada paciente, reservando los procedimientos más agresivos únicamente para los casos en que exista un claro beneficio, sería la acción preventiva más importante. Pese a ello, y pese a los muchos avances en el diagnóstico y tratamiento siguen existiendo hoy en día pacientes para las cuales, la mejor oportunidad de curación, pasa por procedimientos que aumentan el riesgo de LEB. En estos casos una cirugía cuidadosa, intentando respetar las estructuras anatómicas es el primer paso. En este sentido, se ha investigado el mapeo linfático reverso como una alternativa para preservar los ganglios y vías linfáticas responsables del drenaje del brazo. La premisa fundamental del mapeo retrógrado (Axillary Reverse Mapping o ARM) es que el drenaje linfático del brazo es distinto del de la mama y que es posible identificarlo para preservarlo. Los estudios anatómicos y morfo-funcionales, desgraciadamente, no han podido confirmar esta hipótesis[4-8]. La seguridad oncológica del procedimiento no se ha podido demostrar, aunque es posible que en casos seleccionados sea válido. Además no se ha podido demostrar que reduzca la tasa de linfedema[13-15]. Una técnica cuidadosa de disección y cierre que reduzca la incidencia y volumen de seroma es también recomendable.

Una aplicación juiciosa de la radioterapia, y el tener en cuenta las vías extranodales para no incluirlas en el campo de irradiación tienen también impacto en el riesgo de LEB.

Se ha demostrado que la información a la paciente reduce el riesgo. Se le debe aconsejar cuidado con cualquier herida en la extremidad superior: evitarlas y en caso de producirse, desinfección cuidadosa y uso precoz de antibióticos para evitar la linfangitis. El ejercicio físico no afecta al riesgo y aumenta la calidad de vida. Hay que evitar la ganancia de peso. En cuanto a otras recomendaciones comúnmente empleadas, no hay suficiente evidencia para sostenerlas.

El linfedema percibido es mayor que el medible en las pacientes más informadas y jóvenes, mientras que es inferior al medible en pacientes de más edad y a las que no se ha informado de esta posibilidad[16].

Una complicación que en raras ocasiones se produce sobre el brazo elefantiásico cronificado es el linfangiosarcoma (Síndrome de Stewart-Treves). Es una entidad muy agresiva y de mal pronóstico pese al tratamiento, que hace aconsejable la biopsia de cualquier lesión sospechosa, especialmente si la paciente fue sometida a mastectomía radical y radioterapia y lleva más de cinco años con linfedema.

Tratamiento.

Aunque hoy en día todavía no existe un tratamiento curativo para el linfedema, el diagnóstico y tratamiento precoces permiten un manejo satisfactorio de la enfermedad.

Ante la sospecha de linfedema, el tratamiento indicado es la fisioterapia conocida cómo Terapia Descongestiva Compleja[17,18]. Se trata de una terapia mixta

que incluye cuidados cutáneos, manguitos de compresión, ejercicio y drenaje linfático manual. Debe llevarse a cabo de forma rigurosa y durante toda la vida de la paciente para evitar agravamientos y complicaciones derivadas de la enfermedad (ver capítulo 32).

Además del tratamiento convencional, varios procedimientos quirúrgicos han sido descritos para el tratamiento del linfedema, los cuales incluyen el grupo de procedimientos paliativos excisionales y el grupo de técnicas reconstructivas, ya sea mediante reconstrucción linfática o transferencia tisular. Dichos tratamientos pueden reducir el peso de la extremidad afecta, minimizar la frecuencia de episodios de linfangitis y/o mejorar la cosmética y funcionalidad. A pesar de que todavía no se han establecido consensos ni protocolos acerca del tratamiento quirúrgico, los recientes avances en las técnicas de microcirugía y supermicrocirugía y la aparición de prometedores métodos diagnósticos, probablemente permitirán establecer un tratamiento quirúrgico estandarizado en un futuro no muy lejano.

Cirugía excisional.

Técnica quirúrgica indicada cómo opción paliativa en casos de linfedema severo. Se basa en el concepto de que el linfedema se desarrolla por una hipertrofia del tejido subcutáneo, asociada a un aumento del líquido intersticial, fibrosis y volumen muscular. El primer caso descrito fue en 1912 por Charles[19], quién llevó a cabo una cirugía de escisión muy agresiva, en la que resecó todo el tejido cutáneo y subcutáneo por encima de la fascia profunda, dejando una gran superficie cruenta que cubrió mediante injertos cutáneos obtenidos de la misma pieza quirúrgica. Con esto consiguió disminuir el volumen y peso de la extremidad afecta, pero corría el riesgo de complicaciones muy severas cómo trombosis de la vena profunda, pérdida de la funcionalidad de la extremidad y/o recurrencia del linfedema. Posteriormente se fueron introduciendo modificaciones de la técnica quirúrgica descrita por Charles, sin obtener resultados satisfactorios, motivo por el cual en la actualidad estas intervenciones están raramente indicadas.

Más recientemente, se ha introducido la técnica de liposucción con el objetivo de resecar la grasa subcutánea para reducir el volumen total de la extremidad. Se basa en la aspiración de la grasa subcutánea mediante una cánula metálica que se conecta a un sistema de succión en vacío. Brorson y Svenson[20,21] son actualmente los principales promotores de dicha técnica y la indican cómo primera opción quirúrgica. Sin embargo no hay que olvidar que a pesar que la liposucción es efectiva en la reducción del volumen del tejido adiposo hipertrófico, tiene el riesgo de dañar los vasos linfáticos residuales, agravar el linfedema y obliga al uso de manguitos de compresión durante toda la vida.

Cirugía reconstructiva.

- **Reconstrucción Linfática.**

  Se han descrito varios procedimientos con el objetivo de drenar el líquido linfático atrapado en la extremidad afecta de linfedema, ya sea a través de otros vasos linfáticos o dirigiéndolo directamente a la circulación venosa.

  Baumeister y Siuda[22,23] han llevado a cabo la técnica de **derivaciones linfático-linfáticas**, que se basa en la obtención de vasos linfáticos sanos de la región medial del muslo y su utilización cómo injerto compuesto. Dicho injerto es colocado a nivel subcutáneo en el hombro y anastomosado entre linfáticos de la región superior del brazo a nivel distal y linfáticos de la región supraclavicular a nivel proximal. La permeabilidad de las anastomosis ha sido demostrada por los autores mediante linfoescintigrafía y la reducción de volumen de la extremidad afecta ha sido mantenida hasta 3 años después de la intervención. Sin embargo, la extensa cicatriz a nivel de la zona donante del muslo no es despreciable y el procedimiento puede comportar el riesgo de linfedema de la extremidad donante.

  Campisi y Boccardo[24-26] han utilizado la **interposición de un injerto venoso** entre el cabo proximal de un vaso linfático y el cabo distal de otro linfático para llevar a cabo el bypass de la región obstruida. Este procedimiento no se basa estrictamente en la técnica de anastomosis vascular, sino que consiste en abocar un grupo de vasos y tejido linfático en los extremos distal y proximal del injerto, que son asegurados mediante suturas.

  Mediante técnicas de microcirugía, ya en 1960 se llevaron a cabo varios intentos fracasados de crear anastomosis entre canales linfáticos y venas adyacentes, entre ganglios linfáticos y venas, y entre linfáticos proximales y distales. Actualmente gracias al avance de las técnicas de microcirugía y a la evolución de los medios de magnificación, instrumental

microquirúrgico y métodos de diagnóstico se han podido desarrollar las nuevas técnicas de supermicrocirugía. Esta nueva disciplina desarrollada por I. Koshima[27-30], permite trabajar con estructuras vasculares de 0.3 a 0.8 mm (vasos linfáticos y vénulas subdérmicas) y crear finas conexiones entre ellas, conocidas cómo **anastomosis linfático-venulares.**

Dichas anastomosis se llevan a cabo mediante mínimas incisiones (3 cm longitud) a nivel de la superficie cutánea de la extremidad afecta. El proceso comporta una mínima disección para localizar a nivel subdérmico los vasos linfáticos y las vénulas subdérmicas, los cuales se anastomosaran entre sí con el objetivo de drenar la linfa directamente a la circulación venosa. Es un procedimiento con mínima morbilidad, que en algunos casos puede llevarse a cabo bajo anestesia local y que requiere un corto período de hospitalización.

Los resultados preliminares obtenidos mediante esta técnica para el tratamiento del linfedema han sido prometedores, sobretodo en los casos de linfedema con diagnóstico precoz, en cuyos casos incluso se ha llegado a conseguir una restauración completa de la extremidad.

- **Transferencia Tisular.**

Se han utilizado varios tejidos ricos en vasos linfáticos, como el omento, colgajos locales y colgajos músculocutáneos, los cuales se rotan preservando su vascularización, desde una zona donante a la extremidad afecta de linfedema, con el fin de drenar el exceso de linfa. Sin embargo, existe escasa evidencia objetiva de su efectividad y en algunos casos, cómo el del colgajo epiploico, no está exento de morbilidad, motivo por el cual actualmente están en desuso.

La transferencia microquirúrgica tisular es una técnica quirúrgica habitual en cirugía plástica, mediante la cual se obtiene un colgajo de tejido autólogo de una zona donante distante, trasplantado a la zona receptora. Se preserva su vascularización mediante la anastomosis de los vasos del colgajo a vasos localizados en la región receptora. Becker y colaboradores[31] se basan en esta técnica para el tratamiento del linfedema de extremidad superior. Obtienen un colgajo cutáneo que incluye ganglios linfáticos de la región inferior abdominal próxima a la ingle y los trasplantan a la región axilar, donde presumiblemente existe un bloqueo de la circulación linfática. Lin y colaboradores[32] han empleado una técnica similar, transfiriendo el colgajo a la región de la muñeca. El concepto de esta técnica se basa en la linfangiogénesis que se origina entre el tejido microvascular rico en ganglios linfáticos y la región receptora afecta de linfedema. Mediante esta neolinfangiogénesis se pretende restaurar la circulación linfática.

Esta técnica quirúrgica puede llevarse a cabo de forma aislada o complementando a la técnica de anastomosis linfático-venosas.

Cirugía preventiva del linfedema.

En la actualidad se están introduciendo técnicas quirúrgicas de prevención del LEB secundario al tratamiento del cáncer de mama. Dichas técnicas tienen el objetivo de restituir de forma inmediata las alteraciones anatómicas derivadas de la cirugía oncológica del cáncer de mama. Se basan en reemplazar los ganglios linfáticos resecados por otros ganglios vascularizados obtenidos de una región donante y que se conectan a la red linfática del brazo mediante sutura directa a los canales aferentes. Así mismo también se pueden llevar a cabo anastomosis linfático-venosas, localizando y preservando durante el proceso de disección axilar, vasos linfáticos que provienen del brazo.

Esta reconstrucción funcional y fisiológica preventiva podría ser una oportunidad excelente para evitar el desarrollo de linfedema. Sin embargo todavía no se han establecido cuáles son las indicaciones de estos procedimientos. Ya que el porcentaje de mujeres sometidas a vaciamiento axilar que finalmente desarrollan linfedema es bajo, y dado que estos procedimientos implican la intervención de un equipo microquirúrgico altamente especializado, sólo disponible en algunos centros a nivel mundial, se trata de técnicas en período de ensayo. Si en el futuro es posible identificar aquellas pacientes con un alto riesgo de desarrollar LEB, bien por cuestiones genéticas, anatómicas o de otra índole, estos procedimientos podrían tener una excelente indicación para estas pacientes.

Conclusión.

El LEB es un problema que abre cuestiones apasionantes. Necesitamos un sistema estandarizado y reproducible de medida y gradación del linfedema. Deben realizarse registros amplios de esta complicación. Los nuevos avances, tanto en técnicas de soporte y fisioterapia como en los métodos quirúrgicos de

tratamiento no deben hacernos olvidar que el diagnóstico precoz es primordial para poder ofrecer a la paciente los beneficios de las terapias actuales.

Los casos cronificados y avanzados únicamente se benefician de medidas paliativas, como la liposucción combinada con prendas de compresión que evidentemente mejoran la calidad de vida de estas pacientes, sin hacerla óptima.

En casos seleccionados, la cirugía ha conseguido una reducción de volumen de la extremidad afecta de hasta 91.1% mediante técnicas excisionales, hasta el 54,9% mediante técnicas de reconstrucción linfática y hasta 47,6% mediante transferencia tisular[33]. No obstante, para conseguir resultados satisfactorios, es crucial una rigurosa selección de los casos, evaluando la posible morbilidad asociada a cada procedimiento. En el estudio pre-operatorio deben incluirse nuevos métodos diagnósticos, cómo la linfografía con fluorescencia (Photodynamic Eye) o la linfo-resonancia magnética. Estas pruebas diagnósticas nos permiten una evaluación del sistema linfático de cada paciente y en consecuencia optar por las mejores alternativas en cada caso, si son factibles. Las candidatas ideales serían aquellas que han tenido un diagnóstico precoz del linfedema y ausencia de episodios de linfangitis, ya que en ellas se ha demostrado que los vasos linfáticos tienen una funcionalidad contráctil intrínseca preservada, aumentando la eficacia de las técnicas reconstructivas. Sin embargo hay que tener en cuenta que, a pesar de que la cirugía ha demostrado resultados prometedores, casi todas las técnicas requieren ser complementadas mediante las terapias convencionales tales como la compresión o la terapia descongestiva compleja.

Al mismo tiempo, existen indicios de que es posible que exista un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar LEB tras recibir tratamiento por un cáncer de mama. Poder identificar estos patrones anatómicos, genéticos o de otra índole puede ayudar a precisar qué pacientes pueden ser candidatas a maniobras quirúrgicas de reducción de riesgo de LEB, como la reconstrucción micro-quirúrgica de las vías linfáticas del brazo seccionadas durante el vaciamiento axilar.

Es probable que en el futuro, con el progreso en los conocimientos sobre angiogénesis y linfogénesis y la manipulación genética, se pueda conseguir una curación definitiva, o como mínimo más satisfactoria de del linfedema. Se postula que es posible llegar a estimular la formación de nuevos vasos linfáticos y mejorar así el transporte linfático anormal.

Por el momento hay que seguir trabajando para consensuar aspectos tales como: conseguir una evaluación precisa del linfedema, una definición apropiada de las indicaciones quirúrgicas y refinar los procedimientos quirúrgicos para conseguir una curación completa del linfedema. Para ello existen varios grupos de trabajo cómo el **International Framework for Lymphedema Surgical Treatment** creado en el año 2010 en Barcelona durante la **2nd European Conference on Supermicrosurgery.** En esta reunión de trabajo los principales expertos internacionales en el tratamiento quirúrgico del linfedema se reúnen periódicamente para consensuar un protocolo de trabajo, con el objetivo de estandarizar técnicas y validar resultados, avanzando hacia la consecución de un tratamiento curativo para el linfedema.

Bibliografía.

1. Halsted WS. Swelling of the Arm After Operations for Cancer of the Breast: Elephantiasis Chirurgica, Its Cause and Prevention, Bull. Johns Hopkins Hosp. 1921;32:309-13.
2. Smoot BJ, Wong JF, Dodd MJ. Comparison of diagnostic accuracy of clinical measures of breast cancer-related lymphedema: area under the curve. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2010;92(4),603-10.
3. Petrek JA, Senie RT, Peters M, et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer, 2001;92(6),1368-77.
4. Suami H, Pan WR, Mann GB, et al. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. Annals of surgical oncology, 2008;15(3),863-71.
5. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. Plastic and reconstructive surgery, 2007;120(4),982-91.
6. Suami H, Taylor GI, Pan WR. The lymphatic territories of the upper limb: anatomical study and clinical implications. Plastic and reconstructive surgery, 2007;119(6),1813-22.
7. Latorre J, Ciucci JL, Rosendo A. Anatomía del sistema linfático del miembro superior. Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular, 2004;10(3),184-98.
8. Pavlista D, Eliska O. Analysis of direct oil contrast lymphography of upper limb lymphatics traversing the axilla -- a lesson from the past -- contribution to the concept of axillary reverse mapping. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 2012;38(5),390-4.
9. Schunemann H, Willich N. Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases. Deutsche medizinische Wochenschrift 1997;122(17) p.536-41.
10. Tadych K, Donegan WL. Postmastectomy seromas and wound drainage. Gynecol Obstet. 1987 Dec;165(6):483-7.
11. Finegold DN, Baty CJ, Knickelbein KZ, et al. Connexin 47 mutations increase risk for secondary lymphedema following breast cancer treatment. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(8),2382-90.
12. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. Cancer, 1998;83(12 Suppl American), 2798-802.
13. Pavlista D, Eliska O. Relationship Between the Lymphatic Drainage of the

Breast and the Upper Extremity: A Postmortem Study. Annals of surgical oncology. 2012doi:10.1245/s10434-012-2363-x.

14. Bedrosian I, Babiera GV, Mittendorf EA, et al. A phase I study to assess the feasibility and oncologic safety of axillary reverse mapping in breast cancer patients. Cancer, 2010;116(11),2543-8.
15. Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. Breast cancer research and treatment, 2010;119(3),529-35.
16. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2008;26(32),5213-9.
17. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document; 2008.
18. National Lymhedema Network. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Position paper; 2011.
19. Charles H. Elephantiasis of the leg. In: Latham A, English TC, editors. A system of treatment. Vol. 3. London: Churchill; 1912.
20. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, et al. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images. Lymphat Res Biol. 2006;4:199-210.
21. Brorson H. Lipossuction in arm lymphedema treatment. Scand J Surg 2003;92:287-95
22. Baumeister RG, Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: what is proved? Plast Reconstr Surg. 1990;85:64-74.
23. Baumeister RG, Frick A, Hofman T. 10 years experience with autogenous microsurgical lymphvessel-transplantation. Eur J Lymphol. 1991;27:787.
24. Campisi C, Boccardo F. Role of microsurgery in the management of lymphoedema. Int Angiol. 1999;18:47-51.
25. Campisi C, Boccardo F; Zilli A, et al. The use of vein grafts in the treatment of peripheral lymphedemas: long-term results. Microsurgery. 2001;21:143-7.
26. Campisi C, Davini D, Bellini C, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. Microsurgery 2006;26:65-9.
27. Koshima I, Inagawa K, Urushibara K, et al. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment of lymphedema in the upper extremities. J Reconstr Microsurg 2000;16: 437-42.
28. Koshima I, Nanba Y, Tsutui T, et al: Long-term follow-up after lymphaticovenular anastomosis for lymphedema in the leg. J Reconstr Microsurg. 2003;19:209-15.
29. Koshima I, Inagawa KUrushibara K, Moriguchi T. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment fo lymphedema in the upper extremities. J Reconstr Microsurg 2000;16:437-42.
30. Koshima I, Nanba Y, TsusuiT, et al. Minimal invasive lymphaticovenular anastomosis under local anesthesia for leg lymphedema: is it effective for stage III and IV? Ann Plast Surg. 2004;53(3):261-6.
31. Becker C, Assouad J, Riquet M, et al. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. Ann Surg. 2006;243:313-5.
32. Lin CH, Ali R, Chen SC, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. Plast Reconstr Surg 2009;123:1265-75.
33. Janice N. Cornier, Loren Rourke, Melissa Crosby, et al. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). Ann Surg Oncol 2012;19:642-51.

Capítulo 32

Atención Fisioterápica Posquirúrgica en Pacientes Sometidas a Intervenciones de Cáncer de Mama.

S. Carreras Portusach, M. Mallafré Mercadé.

Un buen mantenimiento y un tratamiento de fisioterapia **precoz** ayudaran a mejorar la autonomía y la calidad de vida del paciente[1].

El tratamiento global de fisioterapia previene las complicaciones, trata las que se presentan y mantienen las mejoras[2].

Se harán diferentes terapias **antes, durante y después** del tratamiento oncológico contemplando las siguientes aspectos social, físico y psicológico (siempre respetando el estado anímico de la persona afectada).

Radioterapia.

Es muy importante que antes de iniciar el tratamiento de radioterapia no exista seroma.

Durante y después del tratamiento radiológico se trabajan las zonas afectadas mediante movilizaciones pasivas del hombro así como estiramientos suaves del pectoral y aplicación de cremas específicas para aliviar las irritaciones.

Cirugía Port-a-Cath.

El catéter es colocado en el área infraclavicular.

La paciente acude a la consulta con los hombros hacia delante por la contractura en la zona del pectoral.

- **Tratamiento:**
  Estiramientos muy suaves de la extremidad homo lateral en abducción y variando la rotación externa y terapia manual.
  La paciente adopta una postura antiálgica (flexión anterior del tronco), existe dolor en la zona dorsal como compensación.
  Estiramientos suaves miotensivos, masaje y ejercicios respiratorios y de relajación con la ayuda de técnicas de visualización del cuerpo de la paciente.
  Enseñar al paciente ejercicios suaves de rotación hacia detrás de ambos hombros.

Quimioterapia.

La paciente padece diferentes efectos secundarios

durante y después de la quimioterapia que no sabe cómo resolver.

La **disminución de la amplitud articular y las álgias** en articulaciones de hombro, cadera, codos y manos son frecuentes ya que en muchos casos se les induce a una **menopausia** precoz y en algunos casos irreversible.

Muchas de las mujeres padecen **fatiga**, difícil de prevenir ya que algunos de los medicamentos provocan **hipotonía y atrofia muscular**.

Con la colaboración de la dietista se intentará prevenir la obesidad, una de las causas junto con la quimioterapia que producen la fatiga.

La **actividad física** suave, constante y progresiva puede prevenir la atrofia muscular y ayudar a mantener una buena calidad de vida[1].

Es muy importante que se motive a la paciente durante el tratamiento para **evitar la inactividad**.

Cirugía.

El tratamiento de fisioterapia variará según la cirugía, ya sea conservadora o radical con o sin linfadenectomía axilar y con o sin reconstrucción mamaria.

Antes de iniciar el tratamiento siempre contaremos con la autorización del cirujano que ha realizado la intervención quirúrgica.

- **Cirugía conservadora o mastectomía simple con ganglio centinela.**
  - Post operatorio inmediato.
    - El tratamiento se inicia en planta el mismo día de la cirugía antes del alta hospitalaria.
    - Respiraciones profundas abdominales y torácicas.
    - Movilizaciones suaves y progresivas de la articulación del hombro en todos los planos de movimiento sin llegar a forzar. Al principio, ayudados por la otra extremidad, para progresivamente convertirse en activos.
- **Cirugía conservadora con linfadenectomía axilar, mastectomía radical modificada.**
  - Post operatorio inmediato.
    - Movilización precoz e inmovilización tardía.
    - El tratamiento se inicia en planta a las 24 horas de la intervención con movilizaciones auto asistidas en abducción, flexión, extensión, rotación externa e interna y circunducción de la articulación escápulo humeral[2].
    - Se inician ejercicios isotónicos en flexión, extensión y prono supinación de codo de la extremidad afecta para que los drenajes quirúrgicos sean más efectivos.
    - Alta hospitalaria: Se recomienda a la paciente mantener el brazo afecto inmovilizado durante 24 horas para evitar que se produzca un seroma.
  - Retirada de puntos.
    - Las pacientes con linfadenectomía axilar idealmente deberán acudir al servicio de fisioterapia el mismo día tras la retirada de las suturas.
    - Se inicia el tratamiento de los diferentes efectos secundarios post operatorios como: el seroma, la trombosis linfática, el hombro fantasma, el dolor articular y muscular y las cicatrices adheridas.
    - Información sobre la prevención del linfedema.
- **Mastectomía con reconstrucción inmediata o diferida con expansores tisulares o prótesis externas o bien con tejido autólogo, colgajo (dorsal ancho, abdominal), tejido autólogo libre (DIEP).**
  - Con expansores tisulares o prótesis externa[3]:
    - Se inicia el tratamiento una vez retirados los puntos.
    - Drenaje linfático manual.
    - Trabajo de cicatriz.
    - Masoterapia suave incluyendo la espalda.
    - Movilizaciones suaves de la articulación escápulo-humeral, evitando la rotación externa y abducción del hombro.
    - Hidratar y nutrir la piel para darle elasticidad.
    - Respiraciones profundas abdominales seguidas de una expansión del tórax, facilitando la adaptación del expansor o prótesis externa.
  - Con tejido autólogo colgajo (dorsal ancho y/o abdominal)[3].
    - Drenaje linfático manual para aumentar la microcirculación.
    - Movilización suave para evitar que se adhiera el colgajo.
    - En caso de TRAM, enseñar ejercicios abdominales hipopresivos para mejorar la faja abdominal.
  - Con tejido antólogo libre DIEP[3].
    - Iniciar la rehabilitación a las 2 semanas.
    - Evitar siempre las tracciones sobre las suturas vasculares.

Posibles efectos secundarios de la cirugía y tratamiento .

- **Aparición de seroma.**
  Si al retirar los puntos de sutura existe seroma, trataremos a la paciente con vendajes compresivos de algodón no elásticos.
  No está indicado el drenaje linfático manual, se recomienda cesar la actividad muscular en la extremidad afecta.
  Es muy importante drenar el seroma antes de que la paciente inicie la radioterapia para que este no se fibrose[4].
- **Aparición de flebitis.**
  La paciente padece dolor y tirantez en zona axilar y flexura del codo, algunas veces son palpables cordones dolorosos y fijos, aumentando la tirantez y el dolor agudo en codo y hombro al forzar la extensión del codo con la extensión y rotación externa de hombro.

Tratamiento.

Estiramientos suaves, masoterapia y drenaje linfático manual en zona afecta[4].

- **Aparición de trombosis venosa superficial "Síndrome de Mondor".**
  - ¿Qué es?
    Es una tromboflebitis de las venas superficiales de la mama, que puede aparecer tras la cirugía. El primer síntoma que suelen manifestar las pacientes, aproximadamente a las dos o tres semanas de la cirugía, son molestias o dolor en el tórax; en este momento el **cordón fibroso** que caracteriza a la enfermedad de Mondor, suele ser ya fácilmente palpable. Las molestias pueden aumentar, siendo más evidentes cuando se tensa el cordón (al elevar los brazos). El máximo de molestia se suele alcanzar entre el mes y medio y los dos meses, después poco a poco desaparece.
  - Tratamiento.
    Suave masaje con la yema de los dedos, ultrasonidos, calor local o no hacer nada. Tras unas semanas, suele desaparecer.
- **Cicatrices adheridas y dolorosas en mama o axila.**
  - Tratamiento.
    Prevenir las adherencias, una vez retiradas las suturas se moviliza la piel de la paciente en diferentes sentidos sin irritar la zona.
    Se le muestra a la paciente o a un familiar como tratar sus cicatrices.
    Las cicatrices se tratan sin crema porque interesa mover la piel adherida[2].
- **Hombro doloroso y limitación de la movilidad.**
  - ¿Qué es?
    Es frecuente que exista la pérdida de movilidad y dolor a la flexión, rotación externa y abducción del miembro homo lateral.
    El dolor puede aparecer por la excesiva inmovilización del hombro por miedo a mover la extremidad afecta o por la propia cirugía de la mama o axilar.
  - Tratamiento.
    El tratamiento se inicia en planta a las 24 horas de la intervención con movilizaciones auto asistidas, posteriormente en consulta se tomaran medidas antiálgicas, se harán movilizaciones pasivas y activas de la extremidad afecta.
    Es importante que la paciente esté cómoda a 100º de abducción y flexión de la extremidad homo lateral para el tratamiento de radioterapia[2].
- **Hombro o mama fantasma.**
  - ¿Qué es?
    Por lesión de los nervios presentes en la zona axilar.
    - Escápula alada (daño en el nervio torácico largo), poco frecuente.
    - Síndrome del intercostobraquial (por lesión del nervio que tiene el mismo nombre y que se traduce en parestesias en la cara interna del brazo) o lesión del nervio tóraco-dorsal. Muy frecuente.
    - También puede aparecer dolor tras el tratamiento de radioterapia por la aparición de fibrosis en la zona afecta.
  - Tratamiento.
    El fisioterapeuta movilizará la extremidad afectada.
    La paciente debe saber que la sensibilidad de la zona axilar quedará alterada, debe tener cuidado con las depilaciones en esa zona.
- **Linfedema secundario.**
  - ¿Qué es?
    El linfedema se define como un aumento anormal del líquido híper proteico en el espacio intersticial, debido a una alteración de la velocidad de transporte del sistema linfático, que se manifiesta como un aumento de volumen en una extremidad o región del cuerpo[4-5].

