



**Sociedad Española  
de Senología y Patología Mamaria**



## **Manual de Práctica Clínica en Senología 2019**

4ª edición. Revisada y ampliada.

Introducción: Prof. Philip M.P. Poortmans

Edita: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria

Diseño y maquetación: Estudio MAT1A5

Depósito Legal: V-2499-2019

ISBN: 978-84-09-13675-9

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 2019

4ª edición. Revisada y ampliada.

Introducción: Prof. Philip M.P. Poortmans



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*



## Presentación.

De nuevo el Comité de Publicaciones de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), pone a nuestra disposición una nueva Edición, la 4ª, del Manual de Práctica Clínica en Senología. Esta publicación supone la recopilación del conocimiento actual en la materia, con el fin de que los profesionales que ejercemos esta especialidad podamos tomar decisiones a la hora de enfrentarnos a la amplia problemática que suponen las enfermedades de la mama.

En esta ocasión la obra es de mayor amplitud que en ocasiones anteriores, el número de capítulos ha pasado de 64 a 72, el número de páginas de 416 a 579 y consecuentemente, el número de autores de todas las especialidades, se ha incrementado en la misma proporción. Aquí se muestra el carácter transversal y multidisciplinar de la Senología, que queda también reflejado al repasar la nómina de miembros de la Sociedad.

Los contenidos no sólo sirven para la orientación científica, sino también de apoyo legal de las decisiones clínicas. A ello contribuyen los Anexos que se refieren a la estadificación según la clasificación TNM-AJCC y el Consenso Internacional de St. Gallen, ambos en sus recientes ediciones. Los criterios de la Medicina basada en la evidencia ya están presentes en las Guías Clínicas desde hace varios años, pero la introducción de los parámetros de la Medicina de Calidad va a suponer dirigir las decisiones según los criterios actualmente llamados Medicina de Precisión.

En este sentido la SESPM está reorientando continuamente su actividad, potenciando el área de investigación, la docencia a través de los Cursos recientemente implantados, como Radioterapia Intraoperatoria (RIO), Cirugía Oncoplástica Avanzada (COPA), las publicaciones que periódicamente se entregan a los Socios y poniendo un especial interés en la operatividad de las Unidades de Mama, facilitando su mejora a través de la autoevaluación que supone someterse a la Acreditación.

El modelo que estamos desarrollando a través del Congreso Español de la Mama (CEMA), está teniendo una gran aceptación en la medida que la participación de varias Sociedades, que en diversas especialidades se enfrentan a la Patología Mamaria va aumentando. Nuestro agradecimiento a los componentes y directivos de estas Asociaciones Médicas, que nos están ayudando a desarrollar progresivamente este proyecto que empezó en 2013.

Es el momento de reconocer a nuestros compañeros del Comité Editorial y del Grupo Técnico, su excelente trabajo en cuanto supone una intensa dedicación hasta su culminación, tanto en la recepción y ordenación de los trabajos, como en la consecución de recursos para que este Manual sea una realidad.

**Carlos Vázquez Albaladejo.**

Presidente de SESPM

Past President SIS

# Comité Editorial

- Alfonso Modolell Roig
- M<sup>a</sup> Dolors Sabadell Mercadal

- Màxim Izquierdo Sanz
- Miquel Prats de Puig

- Secretaria de redacció:  
Marta Machengs Esteve

## Autores

- **Acea Nebril, Benigno**  
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña
- **Adrover Cebrián, Encarna**  
Complejo Hospital Universitario de Albacete. Albacete
- **Aguinaga Aizcorreta, Maria Teresa**  
Instituto Oncológico de San Sebastián. San Sebastián
- **Alba Conejo, Emilio**  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga
- **Alés Martínez, José Enrique**  
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila
- **Algara López, Manuel**  
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Alonso Osorio, María José**  
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. Barcelona
- **Andreu Navarro, Xavier**  
Parc Taulí Hospital Universitari, UAB. Sabadell
- **Apesteguía Ciriza, Luis**  
Clínica Radiológica Olite 20. Pamplona
- **Ara Pérez, Carmen**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Arbona Rovira, Ana**  
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia
- **Ardiaca Bosch, Carmen**  
Institut d' Histopatologia Ardiaca S.L. Barcelona
- **Arqueros Nuñez, Cristina**  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Ascunce Elizaga, Nieves**  
Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona
- **Balmaña Gelpí, Judith**  
Hospital Universitari Vall d' Hebron. Barcelona
- **Barreto Martín, Pilar**  
Universidad de Valencia. Valencia
- **Basilio Bonet, Eduardo**  
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona
- **Baulies Caballero, Sonia**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Bayo Lozano, Eloísa**  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
- **Bellet Ezquerria, Meritxell**  
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology. Barcelona
- **Beltrán Montalbán, Estanislao**  
Universidad de Granada. Granada
- **Bermejo de la Heras, Begoña**  
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia
- **Bernet Vegué, Laia**  
Hospital Universitario de la Ribera. Alzira
- **Blanch Labrador, Antonia**  
CETIR ASCIRES. Barcelona
- **Bouzón Alejandro, Alberto**  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña
- **Boya Román, M<sup>a</sup> Pilar**  
MD Anderson Cancer Center. Madrid
- **Calvo Plaza, Isabel**  
MD Anderson Cancer Center. Madrid
- **Campos Sanz, Inmaculada**  
Natura Bissé. Barcelona
- **Carrera Portusach, Sonia**  
Institut d' Oncología Clínica, IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- **Carrillo Guivernau, Lourdes**  
Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca
- **Cazorla Jiménez, Alicia**  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Quirón Salud. Madrid
- **Chacón Aguilar, Carmen**  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Checa Ruíz, Teresa**  
Institut d' Oncología Clínica, IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- **Checa Vizcaíno, Miguel Ángel**  
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Fertty. UAB. Barcelona
- **Córdoba Cardona, Octavi**  
Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca
- **Coroleu Lletget, Ventura**  
Hospital Universitario Dexeus. UAB. Barcelona
- **Cortadellas Rosel, Tomás**  
Hospital Universitari General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès
- **De Castro Parga, Gonzalo**  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo
- **De la Orden de Frutos, Ángel**  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo
- **De León Carrillo, José Manuel**  
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
- **Delgado Jiménez, Carmen**  
Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla
- **Del Val Gil, José María**  
Hospital General Obispo de Polanco. Teruel
- **Domingo Zaragoza, Gema**  
Master en Recerca Clínica. UB-UPF. Barcelona
- **Dueñas Rodríguez, Basilio**  
Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén
- **Ederra Sanz, María**  
Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona
- **Ejarque Sanahuja, Belén**  
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Escala Cornejo, Roberto**  
Complejo Asistencial de Ávila. Ávila
- **Escrich Escriche, Eduard**  
Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona
- **Escrivá de Romaní Muñoz, Santiago**  
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology. Barcelona
- **Etxabe Azkue, Inge**  
Onkologikoa. San Sebastián
- **Fabra Pañella, Gemma**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Fábregas Xaudaró, Rafael**  
Hospital Universitario Dexeus. UAB. Barcelona



- ▶ **Fernández Acevedo, Melissa**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- ▶ **Fernández Ruiz, Pedro Luís**  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona
- ▶ **Ferrandis Salvador, Gemma**  
Institut d' Oncologia Clínica, IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- ▶ **Ferrer Rebolleda, José**  
Hospital General, ERESA. Valencia
- ▶ **Fierro Barrabés, Gemma**  
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida
- ▶ **Fuster Diana, Carlos A.**  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia
- ▶ **Galve Calvo, Elena**  
Hospital Universitario Basurto, OSI Bilbao-Basurto. Bilbao
- ▶ **Ganau Macías, Sergi**  
Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona
- ▶ **García Estévez, Laura**  
MD Anderson Cancer Center. Madrid
- ▶ **García Gallardo, Maria**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- ▶ **García Lumbreras, Sandra**  
Hospital Universitario Dexeus Mujer. Barcelona
- ▶ **García-Valdecasas Vilanova, Bárbara**  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- ▶ **García-Vilanova Comas, Andrés**  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia
- ▶ **Gascón Vilaplana, Pere**  
Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona
- ▶ **Giménez Climent, M<sup>a</sup> Julia**  
Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO. Valencia
- ▶ **Gómez Bajo, Gregorio J.**  
Hospital Universitario de Albacete. Albacete
- ▶ **Gómez Mediavilla, Jennifer**  
Onkologikoa. San Sebastián
- ▶ **Gómez Pardo, Patricia**  
Hospital Universitari Vall d' Hebron. Barcelona
- ▶ **González Béjar, M<sup>a</sup> Milagros**  
Centro de Salud Montesa. Madrid
- ▶ **Granado Carrasco, Raquel**  
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- ▶ **Guinot Rodríguez, José Luis**  
Instituto Valenciano de Oncología, IVO. Valencia
- ▶ **Hagen, Carlos**  
Palex Medical SA. Madrid
- ▶ **Hernando Meliá, Cristina**  
Hospital Clínico Universitario. Valencia
- ▶ **Herruzo Cabrera, Ismael**  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga
- ▶ **Iglesias Martínez, Edelmiro**  
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida
- ▶ **Isern Verdum, Josep**  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- ▶ **Izquierdo Sanz, Màxim**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- ▶ **Jiménez Rodríguez, Begoña**  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga
- ▶ **Jimeno Fraile, Jaime**  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
- ▶ **Lahuerta Martínez, Ainhara**  
Onkologikoa. San Sebastián
- ▶ **Lara Jiménez, Pedro Carlos**  
Hospitales Universitarios San Roque. Las Palmas de Gran Canaria
- ▶ **Leon-Salas Ordóñez, Rosa**  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga
- ▶ **Lluch Hernández, Ana**  
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia
- ▶ **López-Guillén García, Araceli**  
Instituto Nacional Seguridad Social. Universidad Católica de Murcia. Murcia
- ▶ **Madroñal Lleyda, Caterina**  
Institut d' Oncologia Clínica, IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- ▶ **Mallafré Mercadé, Mónica**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- ▶ **Mariscal Martínez, Antonio**  
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
- ▶ **Maristany Daunert, Maria Teresa**  
Hospital Universitari de Sant Joan de Déu. Barcelona
- ▶ **Martínez de Dueñas, Eduardo**  
Hospital Provincial de Castellón. Castellón
- ▶ **Martínez del Prado, M<sup>a</sup> Purificación**  
Hospital Universitario Basurto, OSI Bilbao-Basurto. Bilbao
- ▶ **Martínez Jáñez, Noelia**  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
- ▶ **Martínez Lanao, María Ángeles**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- ▶ **Martínez Lorenzo, Mercedes**  
Institut d' Oncologia Clínica, IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- ▶ **Martínez Marín, Virginia**  
Hospital Universitario La Paz. Madrid
- ▶ **Martínez Martínez, María Teresa**  
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia
- ▶ **Martínez Ramos, David**  
Hospital General de Castellón. Castellón
- ▶ **Masià Ayala, Jaume**  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- ▶ **Mata Monforte, Judith**  
Fundación Ricardo Fisas Natura Bissé. Barcelona
- ▶ **Mayordomo Cámara, Jose Ignacio**  
Universidad de Colorado. Colorado
- ▶ **Mestres i Fossas, Laura**  
AromaTraining. Girona
- ▶ **Modolell Roig, Alfonso**  
Institut d' Oncologia Clínica, IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- ▶ **Moral Cabrera, Raquel**  
Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona
- ▶ **Moreno Paredes, Pilar**  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
- ▶ **Muniesa Soriano, José Angel**  
Hospital General Obispo de Polanco. Teruel
- ▶ **Navarro Guri, Beatriz**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- ▶ **Olivares Hernández, Alejandro**  
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca
- ▶ **Ortega Sánchez, Marisa**  
Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona
- ▶ **Ortiz Velez, Carolina**  
Hospital Universitari Vall d' Hebron. Barcelona
- ▶ **Páez López-Bravo, David**  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- ▶ **Palacios Calvo, José**  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