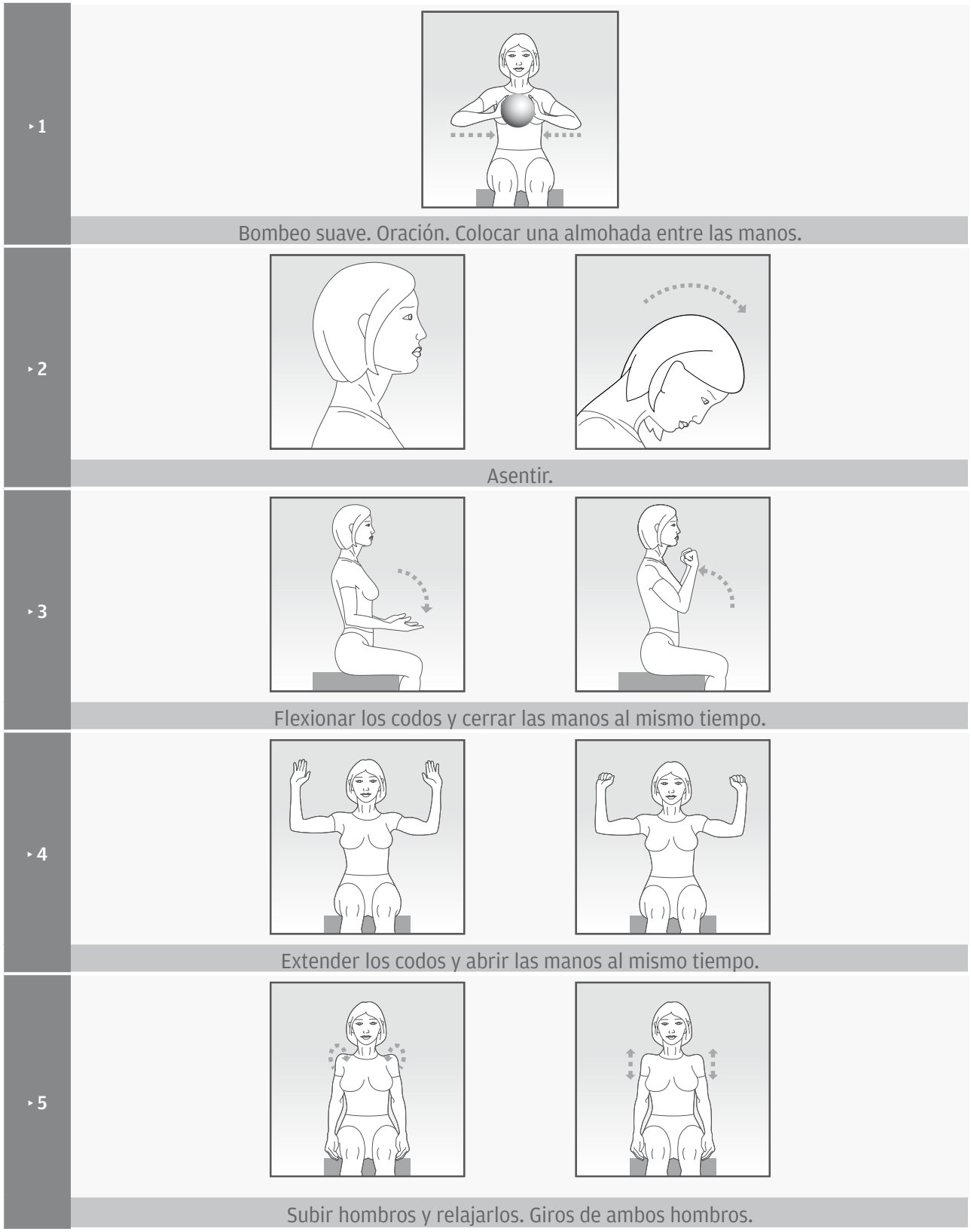


Figura 32.1. Esquema de ejercicios post operatorio inmediato.

Puede aparecer, tanto en el post operatorio inmediato como el tardío, incluso años después. El riesgo de desarrollar linfedema aumenta si se asocia la radioterapia a la cirugía[4-5].

La prevención comprende los diferentes puntos:

1. Medidas posturales en el postoperatorio inmediato:

   Con el paciente en el decúbito supino colocar la extremidad en posición de drenaje (declive 45º). Se reduce la presión hidrostática, con lo que se facilita el drenaje.

2. Kinesiterapia:

   La realización de ejercicios provoca contracciones musculares que actúan como bomba intrínseca. Facilita el drenaje linfático y el retorno venoso. Estos ejercicios también son útiles para prevenir rigideces articulares del hombro que aparecen tras la cirugía y/o la radioterapia[5]. Debemos entregar a nuestros pacientes un esquema con dibujos (Fig. 32.1) (Véase pág. 144).

3. Medidas de higiene personal y cuidados:

   Se le explica a la paciente y se le entrega una hoja con las recomendaciones dadas por la Sociedad Española de Medicina Física y Rehabilitación[5]. Es importante aplicarlas de manera precoz y de por vida, ya que es una patología crónica que puede aparecer en cualquier momento.

4. Consejos y recomendaciones:

   - **En el ámbito hospitalario:** Evitar extracciones de sangre y toma de tensión arterial en el brazo afecto. No aplicar agujas de acupuntura[5].
   - **En el aseo personal:** Lavar cada día la piel con jabones no irritantes y secar bien los pliegues y espacios interdigitales. Hidratar bien la piel para que no se macere. Evitar depilaciones abrasivas. Evitar los baños de agua muy caliente o muy fría, las saunas, pulseras, anillos y relojes que compriman el miembro afecto. Evitar ropa que oprima pecho, axila, brazo, muñeca, etc...[5]
   - **En trabajos domésticos:** Tener precaución con las agujas de coser, quemaduras, sobreesfuerzos físicos y posturas forzadas con el brazo. Ponerse guantes de goma para limpiar con productos irritantes[5].
   - **En la alimentación:** Evitar el sobrepeso y limitar la ingesta de sal[5].

Tratamiento del linfedema.

El tratamiento del linfedema debe ser precoz, conservador y de por vida:

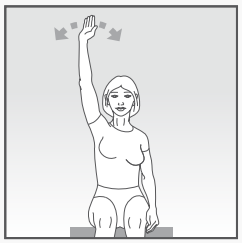
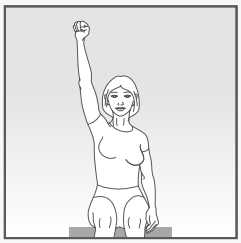
1. Debe estar adaptado a cada paciente según edad y sexo, debiendo hacer posible la vida laboral y personal junto a una buena calidad de vida.
2. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una cuidadosa exploración física examinando la piel y la localización del linfedema y sus características valorando si existen adherencias y retracciones musculares. El linfedema se clasifica por grados:
   - Grado I o infra clínico corresponde a los pacientes que refieren pesadez del brazo, sin aumento de la circunferencia del brazo.
   - Grado II linfedema reversible.
   - Grado III linfedema irreversible.
   - Linfedema maligno: por progresión del cáncer que debe tratarse específicamente.

   El linfedema se puede medir a través del aumento de volumen de la extremidad afecta[4]. Para que sea apreciable debe ser al menos de un 10%.
3. Los objetivos del tratamiento son[4]: Disminuir el volumen de la extremidad, mantener y favorecer la funcionalidad del miembro, prevenir el desarrollo de complicaciones y drenar los acúmulos proteicos tisulares.
4. La terapia física compleja (TFC)[4]. Son medidas coadyuvantes y no deben aplicarse aisladas. Incluyen acciones que debe realizar el propio paciente (medidas de prevención, higiene y cuidados del linfedema, cinesiterapia y tratamiento postural del linfedema y prendas de contención elástica) y terapias aplicadas por personal especializado (drenaje linfático manual DLM, vendajes de baja elasticidad y presoterapia neumática secuencial intermitente).

   Las contraindicaciones de la TFC son: Insuficiencia cardiaca congestiva, trombosis venosa profunda, erisipela o linfagitis aguda o infección, recidiva o persistencia neoplásica loco-regional aislada o enfermedad diseminada, embarazo, cirugía abdominal reciente y aneurisma aórtico.
5. Otras terapias: Láser-terapia de baja intensidad, microondas, ultrasonido, electro-estimulación, hidroterapia, microcirugía y fármacos.

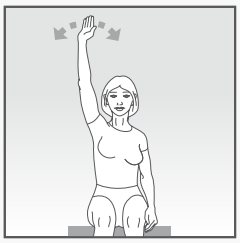
‣ EN SEDESTACIÓN

‣ 1

Realizar una Flex-extensión, elevación del hombro y desviación cubital y radial de la mano. Abrir y cerrar el puño, mantener el puño cerrado durante 5 segundos realizando una contracción muscular de toda la extremidad y relajar durante 5 seg.

‣ 2

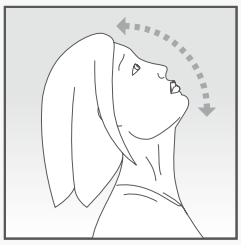


Movimientos del brazo en radio corto, con flexión del codo sobre la cabeza y posteriormente ejercicio de radio largo con extensión del brazo en aducción y elevación cerrando y abriendo el puño.

‣ 3

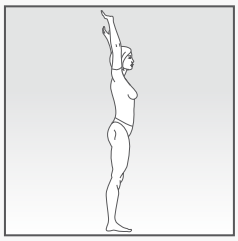
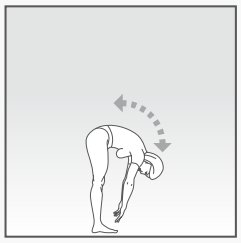
Apretar las manos una contra la otra a la altura del pecho, mantener esta postura durante 6 segundos y a continuación relajar los brazos.

‣ 4



Flexo-extensión del cuello, decir que si mirando al techo.

‣ 5

Ejercicios respiratorios: Inspiración: coger todo el aire por la nariz elevando los brazos y realizando una extensión del tronco. Espiración: ir expulsando el aire lentamente por lo boca, realizando una flexión del tronco como si quieras tocar los pies.

Es aconsejable practicar habitualmente un ejercicio suave para mantener un buen balance articular de la extremidad sin llegar a la fatiga muscular. La natación y gimnasia en el agua son ejercicios beneficiosos que por las propiedades del agua pueden mejorar el tono muscular, reducir la inflamación y favorecer la dinámica venosa y linfática.

Figura 32.2. Ejercicios de cinesiterapia.

Descripción de las actuaciones terapéuticas.

- **Drenaje linfático manual (DLM):**
  Intenta reproducir la captación y la evacuación de los líquidos intersticiales. Permite el paso del edema del sector intersticial al sector intravascular[7]. Las contraindicaciones para realizar un DLM son: flebitis o trombosis subclavia, insuficiencia cardiaca (riesgo de aumentar la carga cardiaca), infecciones agudas, neoplasias activas y síndrome del seno carotídeo.
- **Métodos de compresión externa[6]:**
  Se basan en el incremento del flujo intersticial que se produce bajo compresión, así como en la deformación de la matriz colágena del tejido celular subcutáneo.
- **Vendajes de baja elasticidad/multicapas:**
  Vendas de baja elasticidad (70%) que permiten una presión de reposo baja y alta en movimiento. Su objetivo es alargar el efecto del drenaje linfático manual. Las contracciones musculares debajo del vendaje permiten un aumento de la captación y de la evacuación del líquido[7]. La compresión debe efectuarse en un gradiente disto-proximal como el retorno fisiológico.
- **Prendas de contención elástica a medida:**
  Se utilizan una vez estabilizado el edema. Su función es mantener el volumen de la extremidad superior. Se deben realizar a medida. En función de la gravedad del edema se regulará el tiempo de uso y la presión, siendo muy importante el cumplimiento por parte de la paciente[8].
- **Presoterapia neumática secuencial intermitente (PNSI)[2]:**
  Son aparatos que crean un gradiente de presión en sentido distal a proximal. Pueden ser uni o multicompartimentales en ciclos y secuencias. En linfedema de grado ll y lll nunca se debe aplicar como terapia única. Nunca se utilizan en fase aguda del linfedema. La presión de la PNSI debe ser suave, menor o igual a 40 mm Hg. La compresión neumática externa de forma aislada consigue una pequeña reducción del volumen del brazo sin relevancia clínica. Las contraindicaciones son: infección, trombosis venosa profunda, tratamiento anticoagulante y cáncer de mama bilateral.
- **Cinesiterapia y tratamiento postural[9]:**
  Forma parte de la terapia física compleja. Se deben realizar de dos a tres veces al día durante no más de 30 minutos, cinco veces cada ejercicio y realizar con las prendas de contención elástica (Fig. 32.2) (Véase pág. 146).
- **Terapia postural:**
  La extremidad debe estar en diferentes declives 5-8 min., 4-6 veces al día.
- **Vendajes con taping:**
  Se utilizan mayoritariamente en zonas difíciles de tratar con otro tipo de vendaje, como la zona torácica. Son tiras de tape adhesivas cortadas en forma de abanico que tienen un área de cobertura amplia colocadas de manera que sean capaces de dirigir y facilitar el flujo linfático[7].
- **Fármacos:**
  No se ha encontrado pruebas fehacientes para recomendar el uso de los linfofármacos (diuréticos y benzopironas)[5].
- **Dieta[4]:**
  Bien equilibrada rica en fibra y sin exceso de grasas.
- **Terapias físicas:**
  La láser-terapia de baja intensidad está en estudio. Parece eficaz en tejido endurecido y fibrótico[4]. Los ultrasonidos se utilizan por su efecto antiinflamatorio. La electroterapia se fundamenta en provocar la contracción muscular.
- **Hidroterapia:**
  Con el baño de mar o en agua salina se consigue un efecto beneficioso por la acción de la presión hidrostática y el afecto osmótico antiedematoso. Hidromasaje, baño de contraste.
- **Cirugía:**
  Se realizan trasposiciones de ganglios linfáticos y anastomosis linfático-venosas mediante microcirugía.

Las terapias físicas sólo han demostrado un efecto moderado o débil sobre la reducción del linfedema. Las prendas de compresión son probablemente el tratamiento más eficaz y deben mantenerse a largo plazo.

La elevación del brazo y los ejercicios pueden producir una pequeña mejoría cuando se combinan con otras técnicas. No son un tratamiento válido de forma aislada.

No parece indicada la termoterapia profunda (microonda y ultrasonido) por la ausencia de ensayos clínicos que confirmen su eficacia y descarten el riesgo de efectos negativos.

Bibliografía.

1. Tejero J, Gironès M. Protocolo de rehabilitación en mujeres diagnósticadas de cancer de mama. www.gamisassociacio.org/docs/fichas/protocolo-Rehab-cas.pdf.
2. Asociación FEFOC para dar soporte en el cáncer de mama.11 de marzo de 2012. http://www.cancerdemama.org/doc.php?op=rehabilitacion.
3. Andrea Anahi Melendi. Importancia del tratamiento kinesiológico en la cirugía reconstructiva de mama.Universidad de Mendoza,Argentina.
4. Ferrandez JC, Serin D. Reéducatión et cancer du sein. 2º ed.Elsevier Masson, Paris,2006
5. Servicio de Medicina Clínica y Rehabilitación. Hospital Comarcal del Valdeorras. Rehabilitación del linfedema. Actualización y protocolo,. Abril 2008. Capítulo 1:3. Capítulo 2;17-27.
6. Vazquez MªJ, De la Varga A, Conejo M et al. Sociedad centro de rehabilitación y medicina física. Hospital La Paz de Madrid. 2003. hptt:/ www.scenrhb.org/linfoedema.htm.
7. Asociación de Kinesio Taping. Kinesio taping para linfedema. http:/www.Kinesiotaping.com.es/vedaje-neuromuscular-linfedema-y-drenage.html.
8. Barón H, Carrera S, Mitjana F, et al. Cáncer de mama. Tratamiento de Fisioterapia en cirugía de mama.E.U.B. Fisioterapia Gimbernat.U.A.B. 1994.
9. Franz-Josef Schingale: Linfedema Lipoedema. Diagnóstico y Terapia. Una guía para todos los afectados.2003. Ed schlütersche, 19-59.

Capítulo 33

Consejo Genético en el Cáncer de Mama.

J. Balmaña Gelpi, M. Cusidó Gimferrer, J. Sanz i Buxó.

El cáncer de mama familiar y hereditario.

Epidemiología.

El riesgo cáncer de mama de una mujer de la población general sin ningún antecedente familiar de esta enfermedad es del 7,8% a lo largo de la vida. El riesgo aumenta hasta el 13,3% si tiene una hermana o madre afectas de cáncer de mama, y hasta un 21,1% en caso de tener dos familiares de primer grado afectas[1]. King et al. estimó que de todos los casos de cáncer de mama, un 70-75% corresponden a casos esporádicos, un 15-20% a agregaciones familiares genéticamente inespecíficas, y un 5-10% a casos hereditarios[2].

Factores genéticos. Prevalencia y penetrancia de los genes BRCA1 y BRCA2.

Las mutaciones en los genes de alta predisposición al cáncer de mama **BRCA1 y BRCA2** continúan siendo la principal causa del cáncer de mama y ovario hereditarios, y conjuntamente con otros genes menos prevalentes -**TP53, STK11** y **PTEN**- causan aproximadamente el 5-10% de todas las neoplasias diagnosticadas[3]. La prevalencia de mutaciones en **BRCA1** o **BRCA2** varía considerablemente entre distintas áreas geográficas y grupos étnicos. Se han descrito mutaciones específicas en poblaciones de Islandia, Suecia, Noruega, Países Bajos, Alemania, Francia, España y países de la Europa Central y del Este, así como en judíos Ashkenazi[4]. La frecuencia de mutaciones **BRCA1** y **BRCA2** en pacientes con cáncer de mama u ovario no seleccionadas son generalmente bajas (1-7% para **BRCA1** y 1-3% para **BRCA2**), frecuencias más elevadas están asociadas a una historia familiar positiva de cáncer de mama u ovario, edad precoz al diagnóstico, cáncer de mama en varones o múltiples cánceres diagnosticados en un mismo paciente (bilateral de mama o de mama y ovario)[5]. Otros genes de alta penetrancia para cáncer de mama son el **TP53** (síndrome de Li-Fraumeni), el **PTEN** (síndrome de Cowden) y el **STK11** (síndrome de Peutz-Jeghers), entre otros[6].

Según resultados de un meta análisis se estima que

el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida de una mujer portadora de mutación en el gen **BRCA1** es del 65% (IC 95%, 44-78%), y del 45% (IC 95%, 31-56%) para portadoras en el gen **BRCA2**; el riesgo de cáncer de ovario estimado es del 39% (IC 95%, 18-54%) y del 11% (IC 95%, 2,4-19%) para portadoras **BRCA1** y **BRCA2**, respectivamente[7]. Un estudio multicéntrico español estimó que los riesgos de cáncer de mama eran del 52% (IC 95%, 26-69%) y el 47% (IC 95%, 29-60%) para portadoras **BRCA1** y **BRCA2** respectivamente; mientras los riesgos estimados para cáncer de ovario para portadoras **BRCA1** y **BRCA2** fueron del 22% (IC 95%, 0-40%) y el 18% (IC 95%, 0-35%), respectivamente[8].

Genes de riesgo moderado (ATM, CHECK2, BRIP1, PALB2 y RAD50) y marcadores genéticos (SNPs) de bajo riesgo se siguen investigando en cuanto a su papel en la modulación del riesgo[9]. Mientras estos últimos no se han actualmente incorporado en el manejo clínico del cáncer de mama familiar o hereditario, sí se empiezan a utilizar algunos genes de riesgo moderado que tienen un papel relevante como factor de riesgo de CM en población centroeuropea (CHEK2), o de páncreas (PALB2) o de ovario (RAD51).

- **Modificadores hormonales de riesgo.**
  Otros modificadores del riesgo de cáncer de mama asociado a **BRCA** son los factores externos. Los factores hormonales y reproductivos como el embarazo (número y edad del primer embarazo), lactancia materna, y la toma de anticonceptivos orales se han asociado de forma contradictoria con una modificación de riesgo de cáncer de mama en portadores de mutación. La paridad parece conferir una protección frente al cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en **BRCA** de forma similar a la población general[10] (III, B). Datos recientes reportan un aumentos de riesgo tras el embarazo en mujeres portadoras de mutación en BRCA2 en los dos primeros años (OR 1,7) que va disminuyendo progresivamente siendo la OR 1,24 a los 5 años[11] (III,B).

Diagnóstico clínico.

Los criterios clínicos establecidos en nuestra población para ayudar en la derivación, selección y clasificación de individuos o familias a riesgo son los siguientes:

- **Criterios de derivación a una unidad especializada de evaluación de riesgo familiar.**
  - Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar.
  - Edad joven al diagnóstico del cáncer de mama (<50 años).
  - Cáncer de mama y ovario en la misma mujer.
  - Cáncer de mama en el varón.
  - Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años).
- **Criterios clínicos de riesgo moderado de cáncer de mama.**
  Familiares de primer grado de mujeres afectas de cáncer de mama cuando hay:
  - Un caso de cáncer de mama entre 31 y 50 años.
  - Dos casos, familiares de primer grado, diagnosticados de cáncer de mama a una edad (ambos) entre los 51 y 59 años.
  - Un caso de cáncer de mama bilateral mayor de 40 años.
- **Criterios clínicos de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditarios.**
  - Tres o más familiares de primer grado* afectos de cáncer de mama y/u ovario.
  - Dos casos entre familiares de primer/segundo grado*:
    - Dos casos de cáncer de ovario.
    - Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario.
    - Un caso de cáncer de mama en varón y otro de cáncer de mama/ovario.
    - Dos casos de cáncer de mama en menores de 50 años.
    - Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de cáncer de mama (uno menor de 50 años).

  (*) No considerar los varones al contabilizar el grado de parentesco.
  - Un caso cuando:
    - Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años.
    - Cáncer de mama y ovario en una misma paciente.
    - Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años.

Estrategias de detección precoz y de prevención.

- **Seguimiento.**

  El seguimiento de las mujeres portadoras de una mutación **BRCA** incluye la autoexploración mensual, la exploración clínica semestral, mamografía y resonancia magnética anual a partir de los 25-30 años (IIa, B). La ecografía mamaria complementa la mamografía, aunque aporta poco beneficio incremental al programa de seguimiento que incluye resonancia mamaria. Se recomienda el seguimiento radiológico anual, aunque hay evidencia de que las mujeres jóvenes y con mutación en **BRCA1** pueden tener una alta incidencia de cáncer de intervalo con este seguimiento y podría plantearse el control radiológico cada 6 meses y de forma alternante entre la mamografía y la resonancia mamaria (III, C).

  El seguimiento recomendado para mujeres de riesgo moderado (riesgo acumulado del 15-24%) consiste en añadir a la autoexploración y exploración clínica mamaria, la mamografía anual entre los 35 y 50 años y, a partir de los 50 años, adherirse al programa de cribado poblacional.

  En cuanto al programa de detección precoz de cáncer de ovario, se recomienda ecografía transvaginal y marcador Ca 125 cada 6-12 meses a partir de los 30 años y hasta decisión de salpingooforectomía bilateral profiláctica, a pesar de que este seguimiento no ha demostrado reducir el estadio de los tumores de ovario **BRCA** en el momento del diagnóstico ni mejorar la supervivencia.

  A los varones portadores de mutación se les recomienda la realización de detección precoz de cáncer de próstata a partir de los 40 años (III, C).

  No se ha demostrado la eficacia de otros programas de detección precoz de cáncer en esta población[12,13].

- **Quimioprevención.**

  El tratamiento adyuvante con tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral en portadoras de mutación en los genes **BRCA** (III, B)[14] mientras que el beneficio del tamoxifeno para la prevención primaria del cáncer de mama no ha sido demostrado claramente (III,B).

- **Cirugías reductoras de riesgo.**
  - Salpingooforectomía bilateral.

    Las teorías de la carcinogénesis apuntan a que los tumores de ovario de bajo grado y de alto grado derivan del epitelio de la trompa y afectan secundariamente el ovario[15]. Además, está documentado el mayor riesgo de cáncer de trompa en mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1/2[16]. Por este motivo, la salpingooferectomía bilateral (SOB) es la cirugía de elección en mujeres portadoras de mutación en **BRCA1/2** que hayan finalizado su deseo genésico. (I,C) Se han descrito reducciones de un 79-96% del cáncer epitelial celómico y del 50% para el cáncer de mama a pesar de que la mayoría de los tumores **BRCA1** tienen receptores estrogénicos negativos[17,18]. La reducción del cáncer epitelial celómico no es del 100% ya que existe el riesgo de desarrollar un carcinoma peritoneal primario con una incidencia entre el 2% y el 11% o del 0,21%/año[19,20]. No se recomienda la SOB a las mujeres de alto riesgo de cáncer de mama que no tienen una mutación documentada en los genes **BRCA1/2** ni historia familiar de cáncer de ovario, ya que no hay evidencia de un aumento de riesgo de esta neoplasia[21] (III, C).

    La SOB profiláctica ha demostrado en portadoras de mutación BRCA1/2 disminuir el riesgo de cáncer de ovario y de cáncer de mama, y aportar un beneficio en la supervivencia por cáncer de ovario y supervivencia global[22] .

    Se recomienda realizar un minucioso examen patológico del espécimen obtenido ya que se detecta un cáncer oculto de ovario o de trompa en un 2-17% de las pacientes y un cáncer metastático en un 1% de los casos.

    En relación a los riesgos/beneficios de la SOB se deben considerar todos aquellos que acompañan a la sintomatología menopáusica, síntomas vasomotores y descenso de la función sexual, junto con el riesgo cardiovascular y la osteoporosis. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo durante un período corto de tiempo no ha demostrado disminuir el beneficio de la SOB sobre la reducción de riesgo de cáncer de mama (nivel de evidencia 2B). A pesar de esto, no se recomienda su uso por encima de los 50 años (2C)[23].

    Se debe valorar cual es el momento óptimo para realizar la SOB teniendo en cuenta que la media de edad de aparición del cáncer de ovario, trompa o peritoneal está entre 53 y 57 años para mujeres portadoras de mutación en **BRCA1/2**.

  - Histerectomía.

    No se ha demostrado un aumento del riesgo de cáncer de endometrio en portadoras de mutación

en **BRCA1/2**, sino que el riesgo parece estar relacionado con el empleo de tamoxifeno como consecuencia de un cáncer de mama previo (nivel de evidencia 2B)[24]. La decisión de realizar una histerectomía debe estar consensuada con la paciente considerando otras posibles patologías que justifiquen la realización de la misma.

- Mastectomía reductora de riesgo.

La mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en un 90-95% (Nivel de evidencia 2B), aunque no se ha observado un beneficio en la supervivencia[25]. En mujeres portadoras de mutación y diagnosticadas de cáncer de mama precoz puede valorarse la opción de mastectomía contrateral profiláctica debido el aumento de riesgo de cáncer de mama contralateral. En especial, aquellas mujeres con un riesgo más elevado de desarrollar un cáncer de mama contralateral, como son las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 41 años o aquellas con un cáncer de mama triple negativo diagnosticado antes de los 50 años (15-21% de riesgo de neoplasia contralateral a los 10 años, y 42-52% de riesgo a los 15 años)[26]. Existen distintas opciones de mastectomía a discutir con la paciente, desde la mastectomía total hasta la mastectomía subcutánea, en la que puede persistir tejido mamario residual con potencial de malignizar. Asimismo, deben valorarse las distintas opciones de reconstrucción posibles según cada caso.

Algunas pacientes no consideran aceptable este procedimiento porque es irreversible y puede conllevar una morbilidad quirúrgica y psicológica (cambio en la imagen corporal, depresión, impacto en la sexualidad, pérdida de sensibilidad...).

Es importante saber individualizar en cada caso la mejor opción para la mujer, teniendo en cuenta que ninguna ha demostrado un beneficio en supervivencia.

Finalmente, es importante destacar que el screening con RM y mamografía con inicio a los 25 años resulta en una supervivencia similar a la mastectomía profiláctica, y el screening con RM se acepta como coste-efectivo en mujeres portadoras de mutación en BRCA[27]. Aunque la mastectomía es menos costosa, cuando se analiza la decisión, si ajustamos por calidad de vida, el screening con RM y mamografía es la mejor estrategia de reducción de riesgo[28].

Bibliografía.

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet. 2001;358(9291):1389-99.
2. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science. 2003;302(5645):643-6.
3. 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;295:1379-88.
4. Fackental JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. Nat Rev Cancer 2007;7:937-48.
5. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998;62:676-89.
6. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer. 2004;4(9):665-76.
7. 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. Am J Hum Genet. 2003;72:1117-30.
8. Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T, et al. The Average Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer for Carriers of Mutations in BRCA1 and BRCA2 Attending Genetic Counseling Units in Spain. Clin Cancer Res 2008;14:2861-9.
9. Rippperger T, Gadzicki D, Meindl A, et al. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. Eur J Hum Genet. 2009;17:722-31.
10. Andrieu N, Goldgar D, Easton D, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). J Natl Cancer Inst 2006;98:535-44.
11. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risc factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer 2005;117:988-991.
12. Robson M, Offit K. Management of an Inherited Predisposition to Breast Cancer. N Engl J Med 2007;357:154-62.
13. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004;351:427-37.
14. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. Int J Cancer. 2006;118:2281-4.
15. Kurman RJ, Vang R, Junge J, et al. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. Am J Surg Pathol. 2011 Nov;35(11):1605-14.
16. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian risk reduction. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3985-90
17. 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. JCO 2008;26:1331-7.
18. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingooophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. JNCI 2009;101:82-7.
19. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. Cancer. 1993;71(2 Suppl):582-8.
20. 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;296:185-92.

21. Bertagnolli MM. Surgical prevention of cancer. J Clin Oncol. 2005;23(2):324-32.

22. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2006 Mar;7(3):223-9.

23. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23:7804-10.

24. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. Gynecol Oncol. 2007;104:7-10.

25. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. NEJM 2001;345:159-64.

26. Van den Broek AJ, Schmidt MK, Tollenaar RAEM, et al. The Risk of Contralateral Breast Cancer in BRCA1/2 Carriers Compared to Non-BRCA1/2 Carriers in an Unselected Cohort. Abstract [S4-2]; San Antonio Breast Cancer Symposium 2011.