- **Pareja López, Ángel**  
Hospital Universitario  
Torrecárdenas. Almería
- **Pascual Martínez, Tomás**  
Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona
- **Pérez Rodrigo, Silvia**  
MD Anderson Cancer Center. Madrid
- **Pérez Villaverde, Paula**  
Parc de Salut Mar. Hospital  
del Mar. Barcelona
- **Pernaut Sánchez, Cristina**  
Hospital Universitario HM  
Sanchinarro. Madrid
- **Picazo Moreno, Lucía**  
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
- **Pollán Santamaría, Marina**  
Centro Nacional de Epidemiología.  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid
- **Pons Playà, Gemma**  
Hospital de la Santa Creu i  
Sant Pau. Barcelona
- **Poortmans, Philip M.P.**  
Institut Curie. ECCO President.  
Former ESTRO President. Paris
- **Prado Monzo, Maria Cristina**  
Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo. Vigo
- **Prat Aparicio, Aleix**  
Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona
- **Prats de Puig, Miquel**  
Centro Diagnóstico de las  
Afecciones Mamarias. Barcelona
- **Prats Esteve, Miguel**  
Profesor Honorífico de la Universidad  
de Barcelona. Barcelona
- **Quintana Ruíz, M<sup>a</sup> Jesús**  
Hospital de la Santa Creu i  
Sant Pau. Barcelona
- **Ramírez Merino, Natalia**  
Hospital Universitario HM  
Sanchinarro. Madrid
- **Ramírez Soler, Diego**  
Euroclínicas de Especialidades  
en Vera. Almería
- **Roca Bielsa, Isabel**  
Hospital Universitari Vall d' Hebron.  
SIMM Molecular. Barcelona
- **Rodríguez Baeza, Alfonso**  
Facultat de Medicina. Universitat  
Autònoma de Barcelona. Barcelona
- **Rodríguez Bruzos, Eva**  
Parc de Salut Mar. Hospital  
del Mar. Barcelona
- **Rodríguez Martínez, Paula**  
Hospital Universitari Germans  
Trias i Pujol. Barcelona
- **Rodríguez Sánchez, César A.**  
Complejo Asistencial Universitario  
de Salamanca-IBSAL. Salamanca
- **Rojas García, Beatriz**  
Hospital Universitario HM  
Sanchinarro. Madrid
- **Rojo Todo, Federico**  
Hospital Universitario Fundación  
Jiménez Díaz Quirón Salud. Madrid
- **Ruíz-Giménez Úbeda, Leticia**  
Hospital Universitario La Paz. Madrid
- **Ruíz Guzmán, Luís**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Sabadell Mercadal, M<sup>a</sup> Dolors**  
Clínica Corachan. Barcelona
- **Sáez de Urturi Albisu, Eva**  
Onkologikoa. San Sebastián
- **Sanz Latiesas, Xavier**  
Parc de Salut Mar. Hospital  
del Mar. Barcelona
- **Sentís Crivillé, Melcior**  
Hospital CIMA. Barcelona
- **Seral Gajón, Antonio L.**  
GenesisCare, Clínica Corachan. Barcelona
- **Serrano Bermúdez, Gala**  
Institut Català d'Oncologia  
(ICO). Hospital Duran i Reynals.  
Hospitalet de Llobregat
- **Serrano Borrero, Isabelo**  
Hospital Universitario  
Puerta del Mar. Cádiz.
- **Simón Monterde, Laura**  
Centro de Salud Pintor Sorolla. Castellón
- **Soler Monsó, M<sup>a</sup> Teresa**  
Hospital Universitari de Bellvitge.  
ICO Hospitalet / IDIBELL.  
Hospitalet de Llobregat
- **Tejerina Bernal, Antonio**  
Centro de Patología de la Mama.  
Fundación Tejerina. Madrid
- **Tello Jaria, Josep M<sup>a</sup>**  
Institut d' Oncologia Clínica,  
IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- **Torres Tabanera, Mercedes**  
Centro Médico Ginecológico Dra.  
Martínez Miravete. Zaragoza
- **Trelis Navarro, Jordi**  
Institut Català d' Oncologia  
(ICO). Hospital Duran i Reynals.  
Hospitalet de Llobregat
- **Tresserra Casas, Francesc**  
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Tuset Der-Abraín, Noemí**  
Hospital Universitari Arnau  
de Vilanova. Lleida
- **Urgel Reig, Gisela**  
Newells Hospital. Dundee
- **Utor Fernández, Diego Alejandro**  
Hospital Universitario  
Puerta del Mar. Cádiz.
- **Vázquez Albaladejo, Carlos**  
Presidente de SESPM  
Past President SIS. Valencia
- **Vega Alonso, Estela**  
Hospital Universitario HM  
Sanchinarro. Madrid
- **Vega Bolívar, Alfonso**  
Hospital Universitario Marqués  
de Valdecilla. Santander
- **Vicente Pardo, José Manuel**  
Instituto Nacional Seguridad Social.  
Universidad Católica de Murcia. Murcia
- **Vidal-Sicart, Sergi**  
Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona
- **Vidán Allí, Juana**  
Instituto de Salud Pública y  
Laboral de Navarra. Pamplona
- **Vilamanyà Alegret, Ana**  
Fundación Ricardo Fisas  
Natura Bissé. Barcelona
- **Zamora Adelantado, Esther**  
Hospital Universitari Vall  
d'Hebron, Vall d'Hebron Institute  
of Oncology. Barcelona
- **Zamora Auñón, Pilar**  
Hospital Universitario La Paz. Madrid
- **Zumárraga Cuesta, Ane**  
Hospital Universitario Basurto,  
OSI Bilbao-Basurto. Bilbao

## Prólogo.

En el año 2009, la Junta Directiva de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) nos solicitó coordinar la edición de una guía clínica actualizada. Al avanzar en el enfoque de esta publicación nos dimos cuenta de que respondía más a los criterios de un manual que de una guía, cuya primera edición se presentó simultáneamente en castellano y en inglés en Valencia el año 2010, en el 29º Congreso de la SESPМ y el 16th World Congress of the Senologic International Society (SIS).

La buena aceptación del Manual condujo a una segunda edición, revisada y ampliada, que se presentó el año 2012 en el 31º Congreso de la SESPМ, pasando de 30 a 46 capítulos.

La tercera edición del Manual fue presentada en el 2º Congreso de la Mama en Madrid el mes de octubre de 2015, de nuevo actualizada y con 64 capítulos redactados por más de 150 especialistas.

El Comité de Publicaciones consideró interesante actualizar determinados aspectos a través de monografías. La primera se tituló “Lesiones premalignas y preinvasoras en patología mamaria. Una visión actualizada y práctica” redactada el año 2013. La segunda trató sobre “Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética” presentada el año 2017. La tercera se tituló “Signos y síntomas en patología mamaria. Actitudes prácticas” que se publicó el año 2018.

Nos sentimos honrados porqué, colegas referentes internacionales en patología mamaria como el Prof. Charles M. Perou, la Prof. Fattaneh A. Tavassoli, la Prof. Ana Lluch Hernández y el Prof. Pere Gascón Vilaplana, hayan avalado nuestra trayectoria editorial, realizando las introducciones de las publicaciones.

En esta ocasión presentamos la cuarta edición del Manual de Práctica Clínica en Senología, que será presentado en el 4º Congreso Español de la Mama en Madrid en octubre 2019. Es una edición totalmente renovada con 72 capítulos, 2 anexos y la participación de más de 160 autores de diferentes centros de toda España. El Prof. Philip Poortmans ha tenido la amabilidad de revisar la publicación y de realizar la introducción. En nombre de la SESPМ le damos las más sinceras gracias.

Todos los colaboradores de este Manual han sido conscientes que han prestado un servicio a la SESPМ, y esta ha sido su principal motivación, totalmente altruista y desinteresada. Muchos otros miembros de la Sociedad podrían haber participado en este Manual, pero es imposible que todos estuviéramos representados. Tratándose de una Sociedad con tantos y tan buenos expertos en patología mamaria, pedimos vuestra indulgencia y críticas constructivas.

Agradecemos vivamente a la Junta Directiva y a su Presidente, el Dr. Carlos Vázquez Albaladejo, la confianza depositada en nosotros. Esta edición no habría sido posible sin el estímulo de la Sra. Ana Turanzo Giménez, gerente de la Sociedad, y de la Sra. Marta Machengs Esteve, secretaria de redacción, cuyo soporte logístico, dedicación y entusiasmo nos han acompañado en todo momento, así como el apoyo editorial del Estudio Matías. Su inestimable colaboración y labor de equipo ha permitido que esta cuarta edición sea presentada en el 4º Congreso Español de la Mama en Madrid el mes de octubre 2019.

Nuestra mayor ilusión es que este Manual sea una obra de referencia en el quehacer diario de todos los que nos dedicamos a la senología.

Comité de Publicaciones:

**Dr. Alfonso Modolell Roig**

**Dra. M<sup>a</sup> Dolors Sabadell Mercadal**

**Dr. Màxim Izquierdo Sanz**

**Dr. Miquel Prats de Puig**

Secretaria de Redacción:

**Sra. Marta Machengs Esteve**

# Índice

<b>Capítulo 1</b>	<b>18</b>	<b>Capítulo 7</b>	<b>61</b>
<b>Concepto y evolución histórica de la Senología.</b>		<b>Factores de riesgo en cáncer de mama.</b>	
1. Concepto.	18	1. Factores de riesgo no modificables.	61
2. Definición de Senología.	18	2. Factores de riesgo modificables.	64
3. Evolución histórica del tratamiento del cáncer de mama.	20		
4. Sociedad Internacional de Senología.	20	<b>Capítulo 8</b>	<b>68</b>
5. European Society of Breast Cancer Specialist - Eusoma.	21	<b>Mama normal y anomalías del desarrollo.</b>	
6. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. SESPM.	21	1. Desarrollo de la mama.	68
7. Conclusiones para el futuro.	23	2. Morfología de la mama adulta.	70
		3. Vascularización e Inervación.	70
		4. Drenaje linfático de la mama.	71
		5. Anomalías del desarrollo.	71
<b>Capítulo 2</b>	<b>25</b>		
<b>Unidades funcionales de patología mamaria.</b>		<b>Capítulo 9</b>	<b>75</b>
1. Unidades de mama.	25	<b>Dolor mamario.</b>	
2. Modelos de unidades y acreditación.	27	1. Clasificación.	75
3. Futuro.	30	2. Diagnóstico.	79
<b>Capítulo 3</b>	<b>31</b>	<b>Capítulo 10</b>	<b>86</b>
<b>Anatomía de la mama.</b>		<b>Ginecomastia.</b>	
1. Anatomía de la mama.	33	1. Diagnóstico.	86
2. Relaciones músculo-fasciales de la mama.	35	2. Tratamiento.	88
3. Axila.	37		
4. Inervación.	38	<b>Capítulo 11</b>	<b>91</b>
5. Vascularización.	39	<b>Diagnóstico por la imagen.</b>	
6. Linfáticos.	40	1. Cribado mediante técnicas de imagen en mujeres asintomáticas.	92
		2. Diagnóstico loco-regional de cáncer de mama y procesos benignos. Seguimiento de la mama tratada.	94
		3. Diagnóstico de extensión sistémica del cáncer de mama.	96
<b>Capítulo 4</b>	<b>42</b>		
<b>Propedéutica: Anamnesis. Inspección. Exploración.</b>		<b>Capítulo 12</b>	<b>98</b>
1. Anamnesis.	42	<b>Cribado de cáncer de mama.</b>	
2. Exploración física.	42	1. ¿Es eficaz el cribado de cáncer de mama?	98
3. Factores de riesgo.	43	2. Beneficios y riesgos del cribado.	99
		3. Bases de un programa de cribado de cáncer de mama.	99
		4. Recomendaciones y situación actual del cribado de cáncer de mama.	100
		5. El futuro del cribado de cáncer de mama. Cribado personalizado.	101
<b>Capítulo 5</b>	<b>48</b>		
<b>Epigenética en cáncer de mama.</b>			
1. Metilación del ADN.	48		
2. Modificación de histonas.	49		
3. Micro RNA.	49		
4. Alteración de los patrones epigenéticos en el cáncer de mama.	50		
5. Utilidad clínica de las alteraciones epigenéticas en cáncer de mama.	51		
<b>Capítulo 6</b>	<b>57</b>		
<b>Estilo de vida y cáncer de mama.</b>			
1. Dieta y cáncer de mama.	58		
2. Actividad física.	59		
3. Índice de Masa Corporal (IMC).	59		
4. Fertilidad y riesgo.	59		