27. Burness ML, Olopade OI. Is Screening With Magnetic Resonance Imaging in BRCA Mutation Carriers a Safe and Effective Alternative to Prophylactic Mastectomy? J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1652-4.

28. Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2011;125(3):837-47.

Capítulo 34

Reconstrucción Mamaria Inmediata y Diferida.

J. Masià Ayala, J. M. Serra-Renom, J. M. Serra-Mestre, G. Gómez Bajo.

En la actualidad, no se concibe el tratamiento integral del cáncer de mama sin incluir la posibilidad de reconstrucción mamaria. La paciente tiene el derecho de ser adecuadamente informada de todas las opciones terapéuticas, de sus ventajas e inconvenientes. Sólo entonces podrá decidir libremente, dentro de las alternativas viables en su caso, por cuál opta.

El objetivo de la reconstrucción mamaria es conseguir una restauración morfológica, lo más similar posible a la mama natural, con el menor sacrificio anatómico y funcional para la mujer y con un resultado lo más duradero posible.

El armamentario terapéutico quirúrgico actual ofrece múltiples y variadas técnicas, no existiendo una mejor que las demás. La elección de la técnica quirúrgica debe personalizarse en cada paciente según sus condiciones físicas, las características de su enfermedad, así como de sus deseos y expectativas. El resultado óptimo es fruto de la adecuada formación y experiencia en la mayoría de técnicas, para poder optimizar el tratamiento. Esto es importante, ya que muchas veces, deben combinarse distintas técnicas para conseguir resultados realmente satisfactorios[1]. En este sentido, la integración del Cirujano Plástico en el Equipo Multidisciplinar, permite una mayor oportunidad de ofrecer la reconstrucción adecuada y es una garantía de su ejecución en el momento óptimo para la mayoría de las pacientes.

En 1984, W. Shaw[2] sugirió los criterios que debería cumplir el método ideal de reconstrucción mamaria:

- Ser técnicamente seguro.
- Intervenciones concretas y definidas en un intervalo corto de tiempo.
- Resultados duraderos.
- Resultado satisfactorio en lo referente al contorno mamario y a la consistencia.
- Simetría con la mama residual.
- Mínima morbilidad cicatricial y funcional de la zona donante.

	‣ IMPLANTES	‣ TEJIDO AUTÓLOGO
‣ LIMITACIONES	▪ Duración limitada y variable. ▪ No evolución armónica con el resto del cuerpo (no varían con los cambios corporales de incremento o pérdida de peso, o paso del tiempo). ▪ Simetría temporal respecto a la mama natural contralateral. ▪ Riesgo de contractura capsular.	▪ Mayor dificultad técnica para el equipo quirúrgico (curva de aprendizaje más larga). ▪ Cicatriz en zona donante.
‣ VENTAJAS	▪ Sencillez técnica para el cirujano. ▪ No provoca nuevas cicatrices.	▪ Resultados naturales y definitivos.

Tabla 34.I. Limitaciones y ventajas de los dos grandes grupos de técnicas.

Si definimos la reconstrucción mamaria en función del momento en que se realiza tendremos:

1. Reconstrucción mamaria inmediata: Realizada en el mismo momento en que se efectúa la cirugía oncológica. Reduce la secuela física y psíquica de la amputación mamaria y reduce el número de cirugías a las que se somete a la paciente. Si se prevé radioterapia postoperatoria puede contraindicarse alguna técnica concreta, o adaptarla la estrategia reconstructiva a este evento.
2. Reconstrucción diferida: Se realiza en un tiempo posterior a la cirugía oncológica de la mama: Los tiempos varían en función de las características clínicas, psíquicas y sociales de cada paciente. En líneas generales, se acepta un mínimo de 6 meses una vez finalizada la quimioterapia o un mínimo de 1 año si se ha recibido radioterapia. No obstante estos lapsos de tiempo son individualizables en cada caso, sin necesidad de ser excesivamente dogmáticos.

No existen limitaciones o indicaciones específicas en función de si la reconstrucción es inmediata o diferida. Se deben utilizar las técnicas más adecuadas para cada paciente en función del tipo de tumor, del tratamiento recibido y el que puede recibir a posteriori, de las características físicas de su cuerpo, de sus antecedentes patológicos y por encima de todo de sus preferencias y expectativas. La elección de la técnica quirúrgica de reconstrucción mamaria debe ser tomada de forma consensuada entre la paciente y el equipo médico (especialmente el cirujano plástico), habiendo facilitado siempre con anterioridad una correcta y comprensible información sobre las limitaciones, expectativas y riesgos de cada técnica (Tabla 34.I).

Las técnicas de reconstrucción mamaria las podemos dividir en 3 grupos:

A. Técnicas basadas en expansión tisular y/o uso de implantes mamarios: Implantes mamarios directos; Implante expansor definitivo tipo Becker; Expansión tisular.
B. Técnicas basadas en tejido autólogo: Colgajo TRAM; Colgajo dorsal ancho ampliado; Colgajo DIEP / SIEA; Colgajo SGAP / IGAP; Colgajo TUG; Colgajos de vecindad tipo TAP, ICP, IMAP...; Injertos de grasa.
C. Técnicas combinadas: Colgajo tóraco-dorsal lateral con prótesis; Colgajo dorsal ancho con implante.

Técnicas basadas en implantes mamarios.

‣ **Implantes mamarios directos.**
Pueden emplearse cuando los colgajos cutáneos pectorales remanentes tras la mastectomía son de buena calidad. En general es una técnica con indicaciones limitadas, que permite la reconstrucción en un solo tiempo, pero que tiene un riesgo quirúrgico de extrusión del implante mayor que otras técnicas, define peor el surco submamario, y parece tener una mayor incidencia de contractura capsular. Su indicación más habitual en el pasado fue en las mastectomías subcutáneas profilácticas aunque en condiciones muy especiales. Hoy en día, la dificultad par obtener buenos resultados si la cirugía oncológica ha sido correcta hacen que sea poco utilizada.

‣ **Implante expansor definitivo tipo Becker.**
Técnica semejante a la anterior que utiliza un implante de gel de silicona con un compartimento rellenable de suero salino mediante una válvula a distancia. Tiene menor riesgo de extrusión por dar menos tensión al cierre cutáneo y permite la reconstrucción en un solo tiempo quirúrgico. Es una técnica que tiene unas indicaciones limitadas ya que los resultados a medio y largo plazo son pobres.

- **Expansión tisular.**

Se basa en colocar un implante rellenable, con una válvula a la que se puede acceder de manera percutánea. Se coloca el expansor en el primer tiempo quirúrgico. En algunas ocasiones, si la calidad de los colgajos cutáneos y musculares que cubren el expansor lo permiten, se procede a su llenado intraoperatorio. A las 2-3 semanas de implantarlo, en función del estado de los tejidos de cobertura y la cicatriz, se inicia el proceso de expansión que finaliza en un período de 3 a 6 meses. Una vez finalizada la expansión, unos 2 ó 3 meses más tarde se realiza la segunda intervención de recambio del expansor por el implante definitivo. En muchas ocasiones este tiempo quirúrgico se acompaña de un ajuste morfológico del contorno mamario mediante la liberación de aquellas zonas en que la expansión no ha sido satisfactoria (capsulotomía). La simetría de la mama contralateral puede realizarse en el primer o en tiempos sucesivos. Es de escasa complejidad técnica, lo que la hace asequible a una gran mayoría de cirujanos plásticos. Su principal ventaja es la simplicidad y fiabilidad del procedimiento quirúrgico, con mínima incisión añadida y uso de los tejidos locales eliminando la morbilidad del sitio donante. Los inconvenientes fundamentales son: el riesgo de contractura capsular, sobre todo si se precisa administrar radioterapia postoperatoria; la sensación sobre todo en pacientes delgadas, de frialdad en la zona; el tacto diferente frente a la mama contralateral; la limitación para obtener una ptosis glandular normal; y la temporalidad del resultado, que no acompañará a los cambios que sufrirá la mama contralateral.

Sus principales contraindicaciones, extensibles a las 2 técnicas anteriores, son la presencia de tejido irradiado previo, cobertura cutánea deficiente por piel muy fina o alterada por distintas enfermedades del cutáneas o del tejido conjuntivo, mama contralateral muy grande (relativa: puede reducirse la mama sana), índice de masa corporal elevado y ausencia o alteración del músculo pectoral mayor.

Dicho lo anterior, la reconstrucción mamaria con expansión tisular y prótesis representaba aproximadamente el 70% de todas las reconstrucciones mamarias que se realizaban en 2010 (**Report of the 2010 Plastic Surgery Statistics)**. No obstante, dichos datos proceden del sistema sanitario USA, con el sesgo que ello conlleva[3]. En nuestro entorno, en el contexto de una Sanidad Pública, el uso de tejidos autólogos sigue aumentando su frecuencia. La reconstrucción tisular con expansión más prótesis y lipofilling relleno con grasa autóloga) es un método seguro y, según algunos autores, capaz de obtener resultados altamente satisfactorios. En caso de precisar radioterapia tras una reconstrucción inmediata, algunos autores combinan la sustitución del expansor con lipofilling[4-6], refiriendo, asimismo, buenos resultados. Esta técnica también se utiliza como opción tanto en la simetrización de la mama sana como para aumentar el grosor del tejido en la mama reconstruida. También tiene indicación en la reconstrucción diferida de aquella mujer que ha sido irradiada o tiene colgajos cutáneos finos.

Técnicas basadas en tejido autólogo.

- **Colgajo TRAM.**

La técnica del colgajo TRAM se introdujo en la década de 1980 siendo la primera técnica que transfería tejidos del abdomen para reconstruir una mama.

En síntesis, el TRAM consiste en utilizar el exceso de piel y grasa infra umbilical junto con el músculo recto abdominal, trasladándolo al tórax mediante un túnel subcutáneo que va desde el abdomen hasta el tórax, por encima de las costillas. El músculo recto del abdomen se secciona en la parte inferior para poder desplazarlo. El suministro vascular necesario para nutrir a la grasa y la piel del abdomen es a expensas de los vasos epigástricos profundos superiores que vascularizan el recto abdominal, pero no son su pedículo dominante. Una vez transferido al tórax, este tejido se remodela para crear la nueva mama. Al seccionar el músculo, suele ser preciso reconstruir la pared abdominal de la paciente mediante una malla sintética de refuerzo. A pesar de ello, la pérdida muscular puede limitar la actividad física del abdomen. Existe la variante de colgajo TRAM libre en que se extirpan piel y grasa y parte de la musculatura y se transfiere mediante microcirugía al tórax, anastomosándola a vasos receptores locales, con similares inconvenientes, aunque la cantidad de músculo sacrificada es menor.

- **Colgajo DIEP.**

Los avances en el conocimiento anatómico de los territorios cutáneos y el perfeccionamiento de la técnica microquirúrgica alcanzados durante los años 90[6], nos han llevado a la microcirugía basada en vasos perforantes, ofreciéndonos nuevas posibilidades de

reconstrucción mamaria. De entre los muchos colgajos de perforantes destacan por su aplicación en cirugía mamaria, el DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) y el SGAP (Superior Gluteal Artery Perfotator), de los cuales el más utilizado es el DIEP ya que las características propias de la piel y la grasa abdominal lo han convertido en el colgajo de perforantes de primera elección para la reconstrucción mamaria.

Con el DIEP, únicamente se utilizan la piel y el tejido graso subcutáneo vascularizados a través de unos vasos perforantes que los conectan con la arteria y vena epigástrica inferior profunda. Se preserva la totalidad del músculo con su fascia, su inervación motora y su circulación colateral, manteniendo una buena funcionalidad de la musculatura y conservando integra la estructura de la pared abdominal. El tejido abdominal se traslada al tórax y se revasculariza mediante una sutura microquirúrgica a los vasos mamarios internos o a los toraco-dorsales[7].

La cirugía con colgajos de perforantes precisa de una larga curva de aprendizaje y de una alta especialización en todo el equipo quirúrgico, lo cual actualmente limita su uso a equipos con gran experiencia en micro-cirugía.

Una alternativa infrecuente es el colgajo IMAP (internal mammary artery perforator), sólo posible en mujeres con mamas muy hipertróficas. Se aprovecha la mitad inferior de la mama sana, que se reduce, para reconstruir la mama mastectomizada. Puede ser por rotación local o bien micro-quirúrgico[8].

- **Técnicas combinadas.**

Colgajo dorsal ancho con expansores y/o implantes: Ha sido una de las técnicas más populares en los años 80 y 90 por su fiabilidad, relativamente baja complejidad y buenos resultados. Consiste en un colgajo miocutáneo del músculo dorsal ancho con una isla de piel a la que se asocia un expansor tisular o un implante mamario. El colgajo se tuneliza a través de la axila trasladándose la paleta cutánea al tórax. El expansor o el implante se suelen colocar por debajo del músculo para conseguir el volumen y proyección de la mama reconstruida.

Sus principales inconvenientes son: la isla cutánea es de color distinto, tanto la piel como el tejido tienen una textura más gruesa y el tamaño es limitado; puede existir pérdida de volumen por atrofia muscular secundaria; cicatriz en la zona donante con posible asimetría del contorno de la espalda (aunque la mayoría de casos presentan cicatrices aceptables, que quedan ocultas en la línea del sujetador); la necesidad de uso combinado con implantes en la mayoría de los casos.

Se suele utilizar en los casos que no se puede realizar una reconstrucción con DIEP y así como en pacientes irradiadas en las que no es aconsejable realizar expansión tisular de los tejidos expuestos a la radioterapia.

Un diálogo fluido entre la paciente y el equipo humano que la trata, dedicando el tiempo necesario a valorar y discutir las diversas opciones reconstructivas y el momento de poder realizarlas, junto con una inter-relación y coordinación óptimas entre los diversos Servicios implicados (cirugía mamaria, oncología, radioterapia, cirugía plástica, psico-oncología, asistencia social, etc...) son claves para alcanzar la excelencia en reconstrucción mamaria y elevar el escaso número de reconstrucciones que se realizan en nuestro país. Lo que, en modo alguno es aceptable, es que las carencias del sistema limiten las opciones de la paciente. Si una técnica está ausente en un determinado entorno y la paciente solicita dicha información, deberá ser oportunamente canalizada a aquellos centros donde se realice. Lo contrario supondría una grave pérdida de oportunidad. Toda paciente tiene el derecho a recibir la atención más especializada y de calidad, si así lo desea. De no ser así, se vulneraría el principio de igualdad asistencial vigente en nuestro Sistema,

Un último aspecto a considerar dentro de este capítulo es la reconstrucción parcial de la mama tras cuadrantectomía o mastectomía parcial. Puede ser realizada de manera inmediata, normalmente mediante colgajos locales (dorsal ancho, tóraco-dorsal, etc...). Algunos autores ponen estas técnicas en tela de juicio por diversos motivos: perder una opción reconstructiva si finalmente la paciente debe ser mastectomizada, posibles dificultades para el control local de la mama y consecución de resultados estéticamente insatisfactorios.

En otros casos se trata de reparar defectos tras la cuadrantectomía o mastectomía parcial y radioterapia. Las técnicas empleadas son variadas, teniendo mucho predicamento el lipofilling por su relativa inocuidad y por producir adicionalmente una mejora objetiva en los tejidos irradiados.

Para más detalles se recomienda ver el Consenso sobre Reconstrucción Mamaria de la SESPM de septiembre 2007 en Valencia.

Bibliografía.

1. Goldwyn R.M. How good are our breast reconstructions? Plast Reconstr Surg 2004; Supplement 41:114.
2. Shaw WW: Microvascular free flap breast reconstruction. Clin Plast Surg 1984; 11: 333-41. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. Plast Reconstr Surg. 2007;119:775–85.
3. Albornoz CR, Bach PB, Pusic AL, et al. The influence of sociodemographic factors and hospital characteristics on the method of breast reconstruction, including microsurgery: a U.S. population-based study. Plast Reconstr Surg. 2012 May;129(5):1071-9.
4. Serra Renom JM, Fontdevila J, Monner J. Mammary reconstruction using tissue expander and partial detachment of the pectoralis major muscle to expand inferior breast quadrants. Ann Plast Surg. 2004;53:317–21.
5. Serra-Renom JM, Muñoz-Olmo J, Serra-Mestre JM. Fat grafting in postmastectomy breast reconstruction with expanders and prostheses in patients who have received radiotherapy: formation of new subcutaneous tissue. Plast Reconstr Surg. 2010;125(1):12–8.
6. Allen RJ, Treece P: Deep inferior epigastric perforator for breast reconstruction. Ann Plast Surg 1994;32:32-8.
7. Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, et al. Breast reconstruction using perforator flaps. J Surg Oncol. 2006;94(6):441-54.
8. Schwabegger AH, Piza-Katzer H, Pauzenberger R, et al. The internal mammary artery perforator (IMAP) breast-flap harvested from an asymmetric hyperplastic breast for correction of a mild funnel chest deformity. Aesthetic Plastic Surgery, 2011;35(5),928-32.

Capítulo 35

Cáncer de Mama en el Varón.

M. Lorenzo Campos, J. I. Mayordomo Cámara.

Introducción.

El cáncer de mama en el varón es una enfermedad poco frecuente. Su incidencia está en aumento, probablemente en relación con el incremento de la esperanza de vida y una mayor concienciación de la población masculina[1,2]. Representa aproximadamente el 1 % de todos los cánceres de mama de ambos sexos. Nosotros calculamos que en un Servicio de Cirugía General se diagnostican entre uno ó dos casos por año. En 2011 se ha publicado el mayor estudio poblacional sobre su incidencia y pronóstico[3]. Este estudio, realizado en Escandinavia, Suiza y Singapur, ha incluido casi medio millón de mujeres y 2665 varones diagnosticados de cáncer de mama en los últimos 40 años. La tasa anual de incidencia de cáncer de mama fue de 66.7 por 100.000 mujeres frente a 0.40 por 100.000 varones.

Como datos diferenciadores con el cáncer de la mujer podemos señalar que su incidencia aumenta constantemente con la edad y no tiene, como en la mujer, una distribución bimodal. Aunque puede afectar a varones de cualquier edad, la edad de aparición más frecuente se sitúa sobre los 60 años (unos 10 años por encima del cáncer de mama femenino). Concretamente, en el estudio de mayor tamaño la edad mediana de diagnóstico en mujeres es de 61.7 años frente a 69.6 años en varones[3,4].

En el 85 % de los casos su diagnóstico es evidente por el examen físico y como en la mujer su causa es desconocida. Podemos encontrar un mayor número de factores de riesgo asociados. Es posible detectar en la historia del paciente antecedentes de traumatismos, alteraciones hormonales que provoquen un desequilibrio en el metabolismo de estrógenos o progesterona como pueden ser las enfermedades testiculares, tumores hipofisarios, enfermedades hepáticas, trabajadores de altos hornos, síndrome de Klinefelter (presente en un 3% de todos los varones con cáncer de mama, y asociado a un elevadísimo riesgo, 14-50 veces superior al de los varones de la población general), etc[5]. La ginecomastia, aunque presente en el 20–40 % de los casos, no se considera un factor de riesgo o precursor del cáncer de mama en el varón[6].

Como en la mujer también es posible encontrar en el hombre el factor genético o familiar. Factores que en el varón parece ser que tienen mayor incidencia en el desarrollo de esta enfermedad. Algunos estudios han demostrado que en el 15% de los varones con cáncer de mama existen parientes de primer grado que lo han sufrido[7] muchos de ellos en relación con la presencia de mutación germinal en el gen BRCA2. Por tanto el diagnostico de un cáncer de mama en el hombre, unido a otros antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario nos debe hacer considerar el asesoramiento genético. En estos varones también estaría indicado el seguimiento periódico. La quimioprevención con tamoxifeno, la mastectomía profiláctica contralateral también podrían entrar en consideración, además de un seguimiento prostático.

Como en la mujer en el cáncer de varón son posibles todas las variedades histológicas, aunque en la gran mayoría de los casos son de estirpe ductal infiltrante con receptores de estrógenos y progesterona positivos. El tipo lobulillar, al carecer la mama del hombre de lóbulos es muy infrecuente. No supera el 1% de todos ellos. Su presencia debería hacernos pensar en el síndrome de Klinefelter y proceder a estudiar el cariotipo del paciente[6].

Respecto a su pronóstico, es similar al cáncer de la mujer -estadio por estadio- Pero lo que ocurre en el varón, tal como han encontrado los estudios de mayor tamaño[3] es que la enfermedad se diagnostica en estadios más avanzados, lo que aumenta el riesgo de recidivas locales y por tanto un menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad, una menor probabilidad de supervivencia a 5 años desde el diagnostico (72% versus 78% en mujeres, riesgo relativo 1.27). A esto hay que sumarle que muchos varones se diagnostican a edades más avanzadas que la mujer y ello puede impedir algunos tratamientos más agresivos (8). Pero si comparamos el pronóstico de varones y mujeres a igual estadio y edad, el de los varones es ligeramente más favorable (riesgo relativo 0,78)[3].

Clínica y diagnóstico.

Todos los estudios consultados afirman que la mayoría de los cánceres en el varón se presentan como un nódulo subareolar palpable y visible con la exploración clínica[8,9,10], generalmente acompañadas de modificaciones en el complejo pezón areola y fijación de la tumoración a la pared torácica. La afectación ganglionar también está presente en mayor porcentaje de casos que en la mujer.

Ante cualquier tumoración mamaria en el varón debe hacerse el diagnóstico diferencial: ginecomastia, quistes de inclusión epidérmica, abscesos subareolares, otros tumores como metástasis de carcinomas de próstata, linfomas, etc. Para un correcto diagnostico de estos procesos y el carcinoma deberíamos seguir los mismos pasos que seguimos en la mujer, es decir, mamografía, ecografía, PAAF o biopsia de aguja gruesas, de vacío o quirúrgica. La PAAF es, a diferencia de la mujer, de mayor utilidad en el varón, pudiendo sustituir a la biopsia en un gran número de casos[11].

La mamografía, salvando las diferencias anatómicas evidentes con la mujer, tiene la misma semiología que en ella pero con un valor más limitado. Nosotros somos más partidarios de completar el estudio con la ecografía y desde que disponemos de la resonancia magnética, la aplicamos siempre en los casos confirmados o sugerentes de carcinomas. Con ambas pruebas (ecografía y resonancia) obtenemos una mejor valoración y visualización de la mama afecta, de la contralateral y de la axila. Esto último pensando en la aplicación o no de la técnica del ganglio centinela. En los casos avanzados (T2, N1) procedemos además al estudio de extensión: pruebas de función hepática, ecografía abdominal, gammagrafía ósea, radiografía de tórax o tomografía computarizada del mismo.

Tratamiento.

Se sigue considerando que el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama en el varón es la mastectomía, acompañada de la biopsia del ganglio centinela cuando está indicada o de la disección axilar.. Al tratamiento quirúrgico le debe seguir en todos los casos un tratamiento sistémico bien con quimioterapia o/y hormonoterapia[11]. Todo ello en base a la edad del paciente, estadio de la enfermedad y el estado de los receptores. La radioterapia adyuvante tiene las mismas indicaciones que en la mujer aunque en el hombre es más frecuente su utilización[12].

La quimioterapia adyuvante sigue las mismas indicaciones y pautas que en el caso de las mujeres. Lo mismo podemos decir de los fármacos dirigidos a pacientes cuyos tumores presenta sobreexpresión del HER2. El tamoxifeno es el arma principal en el

tratamiento sistémico adyuvante de muchos de estos pacientes, dada la elevada frecuencia de receptores hormonales positivos en estos tumores. También lo es en el caso de enfermedad diseminada, por la edad elevada que generalmente presentan estos pacientes en el momento de su diagnostico. En el caso que el paciente haya recibido con anterioridad tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasa solos o en combinación con los análogos de la LH-RH son los de elección.

Bibliografía.

1. SEER website:www.seer.cancer.gov.
2. Hodgson NC, Button JH, Franceschi D, et al. Male breast cancer: is the incidence increasing?. Ann Surg Oncol 2004;11:751-75.
3. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, et al. Incidence and outcome of male breast cancer: an international population-based study. J Clin Oncol 2011;36:8902-11.
4. Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, et al. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumour characteristics, and survival. Ann Epidemiol 2005;15(3):773-80.
5. Auvinen A, Curtis RE, Ron E, et al. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. J Natl Cancer Inst 2002;94(17):1330-2.
6. Mourão Netto M. Cáncer de Mama en el Hombre. En: cáncer de Mama; Hernandez Muñoz G, Bernadello ETL, Aristodeno Pinotti. Ed/McGraw-Hill. Interamericana. 1998. 503-7.
7. Hill A, Yagmur Y, Tran KN, et al. Localized male breast carcinoma and family history. An analysis of 142 patients. Cancer. 1999;86:744-6.
8. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al. Current management of male breast cancer: A review of 104 cases. Ann Surg 1992;215:451-9.
9. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. Cancer 1999;85(5):629-39.
10. El Omari-Alaoni H, Lahdiri I, Nejjar I. Male breast cancer. A report of 71 cases. Cancer Radiother 2002;6(6):349-51.
11. Westenend PJ, Jobse C. Evaluation of fine-needle aspiration cytology of breast masses in males. Cancer 2002;96:101-4.
12. Giordano ST, Valero V, Buzdar AU, et al. Efficay of Anastrozole in male breast cancer. Am J Clin Oncol 2002;25(3)235-7.
13. Chakravarthy A, Kim CR. Postmastectomy radiation in male breast cancer. Radiother Oncol 2002;65(2):99-103.

Capítulo 36

Cáncer de Mama en la Mujer Joven.

D. Martínez Ramos, C. Vázquez Albaladejo.

Introducción.

Es difícil establecer un límite claro de edad para definir una “mujer joven” y, en consecuencia, es difícil delimitar qué es un cáncer de mama en la mujer joven. No obstante, la mayoría de autores han fijado este límite -con algunos años de diferencia- entorno a los 40 años[1-5]. El cáncer de mama en la mujer joven es una situación poco frecuente que representa, aproximadamente, el 5% de todos los cánceres de mama en los países occidentales y hasta el 12-13% en los países asiáticos[6]. Se ha visto que las mujeres jóvenes con cáncer de mama presentan más factores de riesgo, como son mayor frecuencia de antecedentes familiares de cáncer, menarquia más precoz, más frecuentemente nuliparidad y mayor frecuencia de exposición hormonal en forma de anticonceptivos orales[7]. Se ha comunicado también que estos tumores presentan un peor pronóstico que en edades más avanzadas, con mayor probabilidad de recurrencia local y regional[2]. Aunque se desconoce con exactitud porqué el cáncer de mama presenta mayor probabilidad de recurrencia cuando afecta a pacientes jóvenes, se sabe que estos casos presentan un perfil biológico más agresivo, incluyendo un mayor grado de indiferenciación histológica, mayor invasión linfática, necrosis, negatividad para receptor estrogénico, mayor frecuencia de sobreexpresión de HER2, positividad para p53 y mayor frecuencia de aneuploidía del DNA[7].

El cáncer de mama en la mujer joven presenta unas características propias en cuanto a diagnóstico, tratamiento y seguimiento, por lo que serán analizadas de manera específica en este capítulo. No se abordan, por tratarse en otras partes de este manual, temas de gran importancia e íntimamente relacionados con la mujer joven, como son la importancia de la reproducción, la fertilidad y el embarazo, los aspectos psicológicos y de percepción corporal -de especial importancia en edades más tempranas- o las mutaciones genéticas que predisponen al cáncer de mama, como las mutaciones de los genes BRCA-1 o BRCA-2 (ver capítulos 3, 28, 29, 33, 34, 37 y 42).

Diagnóstico.

- **Mamografía y Ecografía.**
  Aunque algunos autores han comunicado buenos resultados con la mamografía para el estudio y diagnóstico de pacientes jóvenes[8], las mamas de estas mujeres son, por lo general, más densas que las del resto de la población, lo que se traduce en una disminución de la sensibilidad de la mamografía. De este modo, la sensibilidad de la ecografía se ha demostrado superior a la mamografía en el caso de mujeres jóvenes sintomáticas, por lo que, posiblemente, debiera ser la ecografía la primera prueba que se tendría que realizar en esas mujeres. No obstante, la combinación de ambas, alcanza una sensibilidad superior al 95%[9]. Por lo tanto, en caso de mujeres jóvenes con lesiones palpables, la mejor alternativa diagnóstica parece ser la combinación de mamografía y ecografía.
- **Resonancia Magnética.**
  La resonancia magnética es, sin lugar a dudas, la exploración más sensible para el diagnóstico de lesiones mamarias en mujeres jóvenes, con una sensibilidad cercana al 100%. Además, esta prueba permite identificar de manera fiable posibles lesiones concomitantes en la misma mama o en la mama contralateral, lo que ayuda a planificar el tratamiento. Además, añadir la resonancia magnética a la mamografía convencional para el cribado de mujeres jóvenes con alto riesgo de cáncer de mama aumenta de manera significativa la tasa de detección (sensibilidad de 93-100% frente al 25-59% de la mamografía solamente)[10]. Por ello, ante la sospecha de cáncer de mama en una mujer joven, la resonancia magnética constituye una prueba altamente recomendable, aunque no siempre se encuentre disponible.
- **Otras pruebas.**
  No se tienen datos sobre la utilidad de otras pruebas de imagen para el diagnóstico de pacientes jóvenes con cáncer de mama. Probablemente, estas pruebas no deberían ser diferentes a las solicitadas a otras mujeres con cáncer de mama y debieran enmarcarse en el contexto de un estudio de extensión de la enfermedad.

Tratamiento.

En general, el tratamiento de las pacientes jóvenes con cáncer de mama es más agresivo que en pacientes más mayores, debido a la mayor probabilidad de recurrencia que presentan. Por este motivo, debe considerarse una prioridad el tratamiento locorregional de la enfermedad, tanto quirúrgico como radioterápico.

- **Tratamiento quirúrgico.**
  Aunque las pacientes jóvenes con cáncer de mama representan un grupo con mayor probabilidad de recidiva tras cirugía conservadora, no existe suficiente evidencia para recomendar una mastectomía sistemática basándose únicamente en la edad. Por tanto, el tratamiento quirúrgico local de las mujeres jóvenes con cáncer de mama debe plantearse con las mismas indicaciones que en las mujeres de mayor edad, de modo que tanto la mastectomía como la cuadrantectomía/tumorectomía con radioterapia son opciones válidas de tratamiento[11]. Sin embargo, esta mayor probabilidad de recidiva locorregional, así como el impacto psicológico de ambos tipos de cirugía deben ser tenidos en cuenta en el momento de tomar la decisión terapéutica más adecuada en cada caso.

  Por otra parte, las mujeres jóvenes presentan mayor tendencia a elegir una cirugía reconstructiva tras mastectomía que las mujeres más mayores. Los beneficios de la reconstrucción mamaria incluyen la mejora en la percepción de la imagen corporal, mejores relaciones de pareja y otros importantes beneficios psicológicos, por lo que se debería informar de las opciones de reconstrucción (inmediata o diferida) para planificar el proceso terapéutico de manera individualizada, informada y consensuada con cada paciente[12].
- **Radioterapia.**
  La radioterapia tras la cirugía conservadora de la mama reduce el riesgo de recurrencia local. En mujeres jóvenes el tratamiento local con radioterapia debería incluir un **boost** de radiación en el lecho tumoral, puesto que disminuye significativamente la tasa de recurrencia[13]. La edad menor de 35 años podría considerarse como un factor de riesgo de recurrencia por sí mismo y la radioterapia podría beneficiar incluso a pacientes sometidas a cirugía con mastectomía[14].

Tiempo (*)	Autoexploración	ANM + EXP	Mamografía ± ECO	RM	Analíticas
< 3 años	Mensual	3-6 meses	1 año	1 año	Casos seleccionados
3-5 años	Mensual	6 meses	1 año	2 años	Casos seleccionados
> 5 años	Mensual	1 año	1 año	No	Casos seleccionados
(*) Desde el tratamiento. ANM + EXP: anamnesis y exploración por un especialista. RM: Resonancia magnética.					

Tabla 36.I. Protocolo de seguimiento propuesto en el cáncer de mama de la mujer joven.

- **Quimioterapia.**
  Dado que existe un riesgo elevado de recidiva tras el tratamiento local con cirugía, el tratamiento sistémico se administra con frecuencia en las mujeres jóvenes con el objetivo de reducir este riesgo. Así, cuanto mayor es el riesgo de recurrencia, mayor es el beneficio potencial del tratamiento adyuvante. Las mujeres jóvenes tienen un riesgo especialmente elevado de recurrencia y debería considerarse intensamente el tratamiento con quimioterapia. Para pacientes con cánceres con receptores hormonales positivos, el tratamiento con quimioterapia junto con tratamiento hormonal es todavía mejor que cualquiera de los dos de manera aislada, por lo que podría considerarse la mejor opción en este grupo de pacientes[15].
- **Hormonoterapia.**
  El tratamiento hormonal debería recomendarse en todas las mujeres jóvenes menores de 35 años diagnosticadas de un cáncer de mama y con receptores hormonales positivos, independientemente de la administración o no de quimioterapia[15]. Los tratamientos hormonales actualmente para mujeres premenopáusicas incluyen tamoxifeno y/o la supresión ovárica, tanto quirúrgica como radioterápica o farmacológica.

Seguimiento.

Hasta la fecha, no se ha estudiado la influencia pronóstica de ningún tipo de seguimiento en el caso particular de la mujer joven con cáncer de mama. La evidencia científica disponible es indirecta y, por tanto, las recomendaciones deben ser realizadas con cautela. En cualquier caso, dado que las mujeres jóvenes con cáncer de mama representan un grupo con mayor probabilidad de recidiva, el seguimiento de estas pacientes debería ser, al menos **a priori**, más estrecho que en el resto de la población y, asimismo, debería basarse en sus especiales características, anteriormente citadas. Además, este seguimiento debería ser especialmente intenso durante los 5 primeros años, cuando las probabilidades de recidiva son significativamente superiores[2]. De este modo, recientemente se ha propuesto el esquema de seguimiento que se aprecia en la Tabla 36.I. Este esquema, aunque puede servir de guía, no debe ser considerado como un estándar de obligado cumplimiento pues, como se ha dicho, la evidencia científica actual es insuficiente para establecerlo como tal[3].

Bibliografía.

1. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. Br J Cancer. 2007;96:1743-6.
2. Martínez-Ramos D, Escrig J, Torrella A, et al. Risk of recurrence for non-metastatic breast cancer in women under 40 years. A population-registry cancer study in a European country. Breast J. 2012;18:118-23.
3. Martínez-Ramos D, Ribeiro González M, del Val Gil JM, et al. Seguimiento del cáncer de mama en la mujer joven. Revisión de la literatura y propuesta de un protocolo. Rev Senol Patol Mamaria. 2012;25:60-7.
4. An YY, Kim SH, Kang BJ. Characteristic features and usefulness of MRI in breast cancer in patients under 40 years old: correlations with conventional imaging and prognostic factors. Breast Cancer. 2012 Jun 22. [Epub ahead of print]
5. Ellsworth WA, Bass BL, Skoracki RJ, et al. Breast reconstruction in women under 30: a 10-year experience. Breast J. 2011;17:18-23.
6. Wang J, Chang KJ, Kuo WH, et al. Efficacy of mammographic evaluation of breast cancer in women less than 40 years of age: experience from a single medical center in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2007;106:736-47.
7. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. Breast 2003;12:247-50.
8. Taylor L, Basro S, Apffelstaedt JP, et al. Time for a re-evaluation of mammography in the young? Results of an audit of mammography in women younger than 40 in a resource restricted environment. Breast Cancer Res Treat. 2011;129:99-106.
9. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, et al. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. AJR Am J Roentgenol. 2003;180:935-40.
10. Lord SJ, Lei W, Craft P, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. Eur J Cancer. 2007;43:1905-17.
11. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. Breast Cancer Res. 2010;12:212.
12. Roje Z, Roje Z, Janković S, et al. Breast reconstruction after mastectomy. Coll Antropol. 2010;34 Suppl 1:113-23.
13. Bartelink H, Horiot J, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001;345:1378-87.
14. Matthews RH, McNeese MD, Montague ED, et al. Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:659-63.
15. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? Lancet 2000;355:1869-74.

Capítulo 37

Cáncer de Mama y Embarazo.

A. Tocino Díaz, A. Lorenzo Peñuelas.

Introducción.

Se define al "cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE) ó cáncer de mama gestacional" como aquel que se diagnostica durante la gestación, o durante el primer año tras el parto[1] o en cualquier momento durante la lactancia materna.

Epidemiología.

El cáncer de mama es uno de los cánceres más comúnmente asociados con el embarazo. Es el segundo cáncer más frecuente en el embarazo después del cáncer de cérvix[2]. Se diagnostica en 1 de cada 3000 embarazos. Su incidencia es baja: de 0,2-3,8% de los cánceres de mama en mujeres menores de 50 años. Alrededor del 10% de pacientes con cáncer de mama de menos de 40 años en el momento del diagnóstico estarán embarazadas[3,4]; en mujeres de edad menor o igual a 30 años sube al 10-20%. Se espera un incremento en su incidencia, debido al aumento de gestaciones en mujeres de mayor edad[5]. El embarazo en sí mismo incrementa transitoriamente el riesgo individual de desarrollo de cáncer de mama, aunque a largo plazo es protector[6]. La mujer con mutación BRCA2 (no en el BRCA1) puede perder el efecto protector de la multiparidad; el mayor riesgo ocurre durante los 2 primeros años que siguen al embarazo[7].

Diagnóstico.

La **presentación clínica** es similar al cáncer de mama en la mujer no gestante: lo más frecuente es el nódulo. Ante una mujer embarazada o en el primer año postparto o lactante que presenta un nódulo en la mama que persiste más de 2 semanas, debe realizarse biopsia para descartar cáncer, aunque en el 80% de los casos el resultado sea benignidad[8]. Los cambios fisiológicos que acompañan al embarazo o la lactancia (ingurgitación, hipertrofia) pueden dificultar el examen físico y limitar la utilidad de la mamografía. Es por ello frecuente el retraso en el diagnóstico (2 meses o más)[9-13]. Un mes de retraso en el tratamiento del tumor primario aumenta el riesgo de metástasis axilares en un 0'9%, y cuando son 6 meses de retraso el riesgo aumenta a un 5'1%[14]. Existe descrita en la literatura el "signo de rechazo de la leche", que consiste en que el lactante rechaza la mama que presenta un cáncer de mama oculto[15,16]. El diagnóstico diferencial de una masa en una mujer gestante o lactante incluye: cáncer de mama, adenoma en lactantes, fibroadenoma, quiste simple, hiperplasia, galactocele, abceso, lipoma, hamartoma y raramente, leucemia, linfoma, tumor phyllodes, sarcoma, neuroma o tuberculosis[17]. El diagnóstico diferencial entre mastitis aguda y carcinomatosa es especialmente difícil durante el periodo de lactancia.

- **Exploraciones diagnósticas:**
  - Ecografía:
    Identifica las masas sólidas, las adenopatías y la respuesta a la neoadyuvancia, y dado y que no supone ningún riesgo para el feto se recomienda su uso en la mujer embarazada aun cuando puede ser insuficiente para el diagnóstico de la lesión.
  - Mamografía:
    No está contraindicada usando protector abdominal. Su sensibilidad está disminuida por el incremento de contenido en agua, alta densidad y pérdida de contraste graso en la mama embarazada o lactante, pero sigue siendo suficientemente sensible[18-20].
  - RMN:
    Debe evitarse el uso de gadolinio durante el embarazo, ya que atraviesa la placenta y es clasificado como un fármaco en categoría C de la FDA durante el embarazo. Puede usarse como complemento a hallazgos ambiguos en mamografía o eco de mama lactante. Esta perfectamente descritos las características de una mama en RMN durante el embarazo y la lactancia[21].
  - Biopsia:
    Una masa sospechosa debe ser biopsiada para el diagnostico definitivo, independientemente de que la mujer este o no embarazada, y a pesar de mamografía/eco negativas. La biopsia incisional o excisional son seguras durante el embarazo y lactancia, preferentemente mediante anestesia local[22,23]. Se debe informar al patólogo de que la biopsia procede de una mama gestante/lactante. Hay al menos un caso descrito de fístula de leche tras una core biopsia; inhibir la lactancia en el postparto puede disminuir el desarrollo de fístula de leche[24].

Características patológicas.

Como en las no embarazadas, la mayoría son carcinomas ductal infiltrante (CDI)[10,13,25.] El 84% serán poco diferenciados. Suelen presentarse en estadios más avanzados (tumores mayores, afectación ganglionar y metástasis), al parecer por la dificultad y consiguiente retraso en el diagnóstico, particularmente en los cánceres diagnosticados durante la lactancia[5,26,27]. Existe mayor incidencia de cáncer de mama inflamatorio que en la mujer no embarazada[28]. Muchos estudios señalan que los receptores hormonales en pacientes gestantes con cáncer de mama son negativos en un mayor número (aproximadamente 55-60% versus 25%)[10,26,27]. Respecto a la amplificación del gen HER2 o su sobreexpresión, existe disparidad en los estudios: unos informan de una mayor incidencia y otros informan de una expresión similar a las mujeres con cáncer de mama no embarazadas[27,29].

Estadiaje.

Se utiliza el sistema de estadiaje TNM de la AJCC usado también en la no embarazada. Al igual que en la mujer no embarazada, es preciso un cuidadoso examen físico, y en las pacientes con T3, T4, adenopatías clínicamente positivas y/o síntomas, es preciso realizar un cuidadoso estudio de extensión (fundamentalmente pulmón, hígado, hueso y cerebro), normalmente con ecografía o RM sin contraste. En cambio, mujeres asintomáticas y clínicamente con ganglios negativos, no lo precisan, por la baja incidencia de metástasis. La elevación sérica de la fosfatasa alcalina durante el embarazo, debido a la producción placentaria, impide que sea usada como marcador de metástasis óseas.

Monitorización del embarazo.

Es preciso su seguimiento por un equipo de obstetras especialistas en medicina maternofetal. Es fundamental datar correctamente la edad gestacional y la fecha prevista para el parto para programar adecuadamente el tratamiento materno. A veces será precisa la amniocentesis para determinar la madurez pulmonar. Debe programarse el parto en función de la madurez y viabilidad fetal.

Tratamiento.

No debería ser retrasado a causa del embarazo. Al no existir datos suficientes en la literatura médica para establecer niveles de evidencia científica sobre grandes series de pacientes, los tratamientos deben ser individualizados según las características de la mujer gestante y del tumor. La mujer debe tratarse igual que si no estuviera embarazada, con algunas modificaciones para proteger al feto.

La planificación del tratamiento debe realizarse por un equipo multidisciplinar o comité de cáncer de mama, en el que deben estar presentes, al menos, equipo quirúrgico, ginecólogo/obstetra, oncólogo, pediatra (neonatólogo) y patólogo.

El cáncer de mama durante el embarazo no es una emergencia y el tiempo necesario para consultar a un equipo de expertos no empeora el pronóstico.

Aunque el aborto puede ser considerado durante la planificación del tratamiento, la interrupción del embarazo no ha demostrado mejorar los resultados[9,30] y por el contrario puede afectar desfavorablemente a la supervivencia[31]. La continuidad de la gestación no ensombrece el pronóstico de las pacientes, únicamente condiciona ciertas medidas terapéuticas.

- **Tratamiento locoregional.**

  La mastectomía radical: modificada es la cirugía más frecuente para los estadios I y II y algunos estadios III cuando la paciente desea continuar su embarazo, evitando la necesidad de radioterapia del tratamiento conservador; la reconstrucción se recomienda diferida[1].

  La cirugía conservadora: es posible, pero la radioterapia está contraindicada durante el embarazo por el riesgo asociado a la exposición fetal; al final del 2º trimestre o inicio del 3er trimestre, puede realizarse cirugía conservadora y aplazar la radioterapia después del tratamiento sistémico adyuvante[32,33].

  La quimioterapia neoadyuvante se aplicará a mujeres con presentación del cáncer de mama en estadios avanzados.

  Radioterapia: la radioterapia generalmente no se indica en una mujer embarazada por dos tipos de riesgo: teratogenicidad e inducción de procesos malignos en el recién nacido y alteraciones hematológicas[34,35].

  La toxicidad de la radioterapia está en relación con el momento del desarrollo fetal, dosis, intensidad y distribución. Si se realiza entre los nueve primeros días, antes de la implantación, generalmente ocasionará un aborto; si se realiza posteriormente

durante la organogénesis provoca malformaciones, y si se realiza después puede provocar retraso en el crecimiento intrauterino, retraso mental e inducción de procesos malignos[25,36].

Manejo de la axila: Hay poca experiencia con la biopsia del ganglio centinela en pacientes gestantes, debiéndose comentar los potenciales riesgos del trazador[38]. No utilizar el azul de isosulfán. La seguridad y la eficacia de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) no ha sido aún probada en el cáncer de mama asociado al embarazo[39,40,41,42,43,44,45,46,47,48].

- **Tratamiento sistémico.**

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama gestacional serán candidatas a terapia sistémica. En general, la mujer embarazada recibirá las mismas dosis que la no gestante, ajustando continuamente la dosis al peso materno. Debe evitarse el uso de metotrexate durante toda la gestación, por su lenta eliminación del tercer espacio (líquido amniótico) y por su potencial efecto abortivo y teratogénico[49,50]. El primer trimestre, periodo de organogénesis, es crítico a la exposición de quimioterapia, por lo que debe evitarse, por estar asociada a abortos, recién nacidos muertos, malformaciones congénitas (14-19%) y anomalías cromosómicas. Durante el 2º y 3º trimestre la mayoría de los datos disponibles informan de una baja incidencia de malformaciones, sin embargo se asocia a un retraso de crecimiento intrauterino (CIR), prematuridad, y/o bajo peso al nacer, en el 50% de los casos. La quimioterapia debe evitarse 3-4 semanas previas al parto, para evitar la mielosupresión neonatal y las potenciales complicaciones de sepsis y muerte, así como la trombopenia y neutropenia materna. La ciclofosfamida y la doxorrubicina se excretan por la leche materna, por lo que está contraindicada la lactancia materna durante la quimioterapia. El régimen más comúnmente usado es el FAC (fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida). Debe hacerse una evaluación de la función cardiaca materna previo al uso de antraciclinas. Frente a la posible cardiotoxicidad fetal, es preferible el uso de la doxorrubicina sobre la idarrubicina o epirrubicina. Las antraciclinas y los taxanos tienen un alto peso molecular, una elevada capacidad de unión a proteínas, son sustratos de los transportadores activos ATPasa como la glicoproteína-P, y dan como resultado una baja exposición del feto[51,52]. El sincitiotrofoblasto contiene una variedad de transportadores ABC, como la glicoproteína-P y BCRP 1-73, para el que varios agentes antineoplásicos (alcaloides de la vinca, derivados de antraciclina, taxanos, y topotecan) son sustratos. Estos transportadores de fármacos son capaces de expulsar las moléculas del citoplasma celular y de mantener las concentraciones fetales de drogas muy bajas. Sin embargo, los fármacos que inhiben la glicoproteína-P o que compiten con fármacos citotóxicos para el transportador podrían contrarrestar esta protección[53-55].

Actualmente se emplean los mismos esquemas recomendados en las guías clínicas con antraciclinas y taxanos. Los más empleados son: docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida c/21 días durante 6 ciclos y adriamicna, ciclofosfamida c/21 días durante 4 ciclos seguidos de paclitaxel semanal 8 semanas.

La dosis de la quimioterapia durante el embarazo es un aspecto muy complejo, dado el aumento del volumen plasmático, el aumento de la función hepatorenal, la disminución de la concentración de albumina, la disminución de la motilidad gástrica y la posibilidad de que el saco amniótico actúe como un tercer espacio. No obstante se recomiendan las mismas dosis según superficie corporal o área bajo la curva (AUC) que en la mujer no gestante.

El tratamiento con trastuzumab en tumores HER2-positivos en las mujeres embarazadas no se recomienda ya que durante la gestación puede ocasionar oligo/anhidramnios, distress respiratorio, múltiples infecciones y enterocolitis necrotizante y fallo orgánico múltiple, por lo que su uso debe considerarse solo cuando las antraciclinas no son efectivas; su uso requiere monitorización del volumen del líquido amniótico y de la función renal fetal durante todo el embarazo. Otra alternativa sería la utilización de lapatinib aunque existe un solo caso informado de mujer tratada durante 11 semanas entre primer y 2º trimestre con este fármaco, con recién nacido sano y desarrollo normal a sus 18 meses.

La hormonoterapia debe diferirse hasta el parto: el tamoxifeno administrado a la mujer gestante esta asociado a corto plazo, a sangrado ginecológico, aborto espontáneo, malformaciones[56,57], problemas en el parto y a muerte fetal; a largo plazo desconocemos su posible repercusión. Los inhibidores de aromatasa no están indicados en la mujer premenopáusica.

Los antieméticos (promethazine, ondansetron y droperidol) son considerados seguros en la mujer embarazada; su asociación con dexametasona a largo plazo debe evitarse, por riesgos maternos y fetales.

El uso de **factor estimulante de colonias** (G-CSF, GM-CSFS, eritropoyetina) ha sido informado como seguros en estudios no aleatorizados.

La quimioterapia y la radioterapia se pueden emplear inmediatamente después del parto vaginal. Tras la cesárea sin complicaciones se recomienda esperar una semana.

Pronóstico.

- La supervivencia no se afecta por las semanas de embarazo en que el cáncer es diagnosticado y tratado[58]. Hay estudios en los que el embarazo constituye un factor pronóstico adverso independiente, y otros que observan similar supervivencia en mujeres con cáncer de mama, asociado o no al embarazo, si se igualan en edad, estadio, y otros factores pronósticos. Otros estudios recientes sí encuentran que el embarazo es un factor pronóstico independiente de mal pronóstico. Otros estudios encuentran peor pronóstico en las mujeres diagnosticadas durante la lactación y no durante el embarazo, lo cual parece estar relacionado con los estadios más altos diagnosticados en la lactancia: 2/3 de las mujeres a las que se diagnostica el cáncer durante la lactancia materna morirán por su enfermedad.
- Existen pocos estudios sobre los efectos a largo plazo de la QT sobre la salud mental y física del nacido[59,60]. Basándonos en estos pocos datos, parece que la exposición fetal intrauterina a la quimioterapia no afecta al desarrollo normal del niño.
- Es extremadamente rara la diseminación de células tumorales a la placenta y al feto[61,62]. Se recomienda el estudio AP de la placenta y seguimiento de recién nacido si se encuentran células tumorales en la placenta.
- No se recomienda la lactancia materna, sobre todo por el acúmulo de agentes lipofílicos como los taxanos.
- La mayoría de los estudios concluyen que el embarazo tras cáncer de mama no empeora el pronostico de la paciente[63,64]; incluso un metanálisis sugiere que puede tener un efecto protector, con una disminución de la mortalidad del 49%[65], aunque ello pudiera deberse al sesgo del "efecto de salud de la madre", ya que serán las de mejor pronostico las que decidan un nuevo embarazo.

Seguimiento.

- El hecho de haber padecido un cáncer de mama asociado al embarazo no modifica el seguimiento clínico posterior.
- Respecto a un embarazo posterior se aconseja esperar al menos 2 años tras el diagnóstico/tratamiento de cáncer de mama infiltrante y 1 año en el intraductal en mujer joven. A las mujeres perimenopáusicas se les recomienda evitar el embarazo.

Bibliografía.

1. Fernandez-Cid A y cols. Mastologia. 2ªed. Barcelona: Masson S.A.; 2000.
2. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Obstet Gynecol Surv. 1996;51:125-34.
3. Nugent P, O'Connell T. Breast cancer and pregnancy. Arch Surg. 1985;120:1221-4.
4. Merkel D. Pregnancy and breast cancer. Semin Surg Oncol. 1996;12:370-5.
5. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol. 2009;27:45-51.
6. Wohlfarht J, Andersen PK, Mouridsen HT, et al. Risk of late-stage breast cancer after a childbirth. Am J Epidemiol. 2001;153(11):1079-84.
7. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer. 2005;117:988-91.
8. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. J Reprod Med. 1995;40:785-8.
9. García-Manero M, López-García G, Pina-Insausti L, et al. Cancer de mama durante el embarazo. Rev Med Univ Navarra. 2008;52:18-24.
10. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res. 1992;83:1143-9.
11. Liberman L, Giess C, Dershaw D. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994;191:245-8.
12. Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, et al. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. Int J Cancer. 1996;67(6):751-5.
13. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy J, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Int J Cancer. 1997;72:720-7.
14. Nettleton J, Long J, Kuban D. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. Obstet Gynecol. 1996;87:414-8.
15. Saber A, Dardik H, Ibrahim IM, et al. The milk rejection sign: a natural tumor marker. Am Surg. 1996;62(12):998-9.
16. Goldsmith HS. Milk-rejection sign of breast cancer. Am J Surg. 1974;127:280-1.
17. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg. 2003;138:91-8.
18. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, et al. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994;191:245-8.
19. Samuels TH, Liu FF, Yaffe M, et al. Gestational breast cancer. Can Assoc Radiol J. 1998;49(3):172-80.
20. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology 2006;239:52-60.

21. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB, et al. The lactating breast: MRI findings and literature review. Breast J. 2003;9:237-40.

22. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. J Reprod Med. 1995;40:785-8.

23. Dominici LS, Kuerer HM, Babiera G, et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). Breast Dis. 2010;31(1):1-5.

24. Mitre B, Kanbour A, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. Acta Cytol. 1997;41:1121-30.

25. Petrek J, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Cancer. 1991;67:869-72.

26. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer. 2003;98:1055-60.

27. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, et al. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. Virchows Arch. 2003;443:44-50.

28. Gallenberg M, Loprinzi C. Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol. 1989;16:369-76.

29. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. Cancer 1993;71:2499-506.

30. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. Arch Surg. 1985;120:1221-4.

31. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. Clin Oncol. (R Coll Radiol.) 1989;1(1):11-8.

32. Amalric R, Santamaria F, Robert F, et al. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. Cancer. 1982;49:30-4.

33. Kuerer HM, Cunningham JD, Brower ST. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. Surg Oncol. 1997;6:93-8.

34. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol. 2005;6:328-33.

35. Greskovich JF Jr, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. Semin Oncol. 2000;27(6):633-45.

36. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy. Surg Clin North Am. 1999;79(5):1157-69.

37. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol. 2005;6:328-33.

38. Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lynph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol. 2007;14:218-21.

39. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol. 2000;27:623-32.

40. Morita ET, Chang J, Leong SP. Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. Surg Clin North Am. 2000;80(6):1721-39.

41. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. Breast J. 2004;10:492-5.

42. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol. 2004;15:1348-51.

43. Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol. 2007;14(1):218-21.

44. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J. 2008;14(3):250-4.

45. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer. 2002;94:2542-51.

46. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:7703-20.

47. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? World J Surg Oncol. 2007;5:10-21.

48. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer. 2010;46:3158-68.

49. Shahin M, Sorosky J. The use of antineoplastic agents in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl J, eds. Drug Therapy in Pregnancy. 3ª ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

50. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther. 1997;74:207-20.

51. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet. 2004;43:487-514.

52. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. Reprod Sci. 2011;18:57-63.

53. Smit JW, Huisman MT, van Tellingen O, et al. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. J Clin Invest. 1999;104:1441-7.

54. Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. Placenta. 2006;27:861-8.

55. Evseenko DA, Paxton JW, Keelan JA. ABC drug transporter expression and functional activity in trophoblast-like cell lines and diff erentiating primary trophoblast. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006;290(5):1357-65.

56. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation [letter]. JAMA. 1994;271:1905-6.

57. Tewari K, Bonebrake R, Asrat T. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero [letter]. Lancet. 1997;350:183-5.

58. Petrek J. Breast cancer during pregnancy. Cancer. 1994;74(suppl. 1):518-27.

59. Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. Cancer. 1999;86:2266-72.

60. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer. 2006;107(6):1219-26.

61. Dildy GA 3rd, Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, et al. Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review. Obstet Gynecol Surv. 1989; 44:535-40.

62. Al-Adnani M, Kiho L, Scheimberg I. Maternal pancreatic carcinoma metastatic to the placenta: a case report and literature review. Pediatr Dev Pathol. 2007;10:61-5.

63. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. Cancer. 2003;98:1131-40.

64. De Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, et al. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. J Surg Oncol. 2010;101:534-42.

65. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer. 2011;47:74-83.

Capítulo 38

Tumor Phyllodes.

J. Mª del Val Gil, J. A. Muniesa Soriano.

Se trata de una tumoración de la mama, encuadrada en la clasificación histológica de la O.M.S. dentro del grupo de tumores fibroepiteliales (bifásicos) de la mama, poco frecuente, generalmente benigna, de crecimiento rápido, que suele adquirir gran tamaño, de características similares al fibroadenoma, pero con un componente de tejido conjuntivo predominante[1].

En 1838, Johannes Müller, en Berlín, describió este tipo de tumoración con el nombre de cistosarcoma phyllodes, por su apariencia carnosa y sus proyecciones en forma de hoja. Posteriormente, Lee, en 1931, describe un caso de comportamiento metastático[2].

Se presenta con una frecuencia de menos del 1% de todos los tumores de mama. La edad media de presentación suelen ser los 40 años (unos 15-20 años más tarde que los fibroadenomas).

Anatomía patológica.

Como hemos dicho al comienzo, es bastante similar al fibroadenoma, y en dependencia de la celularidad estromal, afectación de los bordes de resección, actividad mitótica y atipia celular, se ha elaborado, fundamentalmente por autores como Azzopardi y Salvadori[2], una clasificación de los tumores phyllodes en tres grandes grupos:

- Benignos.
- Borderline, situación intermedia.
- Malignos (cistosarcoma phyllodes) con atipia celular, actividad mitótica superior a 5 mitosis por cada 10 campos, hipercelularidad del estroma, necrosis tumoral y bordes infiltrativos, aunque el criterio mayor de malignidad va a ser la aparición de metástasis sistémica.

Cada uno de estos grupos van a tener un comportamiento distinto en cuanto al pronóstico, recurrencias y sobre todo a la actitud terapéutica a seguir.

Características macroscópicas.

Los tumores phyllodes aparecen como tumores redondeados, generalmente únicos, bien circunscritos y lobulados, de tamaños variables, desde pocos centímetros hasta lesiones que ocupan toda la mama. La superficie de corte es sólida, de color grisáceo o sonrosado y aspecto carnoso, de patrón lobulado y con profundos espacios en hendidura que semejan a yemas foliáceas. Los tumores más grandes pueden exhibir espacios quísticos y mostrar zonas focales de hemorragia y / o necrosis.