<b>Capítulo 13</b>	<b>104</b>
--------------------	------------

### **Aportaciones diagnósticas de la medicina nuclear.**

1. Gammagrafía ósea.	104
2. Ventriculografía isotópica - FEVI – MUGA.	105
3. Gammagrafía mamaria.	105
4. Ganglio centinela - cirugía radioguiada en cáncer de mama.	106
5. ROLL – SNOLL.	107
6. Otros marcadores.	107
7. Anestesia.	108
8. Secuencia temporal de la biopsia del GC en la cirugía de carcinoma de mama.	108
9. Ganglio centinela en terapia sistémica neoadyuvante (TSN).	109
10. PET en cáncer de mama.	110

<b>Capítulo 14</b>	<b>115</b>
--------------------	------------

### **Métodos de punción diagnóstica. PAAF. BAG. BAV.**

1. Punción aspiración con aguja fina (PAAF).	115
2. Punción biopsia con aguja gruesa (BAG).	117
3. Biopsia asistida por vacío (BAV).	118
4. BLES (Breast Lesion Excision Sample).	120
5. Técnicas de guía de los procedimientos intervencionistas.	120
6. Preparación de la paciente, material y cuidados pospunción.	121

<b>Capítulo 15</b>	<b>123</b>
--------------------	------------

### **Estudio citológico de la mama y ganglios regionales.**

1. Diagnóstico de benignidad.	123
2. Diagnóstico de la hiperplasia epitelial.	124
3. Diagnóstico de sospecha.	124
4. Diagnóstico de malignidad.	124
5. Estudio citológico del ganglio linfático.	126

<b>Capítulo 16</b>	<b>128</b>
--------------------	------------

### **Patología mamaria benigna. Lesiones benignas y proliferativas sin atipias.**

1. Anomalías del desarrollo.	128
2. Trastornos funcionales.	129
3. Procesos inflamatorios.	131
4. Procesos pseudotumorales.	132
5. Lesiones proliferativas.	133
6. Tumores benignos.	134

<b>Capítulo 17</b>	<b>138</b>
--------------------	------------

### **Fibroadenoma.**

1. Diagnóstico clínico.	138
-------------------------	-----

<b>Capítulo 18</b>	<b>144</b>
--------------------	------------

### **Secreciones mamarias.**

1. Derrames mamarios.	144
2. Procesos patológicos específicos.	146
3. Procesos inflamatorios.	151

<b>Capítulo 19</b>	<b>153</b>
--------------------	------------

### **Procesos Inflamatorios.**

1. Mastitis infecciosas.	154
2. Mastitis no infecciosas.	158

<b>Capítulo 20</b>	<b>164</b>
--------------------	------------

### **Lactancia materna. Fisiología y patología.**

1. Medicamentos y lactancia.	166
2. Patologías mamarias durante la lactancia.	166

<b>Capítulo 21</b>	<b>171</b>
--------------------	------------

### **Patología mamaria infanto-juvenil.**

1. Tumores.	172
2. Galactorrea.	174
3. Lesiones inflamatorias o traumáticas.	174
4. La intumescencia mamaria neonatal.	174
5. Telarquia prematura.	174
6. Ginecomastia.	174
7. Papilomatosis juvenil.	175
8. Patología mamaria y Body Art.	176

<b>Capítulo 22</b>	<b>177</b>
--------------------	------------

### **Lesiones precursoras y preinvasivas del cáncer de mama. Hiperplasia. Hiperplasia atípica. Lesiones de células columnares y carcinoma in situ.**

<b>Capítulo 23</b>	<b>184</b>
--------------------	------------

### **Imágenes diagnósticas de las lesiones premalignas. Correlación radio-patológica.**

1. Lesiones premalignas.	184
2. Lesiones preinvasivas.	190

<b>Capítulo 24</b>	<b>195</b>
--------------------	------------

### **Lesiones premalignas y preinvasoras en patología mamaria. Generalidades y clasificación.**

<b>Capítulo 25</b>	<b>201</b>
--------------------	------------

### **Indicación de cirugía de las lesiones preinvasoras y CDIS.**

1. Hiperplasia atípica (HA).	202
2. Neoplasia lobulillar (NL).	203
3. Atipia de epitelio plano (AEP) DIN 1a.	204
4. Cicatriz radial (CR).	205
5. Lesiones proliferativas apocrinas.	205
6. Lesiones papilares (LP) DIN papilar.	205
7. Carcinoma ductal in situ (CDIS) DIN 1c, 2 y 3.	206

<b>Capítulo 26</b>	<b>210</b>	<b>Capítulo 33</b>	<b>260</b>
<b>Indicaciones de la radioterapia en las lesiones preinvasoras.</b>		<b>Implicaciones pronósticas y terapéuticas de la clasificación molecular del cáncer de mama.</b>	
1. Beneficios del tratamiento radioterápico del CDIS.	210	1. Aspectos genéticos del cáncer.	260
2. Líneas de futuro.	214	2. Clasificación molecular del cáncer de mama.	262
<b>Capítulo 27</b>	<b>221</b>	3. Subtipo intrínseco basado en la expresión génica versus histopatológica.	264
<b>Tratamiento Sistémico de las Lesiones Preinvasivas y CDIS.</b>		4. Implicaciones clínicas de los subtipos luminales en la enfermedad RH+/HER2-negativa.	266
1. Tamoxifeno adyuvante.	221	5. Implicaciones clínicas de los subtipos no luminales en la enfermedad RE+/HER2-negativa.	267
2. Inhibidores de la aromatasas en adyuvancia del CDIS.	223	6. Implicaciones clínicas dentro de la enfermedad HER2-positiva.	268
3. Estudios en CDIS HER2 positivos.	223	7. Implicaciones clínicas dentro del cáncer de mama triple negativo (CMTN).	269
4. Tests genómicos: DCIS SCORE.	224		
<b>Capítulo 28</b>	<b>228</b>	<b>Capítulo 34</b>	<b>273</b>
<b>Clasificación anatomopatológica del cáncer de mama.</b>		<b>Manejo de las muestras para tests inmunohistoquímicos, moleculares y genéticos.</b>	
1. Neoplasias epiteliales malignas.	228	1. Tiempo de isquemia.	273
2. Neoplasias mesenquimales malignas.	232	2. Estudio macroscópico de la muestra.	275
3. Neoplasias fibroepiteliales malignas.	233	3. Fijación.	275
4. Linfomas.	233	4. Inclusión en parafina.	276
5. Metástasis.	233	5. Selección del bloque para análisis.	276
<b>Capítulo 29</b>	<b>236</b>	6. Recomendaciones.	276
<b>Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama.</b>		<b>Capítulo 35</b>	<b>279</b>
1. Factores pronósticos en CM inicial.	237	<b>Estudio de extensión local y sistémico según estadio.</b>	
2. Factores predictivos en CM inicial.	239	1. Estudio de extensión local.	280
3. Factores pronósticos / predictivos en CM metastásico (CMM).	240	2. Estudio de extensión sistémico.	281
<b>Capítulo 30</b>	<b>243</b>	<b>Capítulo 36</b>	<b>285</b>
<b>Inmunidad y cáncer de mama. Infiltración linfocitaria peritumoral (TILs).</b>		<b>Firmas genéticas.</b>	
1. Subtipos celulares de TILs en cáncer de mama.	243	1. Test MammaPrint®.	286
2. Evaluación de los TILs en cáncer de mama.	243	2. Test Oncotype DX®.	289
3. Consideraciones prácticas para la cuantificación de los TILs.	246	3. Test EndoPredict®.	294
4. Relevancia clínica de los TILs y validación clínica.	247	4. Test PAM50/PROSIGNA®.	298
<b>Capítulo 31</b>	<b>249</b>	<b>Capítulo 37</b>	<b>302</b>
<b>Biopsia líquida. Células tumorales circulantes en sangre periférica.</b>		<b>Evolución del tratamiento quirúrgico de la mama. Indicaciones actuales.</b>	
1. Células tumorales circulantes.	249	1. Cirugía conservadora (CC).	303
2. AND tumoral circulante.	250	2. Mastectomía.	306
<b>Capítulo 32</b>	<b>255</b>	3. Cirugía oncoplástica.	306
<b>Clasificación molecular y genómica del cáncer de mama.</b>			

<b>Capítulo 38</b>	<b>313</b>
--------------------	------------

### **Evolución del tratamiento quirúrgico de los ganglios loco-regionales.**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Introducción.                                      | 313 |
| 2. Concepto y definición del ganglio centinela.       | 313 |
| 3. Validación de las distintas técnicas de detección. | 314 |
| 4. Situaciones especiales.                            | 316 |

<b>Capítulo 39</b>	<b>324</b>
--------------------	------------

### **Radioterapia de la mama y áreas ganglionares.**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Indicaciones y esquemas de radioterapia. | 324 |
| 2. Toxicidad.                               | 330 |

<b>Capítulo 40</b>	<b>334</b>
--------------------	------------

### **Irradiación parcial de mama.**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Justificación de la irradiación parcial. | 334 |
| 2. Indicaciones de la irradiación parcial.  | 334 |
| 3. Técnica de irradiación.                  | 335 |

<b>Capítulo 41</b>	<b>341</b>
--------------------	------------

### **Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama infiltrante.**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Carcinoma de mama infiltrante subtipo luminal HER2 negativo. | 341 |
| 2. Carcinoma de mama infiltrante subtipo HER2 positivo.         | 343 |
| 3. Carcinoma de mama infiltrante subtipo triple negativo.       | 345 |

<b>Capítulo 42</b>	<b>347</b>
--------------------	------------

### **Tratamiento sistémico primario en cáncer de mama inicial.**

- |  |     |
|--|-----|
| 1. Subtipos tumorales y estratificación del riesgo.                | 348 |
| 2. Tratamiento sistémico primario del cáncer de mama tipo luminal. | 349 |
| 3. Tratamiento primario para el cáncer de mama HER2 positivo.      | 350 |
| 4. Tratamiento primario para el cáncer de mama Triple Negativo.    | 351 |

<b>Capítulo 43</b>	<b>353</b>
--------------------	------------

### **Tratamiento quirúrgico tras neoadyuvancia.**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Introducción: Ventajas, inconvenientes, indicaciones y pautas.                   | 353 |
| 2. TSP y cirugía: Valoración de la respuesta tumoral al tratamiento.                | 354 |
| 3. TSP y cirugía: Planificación del tratamiento quirúrgico.                         | 355 |
| 4. TSP y estadificación: Valoración de la respuesta ganglionar y sus implicaciones. | 355 |