Características microscópicas.

Se trata de tumores mixtos (estromales y epiteliales) de patrón de crecimiento intracanalicular que recuerdan al fibroadenoma del mismo nombre, pero con un componente mesenquimal fusiforme y más celular que forma masas lobuladas a modo de hojas (foliáceas) y están cubiertas por epitelios biestratificados con una capa basal de células mioepiteliales y otra luminal externa (Fig. 38.1 y 38.2).

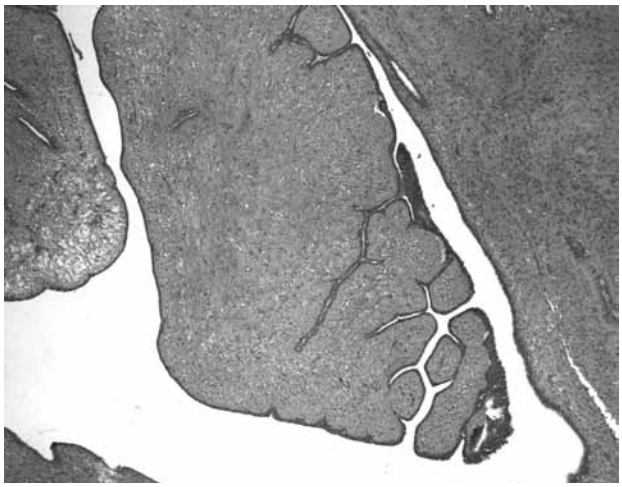


Figura 38.1. Tumor phyllodes benigno de patrón foliáceo con estroma celular rodeado por epitelio biestratificado (100x, HE).

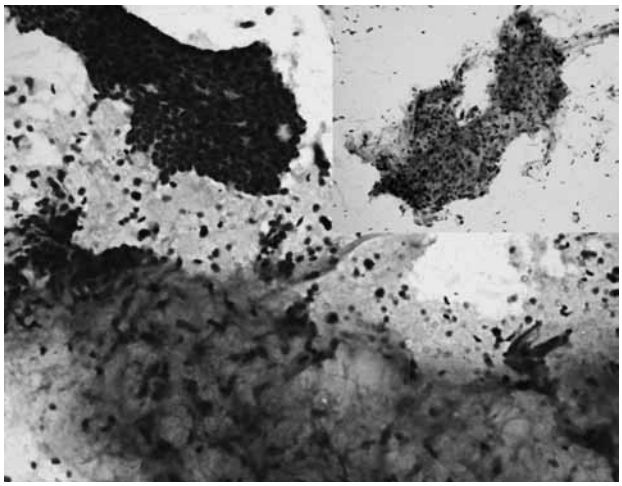


Figura 38.2. PAAF de tumor phyllodes benigno con placas bidimensionales de células ductales y microfragmentos de estroma metacromático con abundante celularidad (200x, Diff Quick). Detalle (cuadro pequeño) de microfragmento de estroma celular (Papanicolaou).

La diferenciación entre tumores phyllodes benigno, intermedio ("borderline") o malignos está relacionada fundamentalmente con las características del componente estromal: atipia nuclear, actividad mitótica, celularidad, sobrecrecimiento estromal y márgenes infiltrativos o expansivos del tumor.

Los tumores malignos, dentro de un rango de graduación, muestran evidente pleomorfismo nuclear, con elevada celularidad, sobrecrecimiento estromal y márgenes tumorales infiltrativos. En un intento de predecir el comportamiento biológico de los tumores (recidivas y / o metástasis) se han utilizado varios sistemas de graduación histológica (índices de puntuación y nomogramas)[3] y de marcadores biológicos que incluyen el CD10[4], CD117 (c-kit), CD34, p53, receptores hormonales, marcadores de proliferación, angiogénesis y los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR)[5]. Dentro de los criterios histológicos, los parámetros graduables de más peso estadístico son el grado de atipia nuclear (leve, moderada, severa), el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (mayor de 10 por mm^2), el sobrecrecimiento estromal (definido como al menos 1 campo de 40x sin elementos epiteliales) y el estado de los márgenes quirúrgicos (negativo o positivo)[6].

Estos tumores pueden, en raras ocasiones, mostrar una malignización del componente epitelial, que puede ser de tipo ductal o lobulillar e in situ o infiltrante.

El estroma también puede experimentar cambios metaplásicos benignos o malignos de tipo óseo, condroide, muscular o adiposo.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los tumores phyllodes muestra las características de un tumor mixto con una combinación de placas epiteliales ductales, núcleos desnudos y microfragmentos de estroma, pero éstos últimos son fusocelulares y con mucha mayor densidad celular. Los tumores phyllodes malignos presentan mayor grado de atipia y actividad mitótica.

Diagnóstico.

Clínicamente se pone de manifiesto como una tumoración firme, bien definida, indolora, móvil, generalmente grande, redondeada o multinodular, de crecimiento rápido, con un tamaño medio de unos 10 cm. La piel no suele estar afectada salvo que exista circulación colateral, y no se suelen palpar adenopatías axilares[7].

Las técnicas de imagen, mamografía y ecografía, tienen en este caso una importancia secundaria, dando imágenes similares a las que se observan en un fibroadenoma[7,8]. La resonancia magnética no es útil.

La citología por punción-aspiración con aguja fina es muy poco específica, siendo más recomendable en el diagnóstico la biopsia diferida[8] más que la intraoperatoria.

Tratamiento.

El tratamiento de elección es el quirúrgico, realizando una adecuada extirpación de la tumoración. Conseguir dicho objetivo significa obtener unos márgenes de tejido mamario sano de 1-2 cm, 2 mejor que 1, debido a la tendencia que tienen estos tumores a la recidiva local[8,9]. Hay estudios en los que parece que pueden existir cambios genéticos relacionados con las recidivas.

En cualquier tumorectomía mamaria y en este caso ocurre lo mismo, debemos tener presente la relación existente entre el tamaño tumoral y el de la mama, ya que en algunos casos deberíamos plantearnos la realización de una mastectomía simple con reconstrucción.

En cuanto a la realización de una linfadenectomía axilar, de entrada no tiene indicación, ya que la afectación axilar se produce en menos del 2% de los casos[10].

Siguiendo la clasificación histológica de estos tumores, podemos hacer una orientación del tratamiento quirúrgico[10,11]:

- **Forma benigna:**
  Resección local con márgenes libres de 2 cm
- **Forma borderline:**
  Resección local con margen adecuado de 2 cm o mastectomía simple
- **Forma maligna:**
  Mastectomía simple o mastectomía radical.

Cuando se realiza una mastectomía simple o radical, se valorará la posibilidad de reconstrucción mamaria inmediata o diferida,

En cuanto a las recidivas, en la mayoría de los casos, estaría indicada una mastectomía simple o radical.

Algunos autores hablan de la radioterapia cuando existen factores de alto riesgo de recidiva.

Pronóstico.

El único factor predictivo, estadísticamente significativo, van a ser los márgenes de resección. Los marcadores histológicos tienen un valor limitado.

Existen unos factores predictivos de RECURRENCIA LOCAL[9] como son: celularidad, atipia celular, actividad mitótica, márgenes afectados, nódulos satélites fibroepiteliales e historia anterior de fibroadenoma, y otros de METASTASIS A DISTANCIA[10,11,12]: tamaño de la lesión, necrosis tumoral y gran crecimiento estromal.

Bibliografía.

1. Tavassoli F.A., Devilee P (Eds.). Wordl Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Orgnas. IARC press, 2003.
2. Azzopardi JG: Sarcoma in the breast. In. Benningron J (ed). Problems in breast pathology. Vol 2. Major problems in pathology. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1979,355-9.
3. Puay Hoon Tan, Aye Aye Thike, Wai Jin Tan, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram base on histological criteria and surgical margins. J Clin Pathol 2012;65(1):69-76.
4. Al-Masri M, Darwazeh G, Sawalhi S, et al. Phyllodes tumor of the breast: role of CD10 in predicting metastasis. Ann Surg Oncol 2011; Published on line first, October 18, 2011. doi: 10.1245/s10434-011-2076-6.
5. Tse GM, Niu Y, Shi HJ. Phyllodes tumor of the breast: an update. Breast Cancer 2010;17(1):29-34.
6. Tavassoli FA, Eusebi V. Phyllodes tumor. In Tumors Of The Mammary Gland. AFIP Atlas Of Tumor Pathology. Fourth Series. Ed. American Registry of Pathology. Washington, 2009:249-61.
7. Carrillo-Vadillo R, Martínez Valle E, Salinas Martín MV, et al. Tumor phyllodes de mama. Revisión de 35 casos. Rev. Senología Patol. Mam. 2007,20(4):158-61.
8. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retroscpective review of 172 cases. J. Surg. Oncol. 2005, sep 1,91(3):185-94.
9. Giri D.: Recurrent challenges in the evaluation of fibroepithelial lesions. Arch. Pathol. Lab. Med., 2009 may, 133(5),713-21.
10. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, et al. Optimising preoperative diagnosis on phyllodes tumour of the breast. J. Clin. Pathol. 2006 may,59(5):454-9.
11. Reinfuss M, Mitue J, Duda K, et al. The treatment ons prognosis of patients wuth phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. Cancer, 1996 mar 1,77(5):910-6.
12. Salvadori B, Cusumano F, Del-Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer, 1989,63:2532-6.

Capítulo 39

Enfermedad de Paget del Pezón.

M. Izquierdo Sanz, M. Prats de Puig.

En 1840 Velpeau y en 1854 Nelaton hicieron las primeras descripciones parciales del proceso. En 1874 Sir James Paget publica en St Bartholomew's Hospital Reports la asociación en 15 pacientes de una lesión del complejo areola-pezón a un carcinoma de mama subyacente[1]. Esta entidad se conoce desde entonces por el epónimo de enfermedad de Paget del pezón (EPP).

Suele aparecer en pacientes mayores de 50 años, con edades medias de aparición de 62 años en mujeres y 69 en varones. En casos excepcionales puede observarse en pacientes jóvenes. La EPP es una entidad infrecuente tanto en varones como en mujeres, que representa menos del 2% del total de cánceres de mama[2].

Figura 39.1a. Enfermedad de Paget del Pezón: erosión y eccema que afecta a areola y pezón.

Más del 87% de pacientes con EPP tienen un carcinoma de mama subyacente, invasivo o in situ[2]. En al menos un 30% de los casos la lesión intra-mamaria no se encuentra en la región retro-areolar[3].

La enfermedad de Paget se define como una lesión neoplásica del epitelio escamoso de la piel de areola y/o pezón, que presenta unas células de citoplasma amplio y claro con nucleolos aumentados, núcleo atípico desplazado, y que están situadas en la epidermis a lo largo de la membrana basal, que la caracterizan y se conocen como células de Paget.

Clínicamente se manifiesta como una lesión eccematosa o erosiva que no responde al tratamiento convencional (Fig. 39.1a y Fig. 39.1b).

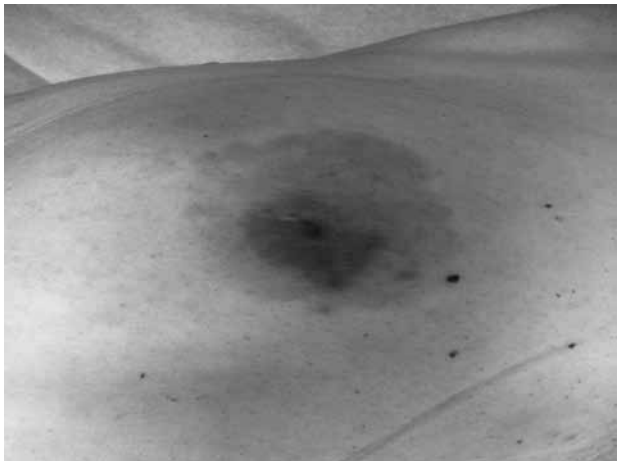


Figura 39.1b. Enfermedad de Paget con extensión cutánea.

Ante la sospecha clínica de EPP, debe procederse a la exploración completa de mama y axila mediante palpación y obtener, o bien una impronta de la secreción para citología, o bien una biopsia de piel de la zona afecta. Si en las muestras obtenidas se identifican células de Paget, bien por medios convencionales, bien por inmunohistoquímica (IHQ) se puede establecer el diagnóstico de EPP. Esto obliga a realizar un completo estudio loco-regional por imagen con mamografía, ecografía y RM con contraste para verificar si existe enfermedad mamaria subyacente, siendo ésta última obligatoria si se plantea tratamiento conservador. Puede realizarse también escintimamografía con MIBI. Se realizará BAG de cualquier lesión intramamaria sospechosa y ecografía axilar con PAAF de cualquier adenopatía sospechosa. Estos tumores suelen sobre-expresar la oncoproteína HER-2/neu.

Cara a su clasificación TNM, cuándo no se demuestra enfermedad más allá del complejo areola-pezón (CAP) se considerará una EPP, Tis Paget (aproximadamente 13% EPP), en caso de existir además una lesión intraductal intra-mamaria será carcinoma intraductal intra-mamario asociado a EPP, y en caso de que la lesión mamaria sea infiltrante será carcinoma infiltrante asociado a EPP (en estos casos el porcentaje de tumores de alto grado, el tamaño tumoral y la negatividad a receptores hormonales es significativamente mayor que en la globalidad de pacientes con carcinoma ductal infiltrante[4], a pesar de ello la supervivencia a los 15 años es del 61%, pues el pronóstico viene únicamente determinado por las características del componente infiltrante, sin modificarse por estar asociado a EPP[2]) .

El tratamiento de la EPP limitada al CAP puede ser una exéresis completa del CAP con margen suficiente de tejido sano, seguida de radioterapia sobre la mama, sin menoscabar la posibilidad de mastectomía simple.

El tratamiento de la EPP asociada a carcinoma intraductal intra-mamario dependerá de la localización de la lesión en la mama, siendo aceptable el tratamiento conservador siempre y cuando incluya la exéresis del CAP, o bien la mastectomía. Las indicaciones de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) serán las mismas establecidas para el carcinoma intraductal no asociado a EPP. La radioterapia es recomendable en caso de tratamiento conservador.

El tratamiento de la EPP asociada a carcinoma infiltrante será el indicado para el tumor infiltrante añadiéndole la exéresis completa del CAP, si es posible hacerlo conservando el seno se podrá realizar un tratamiento conservador sin menoscabo del pronóstico[5,6] y en caso contrario se procederá a mastectomía (ver capítulos 9 y 17).

Como mayoría de los carcinomas infiltrantes asociados sobre-expresan el HER2, se pueden beneficiar de quimioterapia asociada a bioterapia anti HER2 (Trastuzumab)[7]. Las indicaciones de BSGC son las mismas que en el carcinoma infiltrante no asociado a EPP (ver capítulo 18). La radioterapia se aplicará siguiendo los criterios habituales para tumores infiltrantes.

Bibliografía.

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. St Bartholomew's Hospital Reprints. 1874;10:87–9.
2. Chin-Yau Chen, Li-Min Sun, Anderson BO. Paget Disease of the Breast: Changing Patterns of Incidence, Clinical Presentation, and Treatment in the U.S. Cancer. 2006;107(7):1448-58.
3. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, et al. Paget's diesase of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg. 1998;187(2):171-7.
4. Wolber RA, Dupuis BA, Wick MR. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in mammary and extramammary Paget's disease. Am J Clin Pathol. 1991;96:243–7.
5. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. Cancer. 2001;91:472–7.
6. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol. 2005;12:391–7.
7. Seetharam S, Fentiman I.S. Women's Health, 2009;5(4):397-402.

Capítulo 40

Tratamiento de las Recidivas Locales.

C. A. Fuster Diana, E. Canelles Corell, E. Fuster Diana.

La recidiva locorregional en la mama tratada, supone una segunda aparición del cáncer de mama, y se pueden distinguir:

- **La recidiva local después del tratamiento conservador**, que es la reaparición del cáncer en la mama, incluyendo la glándula y la piel.
- **La recidiva local después de la mastectomía**, que es la reaparición del cáncer en la pared torácica homolateral, incluyendo la piel.
- **La recidiva regional o ganglionar**, puede ocurrir tanto en el tratamiento conservador como en la mastectomía, y es la que se produce en las regiones ganglionares homolaterales, bien en la axila, en la cadena mamaria interna, en región supraclavicular o infraclavicular.

Recidiva local tras tratamiento conservador.

La frecuencia de la recaída local a los 10 años es aproximadamente del 10%, siendo más frecuente en los 5 primeros años.

La forma de presentación más frecuente es la de una tumoración no dolorosa en la mama. Puede pasar desapercibida durante un tiempo al ser confundida con cambios arquitecturales postquirúrgicos o por lesiones fibrosas a consecuencia de la radioterapia. No obstante, es importante la autoexploración mamaria de las pacientes tratadas de forma conservadora, ya que hasta un tercio de las recidivas palpables no se verán en la mamografía (sobre todo en el lecho quirúrgico) hasta pasado un tiempo, debiéndose valorar la indicación de completar el diagnóstico por la imagen con la ecografía y/o resonancia magnética.

El método de detección de la misma es fundamentalmente por mamografía y/o exploración clínica, si bien la resonancia magnética es una técnica muy útil en caso de duda diagnóstica[1].

A veces no es fácil diferenciar una recidiva local de un tumor de nueva aparición (neoplasia metacrónica ipsilateral). Factores que van a favor de una neoplasia metacrónica son: el largo intervalo de tiempo desde el primer tumor, la diferente localización en la mama y la diferente biología tumoral (receptores hormonales, status HER2, grado tumoral...)[2].

El tiempo transcurrido hasta la aparición de la recidiva es un importante factor pronóstico de supervivencia global y libre de enfermedad[3].

Las opciones terapéuticas tras en la recaída local tras tratamiento conservador son:

- **Mastectomía.**
  Es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, ya que si el tratamiento conservador fue correcto, la mama ya ha recibido radioterapia[4].
  Hay situaciones en las que la mastectomía es inevitable, como son: relación del tamaño tumor/mama elevado, multifocalidad/multicentricidad, pobre resultado estético esperable, deseo expreso de la paciente[3].
  En ocasiones, al efectuar resecciones amplias, no se puede realizar un cierre primario y se debe recurrir a la utilización de colgajos musculocutáneos, con músculo dorsal ancho, o recto anterior del abdomen.
  Cuando se decida realizar reconstrucción inmediata es preferible emplear colgajos musculocutáneos, ya que tienen mejores resultados estéticos, y menor número de complicaciones que cuando se realiza la reconstrucción con implantes.
  Se puede también valorar la realización de una mastectomía ahorradora de piel y posterior reconstrucción, con control local de la enfermedad en aproximadamente un 90% de los casos[5].
- **Segunda cirugía conservadora.**
  Se puede valorar realizar un segundo intento de cirugía conservadora en pacientes seleccionadas, sobre todo si no habían recibido radioterapia tras la cirugía previa, ya que luego se puede completar la cirugía con radioterapia.
  El riesgo de una nueva recaída local tras este nuevo intento conservador es más elevado, pero su influencia en la supervivencia global no está del todo clara[6].
  En pacientes muy seleccionadas (recidivas aparecidas tras 48 o más meses de la primera cirugía con tamaño tumoral menor a 3 cm, N0 y M0 y sin infiltración de piel ni pared torácica) pueden optar a recibir una segunda cirugía conservadora y RT intersticial[5].
- **Re-Irradiación.**
  Algunas pacientes pueden tratarse con cirugía y radioterapia intersticial o radioterapia externa del lecho tumoral.

En algunos estudios ya se ha demostrado la efectividad y seguridad del tratamiento de las recidivas intramamarias tras cirugía conservadora en un primer tiempo con segunda cirugía conservadora y braquiterapia a bajas dosis. Incluso se han visto buenos resultados asociando la braquiterapia a altas dosis, alcanzando niveles de toxicidad aceptables[7]. Hay autores que han comunicado buenos resultados con una segunda radioterapia tras la extirpación de la recaída local, administrando 50Gy en 25 fracciones, usando electrones[8].

- **Cirugía axilar.**
  La actitud a nivel de la axila variará según el tratamiento previo.
  Si se realizó linfadenectomía axilar completa, no hay que realizar cirugía axilar, aunque se puede plantear practicar una linfogammagrafía para detectar posibles drenajes homolaterales extraaxilares, o incluso a axila contralateral[9].
  Si se practicó biopsia selectiva del ganglio centinela, se puede valorar la realización de un nuevo ganglio centinela, o la linfadenectomía axilar completa[10], siendo la biopsia selectiva del ganglio centinela una opción adecuada para muchos autores[11].
- **Tratamiento sistémico.**
  Los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metástasis a distancia, deben ser sometidos a tratamiento sistémico neoadyuvante y valorar el tratamiento quirúrgico según resultados.
  Hay pocos datos sobre el papel del tratamiento sistémico en la recaída, pero cuando se administra aumenta la supervivencia.
  El tipo de tratamiento sistémico variará según la paciente, las características de la recaída local, el tratamiento previo que hayan recibido y la expresión de receptores hormonales y HER2.

Recidiva local tras mastectomía.

Las recaídas locales después de la mastectomía suelen presentarse como uno o más nódulos asintomáticos en la piel o tejido celular subcutáneo de la pared torácica, cerca o sobre la cicatriz de la mastectomía o en los colgajos cutáneos. La mayoría de las recaídas se producen en los tres primeros años después de la cirugía[12,13].

También pueden presentarse como recaídas en el pectoral, en la pared torácica, cambios inflamatorios cutáneos, sin masa acompañante y como carcinoma en coraza.

Los factores clásicos y más importantes de incremento del riesgo de recaída local tras la mastectomía son el tamaño del tumor y el número de ganglios afectos, si bien existen otros como la edad y la infiltración linfovascular que también influyen de forma significativa[14]. Los tumores triple negativos se asocian a mayor número de recaídas locales[15].

La recaída local se acompaña hasta en el 40% de los casos de recaída ganglionar a nivel axilar, supraclavicular o cadena mamaria interna, y hasta el 30% de los casos de metástasis a distancia[16].

- **Tratamiento.**
  - Cirugía.
    El tratamiento siempre que se pueda será quirúrgico, extirpando la lesión con márgenes libres.
    En casos de grandes recaídas puede ser necesaria la utilización de diversas técnicas de cirugía oncoplástica y reparadora, requiriendo el empleo de prótesis para reconstruir defectos de la pared torácica y la utilización de colgajos músculocutáneos[17].
    Se ha descrito la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía de la recaída local, con buenos resultados[18].
  - Radioterapia.
    En pacientes no irradiadas previamente, la radioterapia de la pared torácica y las áreas ganglionares es una buena opción para el control locorregional, minimizando el riesgo de nuevas recaídas. La dosis empleada habitualmente es de 50 Gy, y dosis mayores no mejoran el control local, salvo en grandes recaídas, mayores de 4 cm, donde la administración de 60 Gy si que lo mejora[19]. Algunos autores han comunicado que el empleo de hipertermia asociada a la radioterapia mejora la respuesta de las pacientes al tratamiento[5].
    Existen pocos datos de pacientes re-irradiadas por una recaída local en área de mastectomía, ya irradiada previamente. Hay publicaciones que informan de buen control de la enfermedad, con disminución de nuevas recidivas y con escasos efectos secundarios[20].
  - Tratamiento sistémico.
    El tratamiento sistémico con quimioterapia, hormonoterapia y/o anticuerpos monoclonales dependerá de las características individuales de cada caso.

Recidiva ganglionar o regional.

La recaída en los ganglios linfáticos regionales homolaterales (axila, mamaria interna, supraclavicular e infraclavicular), puede suceder tras la mastectomía y tras el tratamiento conservador.

Se puede producir de forma aislada o asociada a una recaída local y/o metástasis a distancia.

La primera manifestación clínica suele ser una masa asintomática a nivel de la axila o fosa supraclavicular. En escasas ocasiones se presenta como una masa paraesternal subcutánea, por afectación directa desde los ganglios mamarios internos. Pocos pacientes refieren síntomas como edema del brazo, alteraciones neurológicas o dolor, debidas a infiltración del plexo braquial[21].

El riesgo de recidiva ganglionar a nivel axilar depende de la técnica quirúrgica meticulosa y de la extensión de la linfadenectomía[22], y es muy poco frecuente si la cirugía fue correcta.

La recaída axilar después de la biopsia selectiva del ganglio centinela, es mucho menos frecuente de la que cabría esperar por el porcentaje de falsos negativos comunicados inicialmente, y en un reciente metanálisis con casi 15.000 pacientes con ganglio centinela negativo, el porcentaje de recaída axilar fue del 0.3%, con un seguimiento medio de 34 meses[23].

El tratamiento en este tipo de paciente debe ser individualizado.

Las recaídas axilares únicas pueden tratarse con cirugía radical asociada o no a radioterapia.

También las recaídas únicas a nivel de la cadena mamaria interna, con afectación de la pared costal pueden tratarse con exéresis amplia de la lesión y reconstrucción del defecto con prótesis y colgajos musculocutáneos, asociando o no radioterapia.

El tratamiento sistémico variará según las características individuales de cada paciente, el dictamen histopatológico, los factores pronósticos determinados en la recidiva y los tratamientos previos recibidos.

Bibliografía.

1. Mumtaz H, Davison T, Hall-Ctargs MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally breast cancer. Br J Surg 1997;84:1147-51.
2. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. Dtsch Artzebl Int, 2010;107(6):85-91.
3. E. Botteri, N. Rotmensz, C. Sangalli, et al. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumour recurrence after conservative surgery: patient outcome. Annals of Oncology 2009;20:1008-12.
4. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, et al. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis and pathological findings from mastectomy specimens with implications for treatment. Int J radiat Oncol Biol Phys 1990;19:833-42.
5. Müller AM, Eckert F, HeinrichV, et al. Re-surgery and chest wall re-irradiation for recurrent breast cancer: a second curative approach. BMC Cancer 2011;11:197.
6. McCready DR, Chapman JA, Wall JL, et al. Characteristics of local recurrences following lumpectomy for breast cancer. Cancer Invest 1994;12:568-73.
7. Castelli J, Figl A, Raoust I, et al. Second conservative radiosurgical treatment for ipsilateral breast cancer recurrence. Cancer Radiother 2011;15(2):130-5.
8. Deutsch M. Repeat high-dose external beam radiation for in breast tumor recurrence alter previous lumpectomy and whole breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:687-91.
9. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH. Lymphatic mapping and sentinel node harvesting in patients with recurrent breast cancer.Eur J Surg Oncol 2006;32(10):1076-81.
10. Intra M, Trifirò G, Galimberti V, et al. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. Br J Surg. 2007;94(10):1216-9.
11. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, et al. Sentinell lymph node biopsy after previus axillary surgery: A review. Eur J Surg Oncol 2012;38:8-15.
12. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, et al. Locoregional recurrences after mastectomy in breast cancer: Prognostic factors and implications for postoperative irradiation. Radiother Oncol 1999;50:267-75.
13. Carreno G, del Casar JM, Corte MD, et al. Local recurrence after mastectomy for breast cancer: Analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. Breast Cancer Res Treat 2007;102:61-73.
14. E. Yildirim. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. EJSO 2009;35:258-63.
15. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2008;26:1419-26.
16. Andry G, Suciu S, Vico P, et al. Locorregional recurrence after 649 modified radical mastectomies: incidente and significance. Eur J Surg Oncol 1989;45:476-85.
17. Galbis Caravajal JM, Sales Badía G, Fuster Diana C, et al. Cirugía oncoplástica en tumores de pared torácica. Clin Transl Oncol. 2005;7(8):351-5.
18. Karam A, Stempel M, Cody HS 3rd, et al. Reoperative sentinel lymph node biopsy after previous mastectomy. J Am Coll Surg. 2008;207(4):543-8.
19. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, et al. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21:299-310.
20. Laramore GE, Griffin TW, Parker RG, et al. The use of electron beams in treating local recurrence of breast cancer in previously irradiated fields. Cancer. 1978;41:991-5.
21. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. J Clin Oncol. 1991;9:988-96.
22. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant histological nodal status in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1981;152:1717-24.
23. Van der Ploeg IMC, Nieweg OE, Van Rijk MC et al. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. EJSO 2008;34:1277-84.

Capítulo 41

Planteamiento Terapéutico del Cáncer de Mama Metastásico.

M. Centelles Ruiz, I. Machengs Bruquetas, K. Villadiego López, M. Valero Arbizu, A. Seral Gajón.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre la población femenina representando el 30% de todos los cánceres. Cada año cerca de 16.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama en España, de las cuales entre el 4-6% debutarán en fase metastásica[1]. A pesar de los avances en los tratamientos adyuvantes, hasta un 30% de los tumores sin afectación ganglionar axilar y un 70% de los tumores con ganglios axilares positivos, van a desarrollar metástasis durante la evolución de la enfermedad[2]. Una vez se detectan las metástasis la evolución va a ser muy variable, estando la supervivencia media en las series clásicas en torno a los 24-36 meses desde el momento del diagnóstico con unas posibilidades de curación muy escasas. Aún así existe una pequeña fracción de pacientes con una respuesta a los tratamientos excelente, en las que la enfermedad se prolonga durante muchos años.

El enfoque de la enfermedad suele ser paliativo y el objetivo de los tratamientos irá encaminado a la mejoría de síntomas, la calidad de vida de las pacientes, la prolongación de la supervivencia y del tiempo a la progresión de la enfermedad.