<b>Capítulo 44</b>	<b>358</b>
--------------------	------------

### **Tratamiento hormonal adyuvante en cáncer de mama. Pacientes pre o perimenopáusicas.**

- |  |     |
|--|-----|
| 1. Tamoxifeno.   | 358 |
| 2. Supresión de la función ovárica y amenorrea quimioinducida en pacientes premenopáusicas: Evidencia previa a 2014 y resultados estudio SOFT. | 360 |
| 3. Inhibidores de la Aromatasa (IA) en pacientes premenopáusicas.  | 364 |

<b>Capítulo 45</b>	<b>367</b>
--------------------	------------

### **Tratamiento hormonal adyuvante en cáncer de mama. Pacientes postmenopáusicas.**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. IA vs tamoxifeno: Estrategia de inicio.                                      | 369 |
| 2. IA tras 2-3 años de tamoxifeno: Switching y secuencialidad.                  | 369 |
| 3. IA de continuación tras 5 años de tamoxifeno.                                | 370 |
| 4. Tamoxifeno de continuación tras 5 años de tamoxifeno.                        | 370 |
| 5. Terapia de continuación con IA tras 5 años previos de HT.                    | 371 |
| 6. Efectos adversos de tamoxifeno vs IA.  | 373 |
| 7. Comentarios finales y recomendaciones del THA en pacientes postmenopáusicas. | 373 |

<b>Capítulo 46</b>	<b>377</b>
--------------------	------------

### **Epidemiología y prevención farmacológica del cáncer de mama.**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Factores de riesgo para el cáncer de mama. | 377 |
| 2. Determinación del riesgo.                  | 378 |
| 3. Prevención farmacológica.                  | 378 |

<b>Capítulo 47</b>	<b>383</b>
--------------------	------------

### **Seguimiento en cáncer de mama.**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Pacientes de bajo riesgo.                          | 385 |
| 2. Pacientes de riesgo intermedio.                    | 385 |
| 3. Pacientes de alto riesgo.                          | 385 |
| 4. Seguimiento de pacientes con lesiones premalignas. | 386 |

<b>Capítulo 48</b>	<b>388</b>
--------------------	------------

### **Cáncer de mama en el varón.**

- |                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 1. Predisposición genética. | 388 |
| 2. Histopatología.          | 388 |
| 3. Pronóstico.              | 389 |
| 4. Clínica y diagnóstico.   | 389 |
| 5. Tratamiento.             | 390 |

<b>Capítulo 49</b>	<b>392</b>
--------------------	------------

### **Cáncer de mama en la mujer joven.**

- |                 |     |
|-----------------|-----|
| 1. Diagnóstico. | 392 |
| 2. Tratamiento. | 393 |
| 3. Seguimiento. | 394 |

<b>Capítulo 50</b>	<b>396</b>	<b>Capítulo 57</b>	<b>437</b>
<b>Fertilidad y cáncer de mama.</b>		<b>Alto riesgo genético: Manejo práctico.</b>	
1. Epidemiología.	396	1. El cáncer de mama familiar y hereditario.	437
2. Tratamiento de la esterilidad.	396	2. Diagnóstico clínico.	438
3. Efecto de la quimioterapia y radioterapia en el cáncer de mama.	397	3. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios relacionado con los genes BRCA1/2.	439
4. Preservación de la fertilidad.	397	4. Cáncer de mama hereditario relacionado con otros genes de alto riesgo.	441
		5. Genes de moderada penetrancia de cáncer de mama.	441
		6. Factores modificadores de riesgo.	442
<b>Capítulo 51</b>	<b>401</b>	<b>Capítulo 58</b>	<b>445</b>
<b>Cáncer de mama y embarazo.</b>		<b>Tratamiento de las recidivas locales.</b>	
1. Cáncer de mama diagnosticado durante la gestación.	401	1. Riesgo de recidiva después del tratamiento del cáncer de mama.	445
2. Embarazo después del cáncer de mama.	403	2. Prevención.	447
		3. Diagnóstico de la recidiva.	448
		4. Tratamiento de la recidiva local.	449
		5. Tratamiento de la recidiva regional.	451
<b>Capítulo 52</b>	<b>405</b>	<b>Capítulo 59</b>	<b>454</b>
<b>Cáncer de mama en la paciente mayor y de edad avanzada.</b>		<b>Técnicas de reconstrucción mamaria.</b>	
1. Epidemiología.	405	1. Tipos de reconstrucción.	455
2. Valoración de la paciente mayor con cáncer de mama.	406	2. Otras consideraciones.	460
3. Cirugía.	409	3. Conclusiones.	460
4. Radioterapia en pacientes de edad avanzada.	410		
5. Hormonoterapia.	413	<b>Capítulo 60</b>	<b>462</b>
6. Quimioterapia en adyuvancia y neoadyuvancia.	415	<b>Medicina personalizada genómica en cáncer de mama: Farmacogenética de la terapia hormonal.</b>	
7. Cáncer de mama metastásico en edad avanzada.	417		
<b>Capítulo 53</b>	<b>419</b>	<b>Capítulo 61</b>	<b>466</b>
<b>Tumor Phyllodes.</b>		<b>Enfermería oncológica en cáncer de mama. Hospital de Día.</b>	
1. Anatomía patológica.	419	1. Funciones de la enfermería de la unidad de mama.	467
2. Características macroscópicas.	419	2. Tratamientos oncológicos sistémicos.	469
3. Características microscópicas.	419	3. Toxicidades.	470
4. Diagnóstico.	420		
5. Tratamiento.	421	<b>Capítulo 62</b>	<b>471</b>
6. Pronóstico y factores predictivos de recidiva.	421	<b>Enfermería Oncológica en unidades de mama. Gestora de casos. Data manager. Investigación clínica.</b>	
		1. Objetivos.	471
		2. Intervenciones de la gestora de casos.	472
		3. Investigación de enfermería en oncología.	473
		4. Enfermería y ensayos clínicos.	473
<b>Capítulo 54</b>	<b>423</b>		
<b>Enfermedad de Paget del pezón.</b>			
1. Diagnóstico.	424		
2. Tratamiento.	425		
<b>Capítulo 55</b>	<b>427</b>		
<b>Carcinoma Inflamatorio.</b>			
1. Epidemiología.	427		
2. Biología tumoral.	428		
3. Diagnóstico.	429		
4. Tratamiento.	430		
5. Conclusiones.	432		
<b>Capítulo 56</b>	<b>434</b>		
<b>Carcinoma oculto de mama.</b>			
1. Diagnóstico.	434		
2. Pronóstico.	435		
3. Tratamiento.	435		