El cáncer de mama diseminado es una enfermedad heterogénea cuyo curso clínico varía según distintos factores pronósticos tal y como se reflejan en la Tabla 41.I[3].

El tratamiento ha de ser individualizado, valorando las características biológicas del tumor, así como los factores pronósticos y los factores predictivos de respuesta.

En vistas a optimizar el tratamiento, siempre que sea posible, es recomendable documentar histológicamente la metástasis, ya que no se pueden descartar cambios en el genotipo molecular entre el tumor primario y la recaída[4].

Se consideran de mal pronóstico la sobreexpresión del HER2, la negatividad de los receptores hormonales, la afectación visceral e intervalo a la recaída inferior a 2 años.

En el tratamiento de la enfermedad avanzada cabe distinguir:

- Hormonoterapia.
- Quimioterapia.
- Bioterapia.
- Radioterapia.

El cáncer de mama metastásico es una situación clínica incurable aunque no es infrecuente obtener remisiones completas. En algunos casos especiales, cuando la lesión es única, es posible la curación tras las terapias loco regionales y quimioterapia.

Hormonoterapia del cáncer de mama metastásico.

La terapia hormonal debe considerarse como el tratamiento inicial para la paciente postmenopáusica cuyo tumor expresa receptores estrogénicos y/o de progesterona, sobre todo si la enfermedad afecta solo a huesos y tejidos blandos, consideradas las metástasis de mejor pronóstico. Los fármacos de elección son los inhibidores de la aromatasa letrozol (2,5 mg/día) y anastrozol (1 mg/día) y a la progresión valorar un inhibidor esteroideo como exemestano (25 mg/día) o un antiestrógeno como tamoxifeno (20 mg/día vo) o fulvestrant a dosis de 500 mg vía IM cada 28 días, con una primera dosis de carga aplicada a los 15 días[5].

Factor pronóstico	Favorable	No favorable
Performance status	Bueno	Pobre
Localización enfermedad	Hueso, tejidos blandos	Vísceras, SNC
Nº de localizaciones afectas	Pocas	Múltiples
Estado de los Receptores Hormonales	Positivos	Negativos
HER-2/neu	Negativo	Positivo (mucho menos claro en la era de los inhibidores de HER-2/neu)
Intervalo libre de enfermedad	> 2 años	< 2 años
Terapia adyuvante previa	No	Si
Terapia previa de CMM	No	Si

Tabla 41.I. Factores de pronóstico en cáncer de mama metastásico.

En las pacientes premenopáusicas el tratamiento de elección son los antiestrógenos tamoxifeno y fulvestrant, sólo o asociado a agonistas de la LHRH; la asociación mejora las respuestas y la supervivencia[6]. Si la paciente ya ha recibido tamoxifeno en adyuvancia y hace menos de un año, una opción a valorar sería la combinación del agonista de la LHRH y un inhibidor de la aromatasa, efectuando previamente un estudio del perfil hormonal mediante determinación de los niveles de FSH y ecografía transvaginal.

En los casos de metástasis consideradas de mal pronóstico, como son las metástasis pulmonares linfangíticas, hepáticas o en el SNC, no deben recibir inicialmente terapia hormonal.

Quimioterapia en cáncer de mama metastásico.

A pesar de que el objetivo de la quimioterapia es conseguir una mejoría en la calidad de vida gracias al control de la enfermedad, en ocasiones asocia efectos secundarios importantes. Por este motivo, debemos plantearla en aquellos tumores que no expresen receptores hormonales, en enfermedad hormonorrefractaria o en pacientes con múltiples localizaciones metastásicas, afectación visceral, en caso de enfermedad sintomática o de rápida evolución a pesar de su dependencia hormonal.

- **Poliquimioterapia frente al tratamiento secuencial, es un tema controvertido.**
  En los ensayos clínicos donde se comparan directamente los tratamientos combinados con el mismo tratamiento secuencial, aunque confirman la mayor tasa de respuestas, no lo hacen para la mejoría en la supervivencia y sí asocian más toxicidad[7,8]. Por tanto, lo recomendado es realizar tratamientos secuenciales salvo en aquellos casos en los que se busque una respuesta rápida porque la situación clínica de la paciente así lo requiera.
- **Opciones de tratamiento.**
  Existen numerosas drogas y regímenes de tratamiento efectivos en cáncer de mama metastásico. Las antraciclinas (doxorrubicina y epirrubicina) y los taxanos (docetaxel, paclitaxel y su nueva formulación el nab paclitaxel) son los agentes más activos en cáncer de mama. Deberán recibir en primera línea de tratamiento alguno de estos fármacos las pacientes que no los hayan recibido en la adyuvancia o que lo hayan recibido y presenten un intervalo de progresión mayor a 12 meses, sin toxicidad residual o que no hayan superado la dosis acumulada cardiotóxica de antraciclinas. Las nuevas formulaciones de antraciclina liposomal (pegilada o no pegilada) se podrían considerar en aquellas pacientes con patología cardíaca de base o que hayan alcanzado la dosis acumulada cardiotóxica.

  El paclitaxel en su pauta semanal (80 mg/m^2) ha demostrado mejor tasas de respuestas y supervivencia que su administración cada tres semanas[9]. La eficacia del docetaxel no parece estar relacionada con su forma de administración. El nab-paclitaxel comparado con paclitaxel trisemanal ofrece una menor toxicidad hematológica aunque con una mayor incidencia de neurotoxicidad[10].

  En cuanto a los esquemas de combinación, las combinaciones de paclitaxel-gemcitabina, docetaxel-gemcitabina y docetaxel-capecitabina consiguen mejoría en supervivencia global frente a taxanos en monoterapia, pero con una mayor toxicidad[11-13].

  En aquellos casos refractarios a antraciclinas y taxanos, hay disponibles numerosos agentes que han demostrado eficacia en este contexto, entre los que se incluyen la capecitabina, gemcitabina, vinorelbina y sales de platino.

  La capecitabina por su eficacia, facilidad en la forma de administración y su buen perfil de toxicidad es el fármaco más usado habitualmente.

  La eribulina es otro fármaco con eficacia en monoterapia en pacientes que han fallado ya a antraciclinas y taxanos, de reciente aprobación por la FDA dados los resultados del estudio EMBRACE[14].

  Igualmente ixabepilona, análogo de la epotilona B, que actúa al igual que la eribulina sobre los microtúbulos, ha demostrado eficacia asociada a capecitabina[15].
- **Duración del tratamiento.**
  Deberá establecerse teniendo en cuenta la respuesta obtenida, los síntomas, la calidad de vida de la paciente y los efectos secundarios provocados por el mismo. El tratamiento prolongado demuestra un beneficio en el tiempo hasta la progresión pero con poca repercusión en la supervivencia global[16-18]. Aún así, en pacientes en las que se consiga una respuesta parcial o estabilización de la enfermedad es una opción razonable interrumpir el tratamiento tras conseguir la máxima respuesta.

Tratamiento Antiangiogénico.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgGI que se une a VEGF (vascular endotelial growth factor) inhibiendo la proliferación y la formación de neovasos. Actualmente no está aprobado por la FDA pero sí lo está por la EMA para carcinoma de mama metastásico en primera línea de tratamiento, en combinación con paclitaxel y en combinación con capecitabina en las pacientes no tributarias a taxanos y antraciclinas[19].

- **Cáncer de mama con sobreexpresión de HER2.**
  El gen HER2 está amplificado en el 15-25% de las pacientes con cáncer de mama. Es un factor de mal pronóstico y un mayor riesgo de afectación cerebral (25-48%). Desde la aparición de los agentes anti-HER2 (trastuzumab y lapatinib) se ha modificado la historia natural de esta enfermedad[20].

  Los pacientes HER2 positivo se benefician del tratamiento con trastuzumab bien en monoterapia o en combinación. Múltiples estudios fase III de trastuzumab en primera línea con taxanos avalan el tratamiento combinado. No se recomienda la asociación con antraciclinas por un riesgo elevado de toxicidad cardiaca.

  El tratamiento recomendado es paclitaxel (80 mg/m^2) semanal + trastuzumab (dosis 4 mg/kg y posteriormente de 2 mg/kg) semanal.

  Existen otras opciones terapéuticas evaluadas, como son la asociación de trastuzumab con vinorelbina, gemcitabina, capecitabina o sales de platino[21].

  En pacientes refractarios a trastuzumab, lapatinib, un inhibidor oral dual reversible del dominio TK (tirosín-quinasa) de EGFR y HER2, ha demostrado eficacia. El esquema recomendado es asociado a capecitabina 2000 mg/m^2 días 1-14 y lapatinib 1.250 mg diarios cada 21 días con beneficio en supervivencia libre de progresión, además de un papel protector de desarrollo de metástasis cerebrales en estas pacientes[22].

  La administración conjunta de ambos anti HER2 y nuevos fármacos como el pertuzumab y el trastuzumab-DM1 están en desarrollo en combinación con trastuzumab para pacientes refractarios.

- **Cáncer de mama con coexpresión de receptores hormonales y HER2.**
  Esta coexpresión se ha asociado a una disminución en la eficacia del tratamiento hormonal que parece estar relacionada con la interacción entre las vías de señalización de la familia de los EGFR y del receptor de estrógenos. En estos casos de pacientes triples positivas la combinación de hormonoterapia junto con un agente anti-HER2 es una opción atractiva por presentar una menor toxicidad. Tanto en el estudio TAnDEM (anastrozol + trastuzumab)[23] como en el estudio EGF30008 (letrozol + lapatinib)[24] en pacientes postmenopáusicas, se confirma la eficacia de este doble bloqueo presentando cifras de supervivencia libre de progresión, sobre todo en el estudio de lapatinib, superponibles a las obtenidas con la quimioterapia junto con el agente anti-HER2.

- **Cáncer de mama triple negativo (RH negativos, HER2 negativo).**
  A este subgrupo de pacientes corresponde el 15-20% de los cánceres de mama, presentando característicamente un peor pronóstico, a pesar de ser tumores inicialmente muy quimiosensibles. Presentan además una mayor predisposición para metástasis viscerales y en sistema nervioso central y una mayor prevalencia entre las mujeres premenopáusicas y con mutaciones en el BRCA 1, correspondiendo en la mayoría de los casos al subtipo "basal-like".

  La única opción de tratamiento es la quimioterapia presentando mayor beneficio con la poliquimioterapia, las dosis densas o los tratamientos metronómicos.

  No hay estudios fase III correctamente diseñados para esta población, sin embargo extrapolando los resultados de neoadyuvancia y con los fases II realizados en el contexto metastásico, los esquemas con paclitaxel en monoterapia, las antraciclinas o las sales de platino parecen igualar los beneficios conseguidos en otros fenotipos menos agresivos.

  Terapias dirigidas como el bevacizumab también se han estudiado en esta población con buenos resultados.

  Los inhibidores poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP) como el olaparib y el iniparib están surgiendo como tratamientos prometedores.

Radioterapia paliativa en el cáncer de mama metastásico.

La radioterapia paliativa ocupa un importante papel en el tratamiento de los síntomas asociados a la diseminación metastásica de la neoplasia mamaria.

El objetivo es, como dice su nombre, paliar síntomas, mejorando en la medida de lo posible la calidad de vida de las/os pacientes.

- **Metástasis óseas.**

  Las metástasis óseas son la localización más frecuente de la enfermedad metastásica, el síntoma principal es el dolor, lo que condiciona el bienestar tanto físico como psíquico.

  La localización por orden de frecuencia es columna vertebral, pelvis, costillas y huesos largos. Globalmente el 90% de las pacientes van a presentar una mejoría de su sintomatología, con una duración de la respuesta mayor de 6 meses en el 50%.

  Las dosis preconizadas son diversas desde una dosis única de 800 cGy, 5 sesiones de 400 cGy o bien 10 fracciones de 300 cGy, dependiendo del estado general del paciente, comorbilidades, facilidad de desplazamiento, expectativas de supervivencia, etc.

- **Compresión medular.**

  Un 5% de los pacientes que presentan metástasis óseas van a desarrollar compresión medular. Esta entidad es una urgencia cuyo tratamiento se debe instaurar inmediatamente ya que su retraso puede originar parálisis irreversible y disfunción de los esfínteres, estando ambos relacionados con una menor supervivencia.

  La clínica que nos debe hacer sospechar su aparición es dolor que aumenta con los movimientos, alteraciones sensitivas, pérdida de fuerza, arreflexia o hiporreflexia y trastornos esfinterianos.

  Ante la sospecha se debe realizar RM urgente para su confirmación.

  Además de la corticoterapia instaurada de manera inmediata, para el tratamiento radioterápico se utilizan esquemas de fraccionamientos altos (1 fracción de 8 Gy o 10 sesiones de 3 Gy) con el fin de conseguir una rápida respuesta. La respuesta a la radioterapia es buena consiguiendo mejoría en el 75% de los pacientes, aunque las enfermas que ya presentaban paraplejia en el momento del inicio del tratamiento, será difícil que vuelvan a caminar.

  Se valorará la cirugía en los casos en que exista una fractura patológica que precise una estabilización, existencia de aplastamiento vertebral con desplazamiento o bien en los casos de irradiación previa de la zona o deterioro neurológico del paciente a pesar del tratamiento radioterápico.

- **Metástasis del S.N.C.**

  Es una de las complicaciones que confieren un peor pronóstico, siendo la expectativa de vida de 1 a 3 meses sin la administración de tratamiento, 6 meses más si se realiza tratamiento radioterápico exclusivo y hasta 12 meses en el supuesto de cirugía más radioterapia.

  La frecuencia de aparición es del 10 % (de las cuales el 30%, la localización será única).

  Las metástasis únicas cerebrales merecen especial consideración, la decisión de elegir entre cirugía, radiocirugía y radioterapia externa se toma en función del tamaño de la lesión y de la localización de la misma. La radiocirugía es la técnica de elección en las lesiones localizadas en la zona central cerebral, en pacientes con buen estado general, con menos de 3-4 metástasis menores de 35 mm.

  En el caso de metástasis múltiples el tratamiento de elección es la radioterapia externa. Es necesario mantener el tratamiento con esteroides ya que puede producirse aumento del edema cerebral durante la irradiación.

- **Síndrome de Vena Cava Superior.**

  Aunque no sea una de las patologías más frecuentes en las neoplasias de mama, su gravedad y urgencia nos obliga a dedicarle un apartado en este capítulo. Los síntomas de disnea, congestión facial, tos, edema en extremidades superiores, disfagia, acompañados de los signos característicos de ingurgitación yugular, edema facial y circulación colateral torácica nos obligan a pensar en el diagnóstico.

  El tratamiento debe incluir además de corticoterapia, la valoración de colocación de prótesis autoexpandibles.

  El volumen irradiado debe incluir la masa mediastínica que produce la obstrucción, con un amplio margen y, si es posible, todo el volumen tumoral. La irradiación se debe comenzar con fracciones de dosis altas los primeros días (300 ó 400 cGy) continuando, según la situación clínica del paciente, con fraccionamientos altos en corto tiempo o seguir con fraccionamiento convencional (200 cGy) hasta alcanzar una dosis de 4000-5000 cGy. La dosis total se determinará en función del estado general del paciente, la respuesta obtenida en las primeras sesiones de tratamiento y el pronóstico en función de estado de la enfermedad. La respuesta clínica al tratamiento con radioterapia se observa en pocos días y en una alta proporción de pacientes (70%).

Bibliografía.

1. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "El Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. Clin Transl Oncol 2006;8(7):508-18.
2. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 2008;100:1179-83.
3. Beslija S, Bonneterre J, Burstein H, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2007;18:215–25.
4. Martínez de Dueñas E, Lluch A, Guerrero A, et al. Prospective evaluation of the conversion rate of Her2, ER, and PR between primary tumors and corresponding metastases. GEICAM/2009-03. CONVERTHER study.
5. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozol (Femara) vs. tamoxifen as first-line therapy of menopausal women with advanced breast cancer: results phase III study of the International Letrozol Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001;21:2101-9.
6. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, et al. Agonist Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing (LHRH)agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. Clin Oncol 2001;19:343-53.
7. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588–92.
8. Tomova A, Brodowicz T, Tzekova V, et al. Concomitant docetaxel plus gemcitabine versus sequential docetaxel followed by gemcitabine. J Clin Oncol 2008;26:(Abstr 1106).
9. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 non over expressers: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008;26:1642–9.
10. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7794–803.
11. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812–23.
12. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol 2008;26:3950–7.
13. Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): results of a European phase III study. J Clin Oncol 2005;23:581.
14. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribuline monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. Lancet 2011;377:914-23.
15. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 2007;25:5210-7.
16. Gennari A, Conte P, Nanni O, et al. Multicenter randomized trial of paclitaxel maintenance chemotherapy (CT) versus control in metastatic breast cancer(MBC) patients achieving a response or stable disease to first-line CT including anthracyclines and paclitaxel: final results from the Italian MANTA study. J Clin Oncol 2005;23:522.
17. Muss HB, Case LD, Richards F II, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. N Engl J Med 1991;325:1342–8.
18. Gennari A, Sormani M, Bruzzi P, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2008;26:(Abstr 1067).
19. Smith I, Pierga JY, Bigauzoli L, et al. Final overall survival results and effect of prolonged (> 1 year) first-line bevacizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHEA trial. Breast Cancer Res Treat. 2011;130:133-43.
20. Brusfsky AM, Mayer M, et al. Central nervous system. Metastases in Patients With her2- positive. Metastatic Breast cancer. Clin cancer Res 2011;17(14):4834-43
21. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2786–92
22. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008;112:533–43.
23. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozol versus anastrozol alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer; results from the randomized phase III TanDEM study. J Clin Oncol. 2009;27:5529-37.
24. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, et al. Lapatinib plus letrozol as first line therapy form HER-2+ hormone receptor positive metastatic breast cancer. Oncologist 2010;15:122-9.

Capítulo 42

Fertilidad y Cáncer de Mama.

R. Fábregas Xauradó, V. Coroleu Lletget, M.A. Checa Vizcaíno.

Este último siglo se ha caracterizado por una revolución sociológica de la mujer, que ha dejado atrás las ataduras de la procreación para conquistar el mundo laboral. Esto ha provocado un cambio en las pautas habituales de reproducción que sin duda impactan en la aparición de la enfermedad o en el planteamiento de los tratamientos.

La primera consecuencia de éste cambio sociológico es el retraso en la edad de la maternidad. Actualmente en España el primer embarazo ocurre como media a los 29,2 años (INE 2009), mientras que a principios del siglo XX ésta edad era alrededor de los 19 años. Por otra parte, la maternidad retrasada se acompaña de un incremento lógico en los tratamientos de anticoncepción y de esterilidad, que de alguna manera también podrían impactar en la salud femenina.

También el progreso del siglo actual nos ha proporcionado un bienestar sanitario lo que ha incrementado la esperanza de vida (87 años en la mujer occidental) y la mejora de los tratamientos de enfermedades graves como el cáncer de mama. En consecuencia, las mujeres que padecen esta enfermedad sobreviven mucho más y con una calidad mucho mejor.

Se produce una situación compleja. El retraso en la gestación puede provocar que mujeres que no han satisfecho su capacidad reproductiva, puedan sufrir un cáncer de mama que les provoque un retraso o impedimento en su proyecto de maternidad. La elevada supervivencia de éstas pacientes permite plantear esta posibilidad, aunque se plantean problemas debido a la esterilidad provocada por la terapia oncológica.

Anticoncepción.

La anticoncepción hormonal apareció en la década de los 60 y su aplicación se ha instaurado con facilidad debido a las ventajas sociológicas que comporta en a la mujer de hoy en día. Aunque el concepto básico de anovulación provocada no ha variado, si que se han modificado las dosis, las propiedades farmacológicas y las formas de aplicación. Los estudios de seguimiento y de efectos a largo plazo se han realizado con los fármacos de primera generación y están en seguimiento los preparados más modernos de dosis más bajas.

Se ha comprobado un discreto incremento en el riesgo de cáncer de mama en las usuarias (RR=1,24 CI: 1,15-1,33), aunque limitando la edad de riesgo principalmente a las que inician la terapia antes de los 20 años y por tiempo prolongado. Se ha observado también, que a los diez años de abandonar los anticonceptivos el riesgo se iguala a las no usuarias. Este riesgo es débil y no contraindica su prescripción, pero debe ser tenido en cuenta[1,2].

En mujeres con riesgo familiar por mutación del BRCA, se observa un débil incremento en las BRCA 1 (RR= 1,33 (1,11-1,60)), mientras que no se ha demostrado este riesgo en las BRCA 2[3].

En mujeres que han sufrido un cáncer de mama la OMS contraindica el uso de anticoncepción hormonal, por lo que en éstos casos es preferible la utilización de DIU[1,4,5,6].

Tratamiento de la esterilidad.

Dos factores de riesgo para la aparición de cáncer de mama son el retraso en la primera gestación y la nuliparidad o la baja paridad. Ambos están relacionados con la esterilidad y por lo tanto son un sesgo en los estudios que intentan asociar los tratamientos de la misma con el cáncer de mama. Por otra parte no existen estudios prospectivos y aleatorios que relacionen los tratamientos de esterilidad con el cáncer de mama[1,7].

Los estudios que comparan la aparición de cáncer de mama en la población general y en las pacientes sometidas a tratamientos de fertilidad no muestran diferencias significativas en la incidencia, si se tienen en cuenta los parámetros de nuliparidad, edad de inicio de la primera gestación y edad de aparición del cáncer.

Hasta hoy los estudios realizados comparando grupos de pacientes estériles que han realizado tratamiento y que no han realizado tratamientos de fertilidad, no demuestran un incremento significativo de cáncer de mama.

Por lo tanto no parece existir un factor adverso de los tratamientos de fertilidad en la aparición del cáncer de mama[7-12].

Gestación tras un cáncer de mama.

Estudios de seguimiento en pacientes que han sobrevivido a un cáncer de mama han demostrado que no hay un empeoramiento del pronóstico de éstas pacientes.

Por el contrario en varios de ellos se demuestra una mejora en la supervivencia, aunque éste efecto podría deberse a que son casos seleccionados y de mejor pronóstico ya que no han tenido recaídas precoces.

Los embarazos suelen tener un mayor riesgo de aborto, de prematuridad o de bajo peso al nacimiento así como una mayor frecuencia de hemorragias uterinas posnatales. Sin embargo la frecuencia de estas complicaciones no es muy elevada y la gestación puede autorizarse bajo un control obstétrico adecuado[13,14].

Se recomienda, de todas formas, concluir las terapéuticas indicados para el tratamiento de la neoplasia y esperar un tiempo prudencial. En éste punto los autores no están de acuerdo si deben ser muchos o pocos años.

Tampoco hay contraindicación para una eventual lactancia tanto por la mama sana como por la enferma en casos de tratamiento conservador.

Antes de autorizar la gestación se recomienda un control del estado general y un estudio de imagen de las mamas. Durante la gestación se realizarán controles físicos mamarios y ocasionalmente ecografía en el caso de descubrir anomalías.

Preservación de la fertilidad.

Cuando una mujer es sometida a quimioterapia y/o hormonoterapia por un cáncer de mama, su fertilidad queda comprometida dado que se produce una toxicidad gonadal más o menos permanente en relación a la capacidad genésica de la paciente.

A mujeres jóvenes que desean la maternidad se les puede plantear varias maniobras destinadas a la preservación de su fertilidad[15,16].

- **Análogos GnRH concomitantes a la quimioterapia:**
  Algunos estudios parecen demostrar cierta protección de los ovarios si se aplica ésta maniobra preventiva. Su acción radica en que impide que los folículos entren en diferenciación y además disminuye la vascularización ovárica. En estos trabajos se observa una rápida recuperación funcional ovárica tras la finalización de la quimioterapia[15]. Los resultados de utilización de esta técnica son contradictorios y solo han evaluado la restauración de las menstruaciones o el fallo ovárico precoz; no existen datos que evidencien que la utilización de estos fármacos preserva totalmente la capacidad fértil de la paciente.

- **Criopreservación de embriones:**
  Consiste en la obtención de ovocitos de la paciente mediante punción ecodirigida de folículos tras una estimulación ovárica. Esta estimulación suele requerir entre 2 y 6 semanas. Los ovocitos son fecundados in vitro por espermatozoides y congelados en la fase de blástula.

  Requiere que la paciente tenga pareja o acepte un semen de donante y que no exista contraindicación para la estimulación ovárica.

- **Criopreservación de ovocitos:**
  El método más efectivo para congelar ovocitos es la denominada vitrificación. Esta consiste en la congelación ultrarápida de los ovocitos obtenidos por punción ecográfica. De ésta manera se minimiza el daño celular al evitar la formación de cristales.

  La tasa de embarazo por ovocito vitrificado es actualmente sensiblemente menor a la del embrión congelado. Oscila alrededor del 6%. La ventaja de ésta técnica frente a la congelación embrionaria es que no se requiere una pareja. También se necesita realizar una estimulación ovárica.

- **Criopreservación de tejido ovárico:**
  Consiste en la extracción de fragmentos del corteza ovárica. Se requiere el acceso a cavidad abdominal ya sea con laparoscopia o bien por laparotomía. Se recomienda realizar un estudio histológico pre y postcongelación para descartar la presencia de células neoplásicas.

  Posteriormente, ante el deseo gestacional, se realiza un trasplante ortotópico en el abdomen o heterotópico (subcutáneo).

  Este método no retrasa demasiado el inicio de tratamiento oncológico ni requiere estimulación ovárica. Sin embargo la tasa de embarazos es menor y se produce una pérdida del 50% de los folículos primordiales en el momento del trasplante.

- Algunas consideraciones acerca de las técnicas de preservación de la fertilidad en la paciente con Cáncer de Mama:
  La estimulación ovárica controlada es necesaria para realizar la criopreservación de ovocitos y de embriones. Debido a la hormonodependencia que la mayoría de los casos presenta el cáncer de mama, en estas pacientes se deben realizar protocolos especiales de estimulación ovárica, que minimizan las posibles elevaciones de estradiol que

se producen durante los procesos de reproducción asistida. Para ello se incluyen, en los protocolos de estimulación, fármacos dirigidos a la disminución de estos niveles[17].

La utilización de los inhibidores de la aromatasa (IA) reducen los niveles plasmáticos de estradiol si se aplican durante toda la estimulación ovárica hasta el día de administración de la HCG. La reintroducción de estos fármacos justo después de la recuperación ovocitaria permite reducir el estradiol a niveles infrafisiológicos[18].

Los protocolos que utilizan antagonistas de la GnRh comparados con los protocolos que utilizan agonistas de la GnRh también han demostrado la disminución de los niveles estradiol, obteniéndose la misma tasa de recién nacidos vivos[19].

La utilización de análogos de la GnRh para la maduración ovocitaria previa a la recuperación, elimina la aparición del Síndrome de Hiperestimulación ovárica, y reduce los niveles de estradiol si lo comparamos con la utilización de HCG[20].

Debido al comportamiento biológico de la enfermedad, disponemos de tiempo suficiente para plantearnos cualquier tipo de técnica de preservación de la fertilidad, sin comprometer la supervivencia de la paciente. El retraso de inicio de la quimioterapia, siempre que sea inferior a las 12 semanas post cirugía, parece no comprometer ni la recurrencia ni la supervivencia de la enfermedad[21]. Las unidades que realizan preservación de la fertilidad son capaces de reducir estos tiempos. El espacio que transcurre desde el diagnostico de la enfermedad por el medico, hasta la vitrificación de los óvulos es de 36 días de media y desde que mujer es visitada por el ginecólogo que preserva la fertilidad hasta la recuperación ovocitaria es tan solo de 16 días. Es muy importante que se remitan precozmente estas pacientes a unidades especializadas para ser atendidas por expertos en preservación de la fertilidad[17].

Actitud ante la fertilidad.

La misión de todo médico que trate pacientes con cáncer de mama en edad fértil, debería ser la de informar sobre los efectos potenciales de los tratamientos oncológicos sobre su fertilidad y la posibilidad de una gestación posterior al tratamiento de su enfermedad. Sin duda deberá valorarse el riesgo propio de la enfermedad y su pronóstico.

Es recomendable, antes de iniciar cualquier tratamiento, realizar un estudio básico de función ovárica solicitando una analítica (FSH, LH, Inhibina B, estradiol) y realizando una ecografía ginecológica. Estas pacientes deberán ser remitidas a unidades de reproducción con capacidad para la preservación de fertilidad y con carácter de urgencia.

Solamente el conocimiento por los médicos senólogos de la existencia de éstas técnicas de preservación de la fertilidad, puede permitir a la mujer afecta de un cáncer de mama, una atención rápida que permita completar su deseo gestacional y mejorar su calidad de vida.

Bibliografía.