<b>Capítulo 63</b>	<b>476</b>	<b>Capítulo 69</b>	<b>524</b>
<b>Atención psicológica en cáncer de mama.</b>		<b>Niveles de evidencia en investigación clínica y ensayos clínicos en fase temprana.</b>	
1. Evaluación psicológica.	476	1. Niveles de evidencia y grados de recomendación.	524
2. Intervención psicológica.	476	2. Ensayos clínicos en fase inicial.	529
3. Tratamientos complementarios.	477	3. Ensayos en fases tardías <sup>13</sup> .	531
4. Supervivencia.	477		
5. Preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas jóvenes.	477		
<b>Capítulo 64</b>	<b>479</b>	<b>Capítulo 70</b>	<b>533</b>
<b>Autoimagen y calidad de vida durante y después del tratamiento.</b>		<b>Evaluación crítica de los tratamientos naturales y no farmacológicos.</b>	
		1. Tratamientos naturales: ¿complementarios, alternativos o integrativos?	533
		2. Náuseas, vómitos y caquexia.	534
		3. Terapia antiestrogénica. Tratamientos paliativos/preventivos de los efectos secundarios.	536
		4. Tratamientos de apoyo: Hongos y combinación de hexafosfato de inositol e inositol.	540
		5. Precauciones de uso con los antioxidantes.	542
		6. Tratamiento fitoterápico de la mastodinia en SPM.	542
<b>Capítulo 65</b>	<b>485</b>	<b>Capítulo 71</b>	<b>547</b>
<b>Linfedema braquial relacionado con el cáncer de mama.</b>		<b>Atención primaria en el circuito asistencial de la patología mamaria.</b>	
1. Prevención.	487	1. Como actuar con las pacientes con cáncer de mama: Circuito a establecer.	548
2. Tratamiento.	488		
3. Conclusión.	492		
<b>Capítulo 66</b>	<b>495</b>	<b>Capítulo 72</b>	<b>553</b>
<b>Tratamiento de fisioterapia en el cáncer de mama.</b>		<b>Valoración de la incapacidad laboral en pacientes con cáncer de mama.</b>	
1. Fisioterapia en la cirugía oncológica.	495	1. Concepto de incapacidad laboral.	553
2. Tratamiento de las secuelas de la cirugía de mama.	498	2. Valoración de la incapacidad laboral.	554
3. Linfedema secundario.	501	3. Valoración de las secuelas del cáncer de mama y grados funcionales.	556
4. Tratamiento de fisioterapia en las secuelas de los tratamientos de hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia.	506		
<b>Capítulo 67</b>	<b>508</b>	<b>Anexo I</b>	<b>561</b>
<b>Tratamiento del cáncer de mama metastásico.</b>		<b>Clasificación TNM AJCC 8ª Edición.</b>	
1. Tratamiento en el cáncer de mama metastásico / recurrente receptores hormonales positivos, HER2 negativo.	508	1. Lesiones que no tienen estadio según TNM de mama.	561
2. Tratamiento en el cáncer de mama metastásico / recurrente HER2 positivo.	510	2. Otros factores recomendables.	563
3. Tratamiento en el cáncer de mama metastásico / recurrente triple negativo (TN).	510		
4. Tratamiento con radioterapia paliativa.	511	<b>Anexo II.</b>	<b>575</b>
<b>Capítulo 68</b>	<b>516</b>	<b>The St. Gallen International Consensus Guidelines for The Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019.</b>	
<b>Tratamiento de soporte y cuidados paliativos.</b>		1. Introducción.	575
1. Indicación de la intervención de cuidados paliativos.	516	2. Patología y subtipos moleculares.	575
2. Control de síntomas.	516	3. Tratamiento loco-regional.	576
3. Atención en el final de la vida.	521	4. Terapia sistémica: Tratamiento endocrino.	577
		5. Terapia sistémica: Quimioterapia (QT)	578
		6. Bisfosfonatos adyuvantes.	579
		7. Carcinoma ductal in situ.	579
		8. Test genéticos.	579
		9. Supervivientes.	579

## Foreword.

Breast cancer is the most frequent malignancy in women worldwide, with a global incidence of about 2 million women per year, and a large variation in incidence as well as in mortality from one country to another. Even for similar disease presentations, the prognosis varies a lot depending on the health care infrastructure and the socioeconomic status. Especially in developed countries, huge progress has been made with a decrease of the relative breast cancer mortality from 40% around 1975 to about 17% in 2015. This impressive improvement of the outcomes after a breast cancer diagnosis is obtained in the first place by earlier diagnosis, thanks to public awareness and population screening. Thereafter, diagnosed patients receive their locoregional and systemic treatment in a much more evidence-based and technically optimised way. Subsequently, our increased understanding of tumour biology, risk factors and treatment interactions improved long-term survival to such an extent that we are now progressively investigating how and to what extent we could de-escalate the burden of multi-modality treatment. This de-escalation is required to improve the quality of life of breast cancer survivors, who still all too often suffer from the side effects of surgery, radiation therapy, chemotherapy and long-term endocrine manipulations.

We learned that breast cancer is not “just one entity”, but that it consists of a series of subtypes of breast cancer with varying clinical, molecular and thereby prognostic characteristics. A consequence of this is that breast cancer management, from prevention over early diagnosis, treatment and after care, has developed to become a constantly evolving field. Treatment paradigms, including surgery, radiation therapy and systemic treatment don't cease to evolve. Currently, most high-risk patients are being offered primary systemic therapy, followed only in second line by surgery and radiation therapy. This