1. Giménez MJ, Cusido M, Fábregas R. Consenso cáncer de mama y fertilidad. Rev Senologia Patol Mam 2009;22:137-43.
2. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002;346:2025-32.
3. Grabrick DA, Hartmann LC, Cerhan JA, et al. Risk of Breast Cancer With Oral Contraceptive Use in Women With a Family History of Breast Cancer. JAMA 2000;284:1791-8.
4. Kubba AA. Breast cancer and the pill. J R. Soc Med 2003;96:280-3.
5. Reid RL. Hormonal Contraception and Breast Cancer: Keeping Perspective. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:207-9.
6. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. Fertil Sterilt 1999;71:853-9.
7. Ricci E, Parazzini F, Negri E, et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer. Human Reproduction 1999;14:1653-5.
8. Venn A, Watson L, Bruinsma F, et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. Lancet 1999;354:1586-90.
9. Klip H, Burger CW, Kenemans P, et al. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. Cancer Causes & Control 2000;11:319-44.
10. Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F, and the E3N group. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. Hum Reprod 2004;19:2216-21.
11. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro Fertilitation and breast cancer risk: A review. Int J Fertil 2005;50:259-266.
12. Jensen A, Sharif H, Svare E. Risk of Breast Cancer After Exposure to Fertility Drugs: Results from a Large Danish Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:1400-7.
13. Gemignani ML, Petrek JA. Pregnancy After Breast Cancer. Cancer Control 1999;6(3):272-6.
14. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". Am J Obstet Gynecol 1994;170(3):818-23.
15. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. Cancer 2006;106:514-23.
16. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. Breast Cancer Research 2008;10:1-11.
17. Checa MA, Robles R, Sastre M, et al. The effects of letrozole on controlled ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. Reproductive Biomedicine Online 2012 in press.
18. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):3885-90.
19. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted Reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2011;11(5):CD001750.
20. Bodri D, Guillén JJ, Trullenque M, et al. Early ovarian Hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing-hormone agonist triggering in high-risk oocyte donor cycles: a prospective, luteal-phase follow-up study. Fertil Steril. 2010;93(7):2418-20.
21. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2006;24(30):4888-94.

Capítulo 43

Carcinoma Inflamatorio.

M. Prats de Puig, J. Mª Tello Jaria.

El carcinoma inflamatorio se clasifica en el TNM como una entidad separada (T4d) desde 1986 y se define como una entidad clínico-patológica caracterizada por eritema difuso de la mama –afectando 1/3 o más de su piel-, frecuentemente sin masa palpable subyacente[1,2]. Es la forma más grave del cáncer de mama y tal vez por sus características biológicas pueda pensarse en una enfermedad diferente. Es fundamental conocer y sospecharlo para evitar retrasos diagnósticos con consecuencias no sólo médicas y éticas, sino médico-legales.

Aunque la presencia histológica de invasión de los linfáticos dérmicos por carcinoma invasivo corrobora el diagnóstico de carcinoma inflamatorio, este requisito no es imprescindible. La invasión linfática dérmica, en ausencia de los típicos signos clínicos de mastitis carcinomatosa no es suficiente para establecer un diagnóstico de carcinoma inflamatorio[1,2].

En 1816 Bell ya reconoció el valor pronóstico de los signos inflamatorios "cuando hay color púrpura y dolor alrededor del tumor es muy mal inicio...". En 1889 Bryant demostró la presencia de émbolos de células neoplásicas en los linfáticos dérmicos. A esta forma se le había denominado carcinoma mastoides, mastitis carcinomatosa (Klotz 1869), carcinoma agudo (Leitch 1909). En 1924 Lee-Tannenbaum acuñan el término carcinoma inflamatorio, que perdura hasta la actualidad.

Epidemiología.

Su frecuencia se estima entre el 1 y el 5% aunque en el Norte de África la incidencia es bastante más alta: por ejemplo en Túnez se ha descrito hasta un 55%, aunque actualmente, con un aumento de la calidad de vida, mejores criterios diagnósticos y medios de detección precoz ha bajado la incidencia hasta el 10%[3].

Desde las primeras descripciones se demostró una evolución notablemente agresiva, con un pronóstico ominoso utilizando cirugía y/o radioterapia, con una supervivencia media de menos de 15 meses y tasas de recaída local superiores al 50%. Tras el advenimiento de la quimioterapia la supervivencia a los 5 años era menor al 5%, estas cifras han mejorado

notablemente mediante el enfoque y tratamiento multidisciplinarios de esta entidad, y especialmente el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento precoces, hasta llegar a casi un 40% de supervivencia a los 5 años en la actualidad[4]. La media de edad al diagnóstico tiende a ser menor que la de las mujeres diagnosticadas con carcinoma de mama localmente avanzado.

Se ha descrito que un IMC (índice de masa corporal) alto puede ser un factor de riesgo[4].

Biología tumoral.

El aspecto biológico es de gran interés para establecer el diagnóstico diferencial con procesos semejantes. Se caracteriza por el tiempo de duplicación celular muy corto con gran dispersión y falta de cohesión celular, no existiendo en los casos más puros auténtica formación tumoral. Debe establecerse en primer lugar la diferenciación con el carcinoma localmente avanzado: un tumor que incluso puede ser de crecimiento lento con poca capacidad de metastatización que le permite un crecimiento local hasta la infiltración e invasión cutáneas. En algunas series poco rigurosas con los criterios de selección pueden estar incluidas algunas de estas formas.

Desde un punto de vista molecular suelen ser tumores que tienen una mutación de la p53, sobre-expresión y o amplificación del HER2, sobre-expresión de E-Cadherina, sobre-expresión de RhoC GPTasa, sobre-expresión de factores pro-angiogénicos, no suelen expresar receptores de estrógenos y progesterona y tampoco el gen LIBC[4,5,6].

Los receptores hormonales pueden ser positivos alrededor del 35%. Actualmente se ha demostrado que aunque no expresen receptores estrogénicos existe activación de la vía estrogénica (expresión de GPR30) en casi un 50%, sugiriendo un posible papel importante del tratamiento anti-hormonal en este subgrupo de mujeres[7]. En las que presentan positividad para el HER2, se pueden beneficiar de añadir Trastuzumab al tratamiento sistémico[8]. El pronóstico de la enfermedad depende fundamentalmente de la presencia o no de metástasis al inicio (peor) y de la positividad a receptores estrogénicos (mejor)[4,5]. La respuesta patológica completa tras neoadyuvancia no mejora la supervivencia, aunque sí el período de supervivencia libre de enfermedad[5].

Se postula que el carcinoma inflamatorio de mama tiene un perfil genético determinado, compartiendo fenotipo con formas agresivas del carcinoma de mama convencional (carcinomas que tienen baja supervivencia libre de enfermedad)[9,10]. Esto abre nuevas puertas a la investigación[11].

Diagnóstico.

En cuanto a los **síntomas** sorprende que el inicio a los mismos se remonta a 1'5-2'5 meses y en algunos casos existe solamente dolor. En cuanto a los signos es de destacar el enrojecimiento que se describe como azulado o amoratado, erisipeloide pero sin reborde, con edema y piel de naranja y sin tumoración. En el 91% de los casos se encontraron ganglios positivos, en el 13% ganglios supraclaviculares. En cuanto a la bilateralidad existe un 2% de casos sincrónicos y un 28% de metacrónicos.

En la **mamografía** aparecen engrosamiento de la piel, incremento difuso de la densidad glandular, con engrosamiento trabecular y estromal y un patrón linfangítico. La mamografía digital permite una mejor identificación de las anomalías cutáneas. El tumor muchas veces no es visible en los casos típicos, y a veces se aprecian microcalcificaciones[4,12,13].

Por **ecografía** los hallazgos son parecidos, predominando el edema y engrosamiento cutáneo y con aumentos difusos de la refringencia glandular. En ocasiones es posible identificar alguna masa tumoral concreta y es muy eficiente para evaluar la axila, identificando adenopatías y permitiendo su estudio percutáneo con más eficacia que otras técnicas[4,12,13].

La **resonancia magnética** de mama muestra también edema, engrosamiento cutáneo, distorsiones arquitecturales, realce tumoral con curva de lavado y adenopatías. A veces se objetiva retracción de pezón, y pueden identificarse adenopatías en la cadena mamaria interna. No parece tener gran eficacia en la predicción de respuesta al tratamiento neoadyuvante en este contexto[4,12,13].

Aún y así parece que la resonancia es la técnica más eficaz para detectar lesiones en el parénquima mamario, incluso superior al rendimiento de la **PET/TAC**, aunque esta última es muy útil para el estudio de extensión y la detección de metástasis. Este último punto es importante, pues al menos un 20% de las pacientes ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico[4,12,13].

La **termografía** cuando es positiva permite objetivar el componente inflamatorio lo que es útil para monitorizar la respuesta a los tratamientos e incluso- como se ha publicado- elegir el momento adecuado para la aplicación de los mismos.

Es importante reseñar que muchos de los hallazgos por imagen son superponibles a los que se encuentran en una mastitis, siendo difícil el diagnóstico basado únicamente en la imagen.

En cuanto al **diagnóstico diferencial**, puede plantear problemas con la mastitis aguda puerperal y los casos más difíciles de diferenciar son las comedomastitis en la ectasia ductal de la mujer perimenopáusica. El diagnóstico de seguridad debe obtenerse mediante la obtención de muestras histológicas, bien sea por punción con aguja fina o gruesa, bien con una biopsia incisional o "punch" de piel. La punción o biopsia glanglionar no permite un diagnóstico de seguridad ya que las adenopatías no participan del componente inflamatorio.

Desde el punto de vista de la anatomía patológica, no existe una forma típica, y si bien se había hablado de tumores más indiferenciados se han descrito prácticamente todos los tipos histológicos.

Tratamiento.

A partir de Haagensen y vistos los resultados obtenidos, se establece categóricamente la inoperabilidad de inicio, pues la intervención se acompaña de un elevadísimo porcentaje de recidiva local y nula supervivencia.

La radioterapia sola tampoco mejora los resultados.

La evidencia de que la problemática principal radica en la fácil generalización del proceso hace que hoy día se inicie el tratamiento por una **quimioterapia** que a la vez disminuye el carácter inflamatorio local y la posibilidad de metástasis generales. Se considera estándar en el tratamiento neoadyuvante del carcinoma inflamatorio de mama la administración de antraciclinas y taxanos. La evaluación de la respuesta es importante, dado que de ello dependerá la supervivencia libre de enfermedad, desempeñando un papel pronóstico similar al observado entre las mujeres que no presentan carcinoma inflamatorio.

La incorporación del trastuzumab (acticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la proteína HER2) no sólo se ha traducido en una mejora significativa de la supervivencia, también ha demostrado aumentar las tasas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con HER2 positivo, cuando se incorpora antes de la cirugía.

La eficacia del lapatinib (inhibidor reversible de la tirosina cinasa de HER1 y HER2) está siendo investigada y es posible que mejore los resultados actuales.

Tras la administración de la quimioterapia preoperatoria, el tratamiento se dirige al control local de la enfermedad. La **cirugía** estándar es la mastectomía radical modificada de la mama afecta, intentando obtener unos colgajos de piel generosos sin que se comprometa el cierre primario. En un 60% de los casos el examen físico y las técnicas de imagen subestiman la verdadera magnitud de la enfermedad residual, lo que confirma la eficacia de la mastectomía como procedimiento quirúrgico, con un impacto positivo demostrado en las tasas de recaída local y a distancia. Los datos sobre biopsia de ganglio centinela en este contexto hacen desaconsejar firmemente su uso por una tasa inaceptablemente alta de imprecisión en este grupo de pacientes[14,15].

La evidencia actual es que añadir **radioterapia** mejora el control local y a distancia, aunque dada la particular biología de esta entidad, con una replicación celular muy rápida, se tiende a regímenes hiperfraccionados acelerados (incluso aplicación dosis-densa dos veces al día). Se aplica sobre la pared torácica y cadenas axilar, supra-clavicular, infra-clavicular y mamaria, llegando a los 66Gy[16].

En una reunión de consenso de expertos se elaboró una lista de recomendaciones que reproducimos por su utilidad práctica (ver Tabla 43.I) (Véase pág. 184).

Con estos tratamientos combinados y secuenciales se ha obtenido una constante mejora en los resultados, pero la gravedad del proceso justifica continuos ensayos de nuevos protocolos y se ha justificado por ejemplo la quimioterapia intraarterial, la adición de inmunoterapia, etc... Últimamente parece promisorio el uso del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EFGR) como diana, igual que los tratamientos anti-angiogénicos[8,11]. La supervivencia media global ha mejorado considerablemente desde aproximadamente 15 meses a 40 meses. Un 28% de las mujeres con carcinoma inflamatorio de mama están vivas y libres de enfermedad a los 15 años[14].

Es vital tener claro el concepto de carcinoma inflamatorio para un diagnóstico inicial correcto, que permita enfocar su tratamiento de una forma multidisciplinar, combinada y secuencial.

▸ Criterios diagnósticos mínimos:
▪ Eritema mamario de inicio rápido, en al menos 1/3 del seno. ▪ Y Edema y/o piel de naranja. ▪ Y/o aumento de temperatura del seno con o sin masa palpable subyacente. ▪ Duración de los síntomas inferior a 6 meses. ▪ Confirmación AP de carcinoma invasivo.
▸ Criterios anatomopatológicos:
▪ Biopsia con aguja gruesa para confirmar carcinoma. ▪ Altamente recomendable realizar una biopsia cutánea (al menos 2 "punch") en toda paciente que cumpla criterios clínicos. ▪ Realizar determinación de HER2 y receptores hormonales en todos los casos.
▸ Diagnóstico por la imagen y estadificación:
▪ Mamografía diagnóstica y ecografía mamaria, axilar y de ganglios regionales a todas las mujeres con sospecha de CI. ▪ La RM no se recomienda de rutina. El panel recomienda su uso en casos en que no se detecten lesiones parenquimatosas mediante ecografía y mamografía. ▪ Todas las mujeres con CI deben estadificarse con TC y gammagrafía ósea. ▪ La evidencia sobre la utilidad del PET/TC no es suficiente para recomendar su uso rutinario en la estadificación del las mujeres con CI.
▸ Manejo:
▪ Se recomienda un tratamiento multidisciplinario. ▪ Se debe ofrecer quimioterapia primaria basada en antracicilinas y taxanos a todas las mujeres con CI. Se usará tratamiento anti-HER2 en las mujeres con enfermedad HER2 positiva. La monitorización de la respuesta al tratamiento primario debe combinar la exploración física con los medios de imagen. ▪ La única cirugía que se puede ofrecer a estas mujeres tras el tratamiento neoadyuvante es la mastectomía radical modificada. ▪ La reconstrucción mamaria es una opción que puede recomendarse a las mujeres con CI que han recibido cirugía radical. De todos modos se desaconseja la reconstrucción inmediata. ▪ La radioterapia post-operatoria se recomienda, con una dosis acumulada a ser escalada hasta 66Gy en el subgrupo de mujeres de menos de 45 años, con márgenes quirúrgicos cercanos o afectados, más de cuatro ganglios afectos tras quimioterapia primaria, o que han demostrado una pobre respuesta al tratamiento sistémico primario.
TC: tomografía computerizada; CI: carcinoma inflamatorio; RM: resonancia magnética de mama; PET: tomografía por emisión de positrones.
Darwood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011;22(3):515-23.

Tabla 43.I. Recomendaciones del panel de expertos.

El futuro de esta patología dependerá de una comprensión más profunda de la enfermedad a nivel molecular. Los datos disponibles hasta ahora indican que los subtipos moleculares definidos dentro de los tumores no inflamatorios también existen en los inflamatorios. Las investigaciones futuras deberán centrarse en la definición del valor pronóstico y predictivo de estos subtipos, así como la identificación de posibles dianas terapéuticas.

Bibliografía.

1. VICC TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. LH Sobin, MK Gospodarowicz and Ch Wittekind Wiley-Blackwell. 2010. ISBN 144458960.
2. Edge, Stephen B et al AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed, Springer New York, 2010.
3. Boussen H, Bouzaiene H, Hassouna JB, et al. Inflammatory breast cancer in Tunisia: epidemiological and clinical trends. Cancer. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2730-5.
4. Dawood S. Biology and management of inflammatory breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2010 Feb;10(2):209-20.
5. Sutherland S, Ashley S, et al. Inflammatory breast cancer. The Royal Marsden Hospital experience: a review of 155 patients treated from 1990 to 2007. Cancer. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2815-20.
6. Darwood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011;22(3):515-23.
7. Arias-Pulido H, Royce M, et. al. GPR30 and estrogen receptor expression: new insights into hormone dependence of inflammatory breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;123(1):51-8.
8. Yamauchi H, Ueno NT. Targeted therapy in inflammatory breast cancer. Cancer. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2758-9.
9. Bièche, I, Lerebours F, Tozlu, et al. Molecular Profiling of Inflammatory Breast Cancer: Identification of a Poor-Prognosis Gene Expression Signature. Clin Cancer Res. 2004 Oct 10:6789-95.
10. Van Laere S, Beissbarth T, Van der Auwera I, et al. Realpse-Free Survival in Breast Cancer Patients Is Associated with a Gene Expression Signature Characteristic for Imflammatory Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2008 Nov;14(22):7452-60.
11. Overmoyer BA. Inflammatory breast cancer: novel preoperative therapies. Clin Breast Cancer. 2010 Feb;10(1):27-32.
12. Le-Petross CH, Bidaut L, et al. Evolving role of imaging modalities in inflammatory breast cancer. Semin Oncol. 2008 Feb;35(1):51-63. Review.
13. Yang WT, Le-Petross HT, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. Breast Cancer Res Treat. 2008 Jun;109(3):417-26. Epub 2007 Jul 26. Review.
14. Dawood S, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer: what progress have we made? Oncology (Williston Park, N.Y.) 2011;25(3):264-70,273.
15. Stearns V, Ewing CA, Slack r, et al. Sentinel Lymphadenopaty after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. Ann Surg Oncol. 2002;9:235-42
16. Scotti V, Desideri I, Meattini I, et al. (2012). Management of inflammatory breast cancer: Focus on radiotherapy with an evidence-based approach. Cancer treatment reviews, 1-6. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.ctrv.2012.04.001.

Capítulo 44

Medicina Personalizada Genómica en Cáncer de Mama: Farmacogenética de la Terapia Hormonal.

D. Páez López-Bravo, M. Baiget Bastús, J. Sabater-Tobella.

El cáncer de mama es la principal causa de cáncer en los países occidentales y supone un importante problema de salud en cuanto a la morbilidad y mortalidad que provoca. Alrededor de 1.29 millones de mujeres fueron diagnosticadas y unas 400.000 fallecieron como consecuencia de esta enfermedad en el año 2008[1].

La supervivencia libre de recaída mediana a los 5 años es de aproximadamente un 60%, pero varía de forma significativa entre los tumores con peor pronóstico y aquellos menos agresivos[2]. A pesar de los buenos resultados de las terapias convencionales en estadios iniciales, estos tratamientos todavía se utilizan con fines paliativos en el contexto de enfermedad metastásica y pueden asociarse con efectos adversos severos.

En los últimos años el mayor conocimiento molecular de estos tumores ha permitido identificar una serie de dianas terapéuticas que pueden ser inhibidas por fármacos biológicos, que incluyen los agentes anti-HER2 como el trastuzumab y el lapatinib y agentes anti-VEGF como el bevacizumab. Sin embargo la gran heterogeneicidad entre las pacientes con las mismas características clínicas y patológicas han limitado hasta la fecha el tratamiento personalizado de estos tumores. Se han desarrollado diferentes estrategias con el objetivo de identificar subpoblaciones homogéneas de pacientes en base a diferentes factores pronósticos. De forma habitual en los estadios iniciales se utilizan una serie de características clínicas y patológicas como por ejemplo el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, los receptores hormonales, el grado histológico y la expresión del HER2. Este último marcador supone el paradigma para la identificación de aquellos pacientes que no se beneficiarían de fármacos como el trastuzumab o el lapatinib, si bien, no nos permite predecir en qué pacientes con expresión del HER2 son útiles, ya que sólo un 25-30% de estas mujeres responderán a estos tratamientos[3].

El desarrollo de la tecnológica genómica permite añadir una fuente de información relevante que ayudará a la toma de decisiones en cuanto a la terapéutica del cáncer de mama[4]. La dimensión y complejidad de los datos generados supone una oportunidad para diferenciar distintos fenotipos tumorales que no se consiguen con los métodos tradicionales[5]. Sin embargo, a pesar de que hoy en día podemos clasificar a los tumores de mama en diferentes categorías pronósticas, no se han realizado grandes mejoras en cuanto a un mejor tratamiento personalizado[6].

La mayoría de los agentes citotóxicos presentan un estrecho índice terapéutico y los pacientes pueden reaccionar de forma distinta a la administración de la misma dosis de un fármaco, calculada mediante la superficie corporal, en términos de eficacia y toxicidad. Por tanto, la identificación de variaciones en la secuencia del ADN que afecten a la toxicidad y a la respuesta a los medicamentos es un área de investigación de máximo interés. La mayoría de estas variaciones, presentes en un porcentaje significativo de la población (>1%), son conocidas como polimorfismos. El polimorfismo más simple y frecuente consiste en la sustitución de un nucleótido por otro en la secuencia del ADN (single nucleotide polymorphism; SNP). Se ha descrito como algunos de estos SNPs se asocian con cambios sustanciales en el metabolismo de los fármacos. Los estudios farmacogenéticos pretenden averiguar el papel de variaciones genéticas heredadas en relación al metabolismo, transporte, distribución y mecanismo de acción de los medicamentos. El objetivo final será poder detectar aquellos polimorfismos que resulten en una variación de las enzimas metabolizadoras, receptores celulares y proteínas diana implicadas en el efecto farmacológico de los tratamientos utilizados, para una mejor optimización de los mismos en términos de eficacia y/o toxicidad.

A continuación se describen algunos de los polimorfismos de los agentes terapéuticos hormonales más frecuentemente utilizados en el tratamiento de cáncer de mama.

Polimorfismos del tamoxifeno y de los inhibidores de la aromatasa.

El tamoxifeno se emplea como tratamiento de tumores con receptores de estrógenos positivos tanto en estadios iniciales como en la enfermedad avanzada, así como en el carcinoma **in situ** y en la prevención

en mujeres de alto riesgo. Se transforma a través de la vía del citocromo P-450 a sus dos principales metabolitos (N-desmetil-tamoxifeno, por la acción de la CYP3A4/5; y 4-hidroxi-tamoxifeno por la CYP2D6). Ambos metabolitos son transformados en el endoxifeno (4-hydroxi-N-desmeti-tamoxifeno), que es unas 100 veces más potente que el tamoxifeno en cuanto a actividad antiestrogénica[7]. Posteriormente los metabolitos del tamoxifeno son inactivados vía conjugación por las sulfotransferasas (SULT1A1) o vía glucoronidación por las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs).

Muchas de las enzimas metabolizadoras del tamoxifeno son polimórficas, lo que permite explicar que variaciones genéticas influyan en su expresión y función. Se han descrito más de 80 variantes alélicas en el CYP2D6, muchas de las cuales se han asociado con un aumento, disminución o incluso ausencia de actividad enzimática, lo que resulta en diferentes fenotipos metabolizadores posibles: pobre, intermedio, extensivo ("normal") o ultrarápido. Entre un 5 y un 10% de la población caucásica son metabolizadores pobres, siendo el alelo más frecuente el CYP2D64 (70-90%)[8].

La mayoría de los estudios publicados que han analizado la relación entre los SNPs en CYP2D6 y el pronóstico en pacientes tratadas con tamoxifeno, concluyen que existe una asociación entre el genotipo de CYP2D6 metabolizador pobre y una peor supervivencia libre de enfermedad[9,10]. Sin embargo, en otros trabajos han reportado resultados contradictorios[11]. Debido a las limitaciones de estos estudios (análisis restrospectivo, número de pacientes relativamente pequeño, diferentes dosis y duración de tratamiento, número limitado de SNPs analizados, falta de información sobre la medicación concomitante) es necesario una validación prospectiva en ensayos clínicos que resuelvan el verdadero papel de CYP2D6 y el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno. Además, se ha reportado que el transportador de membrana ABCC2 (adenosine triphosphat-binding cassette (ABC) transporter C2), también conocido como proteína asociada a resistencia a multidrogas (MRP2) podría estar involucrado en el transporte del tamoxifeno y sus metabolitos. En un estudio reciente, se ha visto que la combinación de alelos de riesgo en los genes de CYP2D6 y ABCC2 permite clasificar a los pacientes con un mayor riesgo de recaída de las pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno adyuvante[12].

Una de las consideraciones más importantes a tener en cuenta a la hora de prescribir el tamoxifeno son las posibles interacciones con la medicación concomitante. En el caso de fármacos inhibidores de CYP2D6, como neurolépticos, antiarrítmicos, antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los estudios farmacogenéticos permiten establecer las posibles variaciones en términos de eficacia y/o toxicidad al tratamiento concomitante con tamoxifeno. Se ha reportado una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno en aquellos pacientes que recibían paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) junto a tamoxifeno[13]. Los resultados preliminares en un estudio reciente de adherencia a tamoxifeno en 1900 pacientes con cáncer de mama estadios I-III, no han demostrado una diferencia en cuanto a la supervivencia libre de evento (aparición de metástasis, recaída locorregional, segundo tumor de mama) en pacientes en tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de CYP2D6. Sin embargo, en el análisis retrospectivo de los datos no se consideraron posibles factores de confusión como los diferentes genotipos de CYP2D6[14].

Los inhibidores de la aromatasa (IA) también han demostrado ser eficaces tanto en enfermedad avanzada como en estadios iniciales de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Su diana farmacológica es un enzima perteneciente a la familia CYP450 y codificada por el CYP19A1. Se han identificado 88 polimorfismos en CYP191 que resultan en 44 haplotipos diferentes que podrían alterar la actividad de la aromatasa y por tanto disminuir la eficacia de los IA. Las grandes diferencias inter-étnicas entre los polimorfismos descritos no han permitido establecer ninguna conclusión en relación a la administración de IA en función del genotipo de CYP191[15].

De lo anteriormente expuesto podemos concluir que los estudios farmacogenéticos y su aplicación clínica permitirán mejorar las estrategias específicas de tratamiento en el cáncer de mama hormonodependiente. Sin embargo, la mayoría de la información que disponemos hoy en día está basada en el análisis retrospectivo en diferentes estudios y necesitará ser validada en ensayos clínicos prospectivos. Hasta la fecha, los principales resultados derivados de los estudios farmacogenéticos en cáncer de mama han sido, en primer lugar, la capacidad de identificar

SNPs relacionados con la tolerancia y actividad del tratamiento y en segundo lugar, se ha podido constatar la relevancia de la diversidad étnica en la frecuencia de SNPs en diferentes poblaciones.

En los próximos años, los estudios farmacogenéticos junto con una correcta caracterización molecular de cada tipo de tumor permitirá realizar importantes avances en cuanto al tratamiento cada vez más personalizado.

Bibliografía.

1. IARC. World Cancer Report. Geneva: World Healt Organization; 2008.
2. Gasparini G, Longo R, Torino F, et al. Therapy of breast cancer with molecular targeting agents. Ann Oncol 2005;16(Suppl 4):iv 28-36.
3. Ross JS, Slodwoska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 receptor therapy and personalized medicine. Oncologist 2009;14(4):320-68.
4. Liu R, Wang X, Chen GY, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. N Engl J Med 2007;356(3):217-26.
5. Massagué J. Sorting out breast-cancer gene signaturas. N Engl J Med 2007;356(3)294-7.
6. Acharya CR, Hsu DS, Anders CK, et al. Gene expression signatures, clinicopathological features, and individualized therapy in breast cancer. JAMA 2008;299(13):1574-87.
7. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, et al. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformations by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. J Pharmacol Exp Ther 2004;310:1062-75.
8. Tan SH, Lee SC, Goh BC, et al. Pharmacogenetics in breast cancer therapy. Clin Cancer Res 2008;14:8027-41.
9. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. J Clin Oncol 2007;25:5187-93.
10. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytocrome P4502D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat 2007;101:113-21.
11. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B154 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. Breast Cancer Res 2007;9:R7.
12. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, et al. Significant Effect of Polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on Clinical Outcomes of Adjuvant Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients. J Clin Oncol 2009;28(8):1287-93.
13. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005;97(1):30-9.
14. Dezentjé V, Van Blidjderveen NJ, Gelderblom H, et al. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: a pharmacoepidemiologic study. J Clin Oncol 2009;27(18S):abstract CRA 509.
15. Ma CX, Adjei AA, Salvaggione OE, et al. Human aromatase: gene resequencing and funtional genomics. Cancer Res 2005;65:11071-82.

Capítulo 45

Cribado Poblacional en Cáncer de Mama.

N. Ascunce Elizaga, M. Ederra Sanz.

El cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado entre las mujeres. En Europa se estima que alrededor del 30% de todos los tumores diagnosticados y 17% de las muertes por esta causa corresponden a este tumor[1]. En España se observan cifras similares (30% y 16% respectivamente) calculándose que en el año 2012 se diagnosticarán más de 25.000 casos y morirán más de 6.000 mujeres por cáncer de mama[2].

Los factores de riesgo clásicos explican menos del 50% de los casos observados, siendo además la mayoría de ellos no modificables. Por otra parte, el control de los modificables no produciría una franca y significativa disminución de la incidencia, por lo que por ahora no existe una clara posibilidad de evitar su aparición.

Por el contrario la detección precoz ha demostrado ser un método eficaz para disminuir su mortalidad. A pesar de ciertas controversias, los resultados de los estudios realizados hasta el momento son consistentes. De la mayoría de ellos se concluye que la realización de mamografías periódicas conduce a una disminución del riesgo de morir por cáncer de mama entre 25 y 30%[3-5].

Sobre esta base, existe un consenso generalizado en la conveniencia de la puesta en marcha de programas de cribado de carácter poblacional. Entre otros organismos, la Unión Europea, en el año 2003, estableció sus recomendaciones de cribado poblacional de cáncer, incluyendo entre ellas el de cáncer de mama mediante mamografía bienal en las mujeres de 50 a 69 años[6].

Prácticamente todos los países europeos, aún con modelos organizativos diferentes, han puesto en marcha programas de cribado[7,8]. En España, la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud del año 2009 también recomienda la realización de este cribado estableciendo los criterios mínimos para su puesta en marcha y desarrollo[9].

En este momento, todas las mujeres españolas entre 50 y 69 años tienen acceso a un programa de cribado de cáncer de mama. Hace ya 20 años, con el inicio en

España de los primeros programas se constituyó la "Red de Programas de Cribado de Cáncer" (inicialmente de cáncer de mama) que ha permitido además de compartir información y experiencias en este campo, la coordinación entre todas las Comunidades Autónomas (CCAA)[10].

Bases de un programa de cribado de cáncer de mama.

En base a la evidencia actual se reconoce que la mamografía con carácter bienal es la técnica universalmente recomendada para la detección precoz de cáncer de mama en las mujeres entre 50 y 69 años. Su realización en el contexto de un programa organizado de cribado de base poblacional ha demostrado reducciones de mortalidad por encima del 35-40%. Entre otros organismos, está recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Europe Against Cancer (EAC), US Preventive Services Task Force (USPSTF), American Cancer Society (ACS), National Cancer Institute (NCI), Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC), American College of Physicians (ACP), National Health Service, UK (NHS)[6,11-13] y en España, entre otros, por la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud[9].

El efecto del cribado del cáncer de mama en el grupo de mujeres de 40-49 años sigue siendo controvertido. Algunos estudios muestran una disminución en la mortalidad, pero con una magnitud significativamente menor que la del grupo de 50 años. Cuando se ajusta por participación y otros factores de confusión, los resultados no llegan a ser estadísticamente significativos. Además, los efectos adversos que se derivan del cribado en este grupo de edad son mucho más frecuentes[11-13]. Así pues, la decisión de comenzar con revisiones antes de este límite de edad deberá considerarse solo con carácter individual, valorando los riesgos y beneficios que su realización implica.

El efecto en mayores de 75 años no está estudiado, por lo que de la misma forma, la decisión de continuar las exploraciones por encima de esta edad deberá evaluarse en base a la valoración individual de su riesgo y la existencia o no de comorbilidad[11].

La realización de mamografías con intervalos anuales no ha demostrado producir mayores disminuciones de mortalidad ni ser más eficiente en términos de riesgo/beneficio que si se realizan de forma bienal[11,14]. Sin embargo se acepta que imágenes radiológicas anormales de dudoso significado clínico se reevalúen a corto plazo para determinar su estabilidad. Dado los efectos adversos que conllevan, el número de controles adelantados debe ser el menor posible (menor del 1%)[15,16].

Respecto a otras modalidades con las que también se pueden detectar lesiones en mama, como la autoexploración mamaria (AEM), con independencia de la edad de la mujer, los estudios realizados hasta el momento muestran un nulo efecto en la reducción de la mortalidad y muchos efectos adversos derivados, como el incremento de biopsias con resultado benigno. Las mismas sociedades científicas que recomiendan mamografías periódicas se manifiestan expresamente en contra[11-12] o declaran que la evidencia es insuficiente para recomendarla[6,16]. El American College of Obstetricians and Gynecologists y el National Comprehensive Cancer Network establecen la posibilidad de hacer una recomendación a favor de la AEM, pero en realidad solo la reconocen como una herramienta que puede ser útil para aumentar en la mujer la autoconciencia de salud, nunca considerándola beneficiosa en relación a la detección precoz del cáncer[17].

Respecto a la exploración clínica (EC), en las dos últimas décadas se han realizado diversos estudios para evaluar el impacto que supondría y aunque se constata la existencia de casos detectados por exploración clínica en mujeres con mamografía negativa, la adición de esta técnica no ha demostrado una disminución de mortalidad mayor que cuando solo se realiza mamografía[11,12].

El cribado de cáncer de mama como programa integral.

El cribado debe ser un proceso continuo y no solo la realización de una prueba puntual. Comienza con la aplicación del test de cribado y termina con el tratamiento de los casos detectados (Fig. 45.1) (Véase pág. 189). Los programas de cribado deben organizarse considerando todos los pasos del proceso de detección y los de confirmación diagnóstica y tratamiento, garantizando la calidad de todas sus fases a fin de maximizar sus beneficios y minimizar los aspectos adversos.

El cáncer de mama, en los términos descritos en los apartados anteriores, cumple todos los requisitos que se exigen a una enfermedad para ser considerada como susceptible de control mediante detección precoz, pero además hay que tener en cuenta aspectos imprescindibles inherentes a la propia actividad:

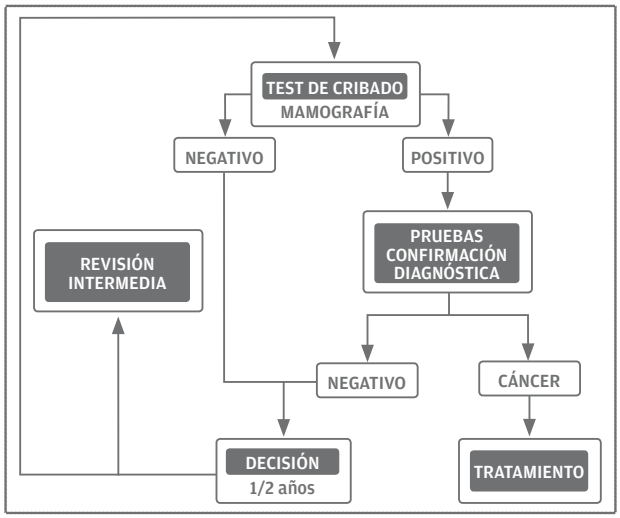


Figura 45.1. Proceso de cribado.

- El programa debe tener carácter poblacional. Sus bases se establecerán teniendo en cuenta su objetivo, que no puede ser otro que la obtención de la máxima disminución de mortalidad.
- La decisión de su puesta en marcha debe implicar la dotación de recursos suficientes para garantizar no solo su inicio sino su viabilidad y continuidad en el tiempo.
- Todo programa debe tener previstos los mecanismos adecuados de evaluación y control de la calidad para asegurar que los objetivos se están cumpliendo, que se alcanzan los estándares adecuados y que continúa siendo eficiente con el tiempo. Para ello, se deberá desarrollar un sistema de información que permita tanto la gestión y evaluación del proceso de cribado como la de sus resultados. En la Tabla 45. I se presentan los indicadores básicos para la evaluación de Programas referidos en la Guía Europea de garantía de calidad en cribado y diagnóstico de cáncer de mama, donde se establecen las recomendaciones y estándares que deben alcanzar los programas de cribado de cáncer de mama en sus diferentes aspectos (médicos, radiológicos, etc).

Beneficios y riesgos del cribado.

Los beneficios del cribado derivan del hecho de intervenir sobre una lesión precozmente diagnosticada y cuyo tratamiento conlleva una mejora de pronóstico y en definitiva una disminución del riesgo de morir por ella. Pero el cribado también tiene desventajas y riesgos. La detección de anomalías de pronóstico incierto o lesiones precursoras puede derivar en sobrediagnóstico y sobretratamiento. Las mujeres con resultado falso-positivo sufrirán un periodo innecesario de ansiedad además del riesgo de efectos adversos asociados a las pruebas confirmatorias. Aun siendo algo inherente a la realización de cualquier prueba, esto debe tenerse en cuenta como un indicador de calidad en la evaluación de los programas de cribado. Los casos con resultado falso-negativo pueden sentirse engañosamente tranquilizados, lo que podría derivar en retrasos diagnósticos ante la aparición de síntomas. Las mujeres a las que se ofrezca el cribado deben recibir información suficiente tanto de sus beneficios como de sus riesgos para poder tomar una decisión meditada.

Situación del cribado de cáncer de mama en España.

El primer programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama en España se inició en Navarra en 1990. Progresivamente se fueron estableciendo nuevos programas completándose la fase de puesta en marcha en el año 2001 con el inicio del programa en la Ciudad Autónoma de Ceuta. En el año 2009 se alcanzó el 100% de cobertura en todas las CCAA. Todos los programas incluyen como población objetivo el grupo de edad de 50 a 69 años (alguna en fase de ampliación). Castilla-La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, La Rioja, Navarra y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla incluyen mujeres a partir de los 45 años. La prueba de cribado es la mamografía con doble proyección (Oblicua-Medio-Lateral y Cráneo-Caudal). Todos los programas coinciden en la periodicidad del cribado, cada dos años. Únicamente se recomienda la realización de mamografías intermedias en casos específicos.

En términos generales a pesar de diferencias interregionales, se puede afirmar que para el conjunto nacional los indicadores de proceso evaluados[18] (Participación: 69,68%, Adherencia: 91,35%, Tasa de detección: 3,49‰, Tumores intraductales: 14,29%, T. invasivos ≤1 cm: 29,49%, T. invasivos sin afectación ganglionar: 62,22%) alcanzan los estándares especificados en las directrices europeas. Respecto a su impacto en mortalidad, por ahora se han realizado análisis de tendencias globales que no alcanzan a demostrar realmente la contribución del cribado en los cambios observados. Sin embargo cuando se analizan cambios por CCAA se observan variaciones entre regiones que podrían explicarse por la diferente implantación de los programas, confirmándose en algunos casos disminuciones de mortalidad significativas[19,20].

Bibliografía.

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010:765–81.
2. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, et al for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. Ann Oncol 2010;21 (Supp 3):iii30–iii36.
3. IARC. Internacional Agency for Research on Cancer. Breast Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention; 2002 Vol 7. IARC Press.
4. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. Eur J Cancer 2009;45(11):1916-23.
5. Gabe R, Duffy SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. Ann Oncol. 2005;16 Suppl 2:ii153-62.
6. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union 2003;878:34-8.
7. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
8. Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer creening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report. Luxembourg: Services of the European Commission 2008.
9. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid.
10. Red de programas de cribado de cáncer. http://www.cribadocancer.es.
11. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2009;151:716-26.
12. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. CMAJ, November 22, 2011:183-17.
13. Clinical Guidelines for Breast Cancer Screening Assessment. Third edition. NHSBSP Publication nº 49. June 2010.
14. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med 2009;151:738–47.
15. Rosselli del Turco M, Hendriks J, Perry N et al. Radiological Guidelines. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th edition (2006). Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg.
16. Ascunce N, Ederra M, Delfrade J et al. Impact of intermediate mammography assessment on the likelihood of false positive results in breast cancer screening programmes. Eur Radiol 2012;22:331-40.
17. Griffin JL and Pearlman MD. Breast Cancer Screening in Women at average risk and High Risk. Obstet Gynecol 2010;116:1410-21.
18. Ascunce N, Delfrade J, Salaset D, et al. Programas de detección precoz de cáncer de mama en España: características y principales resultados. Med Clin (Barc). 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.03.030.
19. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. Ann Oncol 2010;21 (suppl 3):iii14-iii20. doi: 10.1093/annonc/mdq089.
20. Ascunce N, Moreno-Iribas C, Barcos A, et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. J Med Screen 2007;14:14–20.

Capítulo 46

Cuidados Paliativos en Cáncer de Mama.

M. Sanz Valls, C. Sabrià Pujol.

Introducción.

En España, el cáncer es la segunda causa de muerte, después de los procesos cardiovasculares. El cáncer de mama constituye la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres[1].

A pesar de todos los esfuerzos de la medicina se llega, a veces, a una fase de la enfermedad en que esta no puede ser curada. El hecho de que una enfermedad sea incurable no significa que no haya nada que hacer. Cuando un enfermo se encuentra en fase terminal de su enfermedad, la medicina debe cambiar su objetivo de curar por el de cuidar. Cuidar siempre es posible[2]. De hecho el cuidar tendría que estar presente en todas las enfermedades desde su diagnóstico.

Definición.

Según la definición más reciente de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), actualizada en el 2002, "Los Cuidados Paliativos consisten en la atención integral, individualizada y continuada de personas, y sus familias, con una enfermedad avanzada, progresiva o terminal, que tienen síntomas múltiples, multifactoriales y cambiantes, con alto impacto emocional, social, espiritual y alta necesidad y demanda de atención. Estas necesidades deben ser atendidas de manera competente con los objetivos de mejora del confort y la calidad de vida, definida por enfermos y familias, y de acuerdo con sus valores, preferencias y creencias[3]."

La enfermedad terminal se caracteriza por la presencia de una enfermedad progresiva, incurable y mortal, avanzada hasta el punto de carecer ya de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico[4].

Objetivos.

Están centrados en proporcionar la máxima calidad de vida y bienestar al enfermo. Para ello se proporciona una atención integral, teniendo en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales. El enfermo y la familia son la unidad a tratar. La promoción de la autonomía, la adaptación emocional y

la dignidad del enfermo tienen que estar presentes en nuestras decisiones. Se trata de una terapéutica con concepción activa y abordaje multidisciplinar[5].

Los instrumentos básicos para alcanzar estos objetivos son el control de síntomas, el apoyo emocional, la comunicación, la información, la participación del paciente en la toma de decisiones y la adaptación de los equipos para atender las necesidades y enormes demandas de atención de enfermos y familia en una situación difícil, sin olvidar los aspectos prácticos del cuidado de la unidad enfermo/familia.

Indicaciones de tratamiento paliativo.

Los tratamientos curativos y paliativos no son mutuamente excluyentes. Los cuidados paliativos deberían comenzar en las fases tempranas del diagnóstico de una enfermedad que amenaza la vida, simultáneamente con los tratamientos curativos. Dentro del tratamiento activo con ánimo curativo de la Oncología Clínica, nos encontramos con síndromes y síntomas que acompañan y complican el curso clínico de las enfermedades oncológicas, ya sean dependientes del cáncer, del tratamiento ó del paciente.

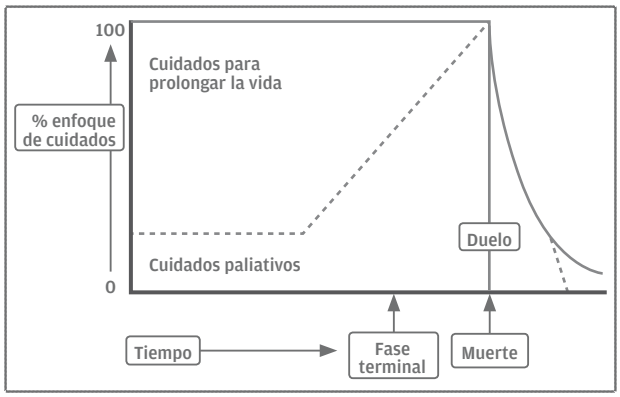


Figura 46.1. Steven Plantilant, MD, FACP. Adaptado de la Universidad de California.

Todas las medidas orientadas a mejorar el estado general, previniendo, eliminando ó paliando, constituyen el Tratamiento de Soporte y quedan englobadas en la Medicina Paliativa. La transición de los cuidados curativos a paliativos es a menudo gradual. A medida que avanza la enfermedad y no responde al tratamiento específico se incrementa progresivamente la atención paliativa que debe basarse en las necesidades individuales de la persona, más que en un plazo concreto de supervivencia esperada. Hay una fase donde pueden coincidir terapias específicas como cirugía, radioterapia, quimioterapia, junto a los tratamientos sintomáticos. Finalmente cuando se entra en fase terminal, todos los esfuerzos se centran en los cuidados paliativos priorizando el confort (Ver Fig. 46.1).

Control de síntomas.

El control de síntomas es la base en la que se sustentan los demás principios de cuidados paliativos. No existen grandes diferencias en el tratamiento de soporte y paliativo en los distintos tipos de cáncer[6], ya que se centran en el control de los síntomas de la propia enfermedad y sus complicaciones así cómo en los efectos secundarios de los tratamientos activos, siendo siempre individualizados, ya que los factores dependientes del propio paciente inciden en la evolución y buen control. En general se trata de síntomas múltiples, intensos, largos, multifactoriales, cambiantes y multidimensionales. Los más prevalentes, independientemente de los derivados de los órganos afectados por la progresión metastásica, son: dolor, disnea, anorexia, astenia, impotencia funcional, estreñimiento, ansiedad, depresión, insomnio y delirium. Algunos se podrán controlar (dolor, disnea,...), en otros será preciso promocionar la adaptación del enfermo a los mismos (debilidad, astenia)[7,8].

Para llevar a cabo un buen control de síntomas se elabora un Plan Terapéutico basado en una valoración integral (Tabla 46.I) (Véase pág. 192) que contempla todos los aspectos relacionados con el paciente.

En el cáncer de mama los síntomas más frecuentes, aparte de los derivados del tratamiento, son debidos a la propia enfermedad locoregional y su diseminación metastásica (principalmente huesos, pulmón, hígado y SNC)[9].

Toma de decisiones.

Independientemente del tratamiento oncológico y sintomático adecuado, queremos incidir en el modelo de toma de decisiones antes de elaborar el plan terapéutico. La herramienta base es la Valoración Integral (Tabla 46.I) (Véase pág. 192) junto a los Índices Pronósticos (Pap´s, PSP, IK, etc) con los que obtenemos una estimación de la esperanza de vida previsible quedando los pacientes clasificados en grupos de riesgo basados en la supervivencia de forma que evitaremos realizar maniobras innecesarias y que por ende podrían alterar la calidad de vida ya precaria de estos pacientes.

Manejo de la enfermedad
- Diagnosis primaria, prognosis, pruebas.
- Diagnosis secundarias (demencia, diagnósticos psiquiátricos, uso de drogas, traumas).
- Co-morbididades (delirios, ataques, fallo orgánico).
- Sucesos adversos (efectos colaterales, toxicidad).

Físicos
- Dolor y otros síntomas.
- Nivel consciencia, estado cognitivo.
- Función, seguridad, soportes.
- Motor movilidad, deglución eliminación.
- Sentidos (oído, vista, olfato, gusto, tacto).
- Fisiológicos (respiración, circulación).
- Sexual.
- Fluidos, nutrición.
- Herencia.
- Hábitos (alcohol, tabaco).

Psicológicos
- Personalidad, fortalezas, comportamiento, motivación.
- Depresión, ansiedad.
- Emociones (enfado, distrés, desesperanza, soledad).
- Miedos (abandono, cargas, muerte).
- Control, dignidad, independencia.
- Conflicto, culpa, estrés, afrontar cambios.
- Autoimagen, autoestima.

Pacientes y familia
- Características.
- Demográficas (edad, sexo, raza).
- Cultura (etnia, idioma, alimentación).
- Valores personales, creencias, prácticas, fortalezas.
- Entorno sociocultural, educación.
- Discapacidades.

Sociales
- Valores culturales, creencias, prácticas.
- Relaciones, roles con la familia, amigos, comunidad.
- Aislamiento, abandono, reconciliación.
- Ambiente seguro, reconfortante.
- Privacidad, intimidad.
- Rutinas, rituales, distracción, aficiones.
- Recursos financieros, gastos.
- Legal (poderes legales para cuidados de la salud, últimas voluntades/ testamento, beneficiarios, asuntos de custodia).
- Símbolos, iconos.

Espirituales
- Significado.
- Existencial, trascendental.
- Valores, creencias, prácticas, afiliaciones.
- Consejeros espirituales, rituales.
- Símbolos, iconos.

Prácticos
- Actividades diarias (cuidado personal, tareas domésticas).
- Cargas familiares, mascotas.
- Acceso teléfono, transporte, actividades instrumentales de la vida cotidiana.

Pérdidas, Duelo
- Pérdidas.
- Duelo (por ejemplo, agudo crónico, anticipatorio).
- Planificación del duelo.
- Luto.

Cuidados últimos días
- Asuntos pendientes (finalización de negocios, cierre de relaciones, decir adiós).
- Entrega de presentes (cosas, dinero, órganos, pensamientos).
- Creación del legado.
- Preparación para la muerte esperada.
- Anticipación cambios en agonía.
- Cuidados agonía.
- Certificación.
- Funerales.

Tabla 46.I. Gómez Batista et al. Modificado de Ferris et al. [10,11]

Una vez realizada la valoración integral, determinadas las necesidades del paciente y establecido el grupo de riesgo, nos plantearemos el Plan Terapéutico teniendo siempre en cuenta los deseos y necesidades del propio paciente y su familia. Dada la sintomatología cambiante y multifactorial propia de la progresión de la enfermedad, los objetivos se propondrán a corto plazo y se reevaluarán constantemente hasta el fallecimiento, procurando siempre ofrecer el máximo confort.

Tratamiento de los síntomas más frecuentes.

Al prescribir un fármaco, el objetivo debe ser el confort, la eficacia comprobada y con pocos efectos indeseables subjetivos. Evitar pastillas grandes y de mal sabor. Elegir vías de administración sencillas y restringir en lo posible el número de fármacos. Procurar usar la vía oral y si ésta no es posible, la vía de elección es la subcutánea.

En cualquier síntoma no debemos olvidar nunca las medidas no farmacológicas. En muchas ocasiones, la aplicación de medidas físicas, ambiente seguro y tranquilo, permanecer al lado del enfermo, masajes, etc., son extraordinariamente útiles.

- **Dolor.**

  Es uno de los síntomas más frecuentes en el cáncer avanzado. Algunos autores hablan de dolor total indicando que el dolor en general y el oncológico en particular es una experiencia compleja donde es posible definir aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales (Saunders, 1967). Para el tratamiento del dolor utilizamos los analgésicos y coadyuvantes según la Escala Analgésica de la OMS. Consta de cuatro escalones los cuales hay que ascender progresivamente (Tabla 46.II).

  El primer y segundo escalón están descritos en la Tabla 46.II.

  En el tercer escalón se encuentran los opioides mayores. El más utilizado es la morfina. La vía de administración, la titulación y la dosis son absolutamente individuales y, por lo tanto, muy variables. Se indica realizar rotación de opioide en caso de: toxicidad, fracaso en el control del dolor, sospecha de desarrollo de tolerancia y dolor difícil o refractario.

  Hay un cuarto escalón de medidas analgésicas invasivas (administración de morfina por vía intratecal o epidural, infiltraciones de anestésicos locales, etc.).

Primer escalón	Segundo escalón	Tercer escalón
▪ Analgésicos no opioides ▪ AINE ▪ Paracetamol ▪ Metamizol	▪ Opioides débiles ▪ Codeína ▪ Dihidrocodeína ▪ Tramadol ▪ Pueden asociarse a los fármacos del primer escalón en determinadas situaciones.	▪ Opioides potentes ▪ Morfina ▪ Fentanilo ▪ Oxicodona ▪ Metadona ▪ Buprenorfina ▪ Pueden asociarse a los fármacos del primer escalón en determinadas situaciones.
Posibilidad de usar coadyuvantes en cualquier escalón según la situación clínica y causa específica del dolor.		

Tabla 46.II. Escalera analgésica de la OMS modificada.

Los fármacos coadyuvantes (antidepresivos, antiepilépticos, corticoides, etc.) no tienen una acción analgésica directa pero modifican diversos factores que pueden elevar el umbral del dolor. Su administración está autorizada en cualquiera de los peldaños de la escalera analgésica de la OMS (Tabla 46.II). Se administran junto con el analgésico de base, habitualmente opioide, cuando el dolor es refractario ó para disminuir sus efectos secundarios pudiendo utilizarse dosis inferiores de opioides.

En el dolor óseo por metástasis se considera la radioterapia antiálgica si el pronóstico de vida es superior a 3-4 semanas o administración de radioisótopos si es superior a 6 semanas.

- **Disnea.**

  El objetivo es romper el círculo vicioso que condiciona la disnea, tratando concomitantemente la ansiedad con benzodiacepinas (midazolam, diazepam) y la taquipnea con morfina. Dependiendo de la causa se emplearan además otros fármacos como corticoides, broncodilatadores, buscapina...

- **Anorexia.**

  La desnutrición está relacionada con la enfermedad sistémica y no con la falta de alimentación. Se utiliza Dexametasona y/o Acetato de Megestrol para aumentar el apetito ya que es un síntoma que crea angustia tanto en paciente como en cuidadores.

- **Xerostomia.**

  La sensación de sed asociada a la sequedad de boca

responde mejor a la ingesta fraccionada de líquidos unida a cuidados frecuentes de la boca, que a la hidratación oral o parenteral. Se utilizan saliva artificial, Cocimiento Llanten, Gel de Carboximetilcelulosa 2%, Gel de Lidocaína Viscosa 2%. Si presenta además CANDIDIASIS se añaden antifúngicos en solución (nistatina solución oral).

- **Nauseas y vómitos.**

Según su mecanismo de acción los fármacos antieméticos se pueden clasificar en fármacos de acción central o mixta (predominantemente periférica). La elección del tratamiento se basará en las causas posibles, la vía por la que se desencadena el vómito, el receptor del neurotransmisor implicado y la vía de administración. En caso de estimulación vagal están indicados los procinéticos (Metoclopramida. Domperidona). Para actuar sobre el centro quimiorreceptor de le emesis es efectivo el Haloperidol. En estimulación directa del SNC usaremos Dexametasona.

Se inicia tratamiento vía oral, si no hay respuesta se utiliza la vía parenteral y se añade Dexametasona. Si no se controla el síntoma con la segunda línea de tratamiento se puede añadir Iioscina, Octeotrido, Benzodiacepinas ú Ondasetrón según el mecanismo implicado.

Hay que tener siempre presente el riesgo de broncoaspiración por vómitos.

- **Confusión y delirio.**

Es un síndrome que puede tener origen multifactorial por lo que en primer lugar hay que tratar la causa. En situación de últimos días el 80% de pacientes lo sufren. Sintomáticamente el Haloperidol es el fármaco de primera elección. Como segunda elección Clorpromazina ó Midazolam.

- **Insomnio.**

Causa estrés y empeoramiento de otros síntomas, aunque también puede ser debido a ellos ó a sufrimiento emocional. Debe tratarse de forma enérgica y conseguir una noche de sueño. Están indicadas las Benzodiacepinas (zolpidem, lorazepam, midazolam, alprazolam, diazepam), además de corregir otras etiologías.

- **Estertores Premortem.**

Son debidos a broncoplejia y acúmulo de secreciones. No debe emplearse la aspiración de secreciones ya que produce gran distrés. Farmacológicamente están indicados buscapina y escopolamina.

- **Atención en la agonía.**

Definimos la agonía como el estado que precede a la muerte, en aquellas situaciones en las que la vida se extingue gradualmente. Existe un deterioro evidente y progresivo del estado físico, con disminución del nivel de consciencia, desorientación y trastornos en la comunicación, dificultad o incapacidad de ingesta, alteración de esfínteres...

Los objetivos terapéuticos en la situación de agonía son la preservación de la dignidad y el confort del paciente basándonos en los principios fundamentales de la medicina paliativa: control de síntomas, soporte emocional al paciente y a la familia y acompañamiento espiritual[8,12-15].

Bibliografía.

1. Juan J. Cruz Hernández. Lecciones de Oncología Clínica. 2ª ed. Madrid: ARÁN; 1999.
2. Julio Gómez. Cuidar siempre es posible. Barcelona: Plataforma Editorial; 2011.
3. Guía de Cuidados Paliativos. SECPAL (Sociedad Española de Cuidados Paliativos).
4. Marcos Gómez Sancho. Medicina Paliativa en la Cultura Latina. Madrid: ARAN; 1999.
5. Navarro Campoamor - Jiménez Fonseca. Cuidados Paliativos. Guía práctica. Madrid: Editorial Medica PANAMERICANA. 1ª reimpresión, marzo 2010.
6. Van den Eiden B, Luebbe AS, Ahmedzai SH, et al. The role of the palliative care team for breast cancer patients. Lecture at the European Breast Cancer Conference (EORTC-Europa Donna-EUSOMA), September 29, 2000.
7. González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, et al. Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer. Ed. Panamericana. 2ª ed; 2006.
8. Porta J, Gómez Batiste X, Tuca A. Manual Control de síntomas en pacientes con Cáncer Avanzado y Terminal. 2ª ed. Madrid: ARAN; 2008.
9. Lin NU, Bellon JR, Winer EP, CNS metastases in breast cancer. J. Clin Oncol. 2004;22(17):3608-17.
10. Frank D, Ferris MD, et al. A Model to Guide Patient and Family Care: Based on Nationally Accepted Principles and Norms of Practic. Journal of Pain and Symptom Management, 2002;24:106-23.
11. Gómez Batista X, Espinosa J, Porta-Sales J, et al. Modelos de atención, organización y mejora de la calidad para la atención de los enfermos en fase terminal y su familia: aportación de los cuidados paliativos. Med Clin 2010;135(2)83-9.
12. Gomez Sancho, M. Control de Síntomas en el Enfermo de Cáncer Terminal Ed. ASTA Médica. 1992.
13. Benítez-Rosario MA, González Guillermo T. Tratamientos Protocolizados en Cuidados Paliativos. Madrid: YOU & US. S.A; 2010.
14. Winer E, Morrow M, Osborne K, et al. Cáncer of the breast. Capítulo 37, sección 2, pp 1651-1716. En Cancer, Principios y Práctica de Oncología, volumen 2, 6ª Edición, editado por V. De Vita, S. Hellman, S. Rosenberg. Lippincott Williams and Wilkins Publishers, 2001.
15. Miguel Reyes J, Cristian Rossat AR. Manejo del cáncer metastásico. Rev. Med. Clin Condes 2006;17:223-336.

Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria

Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria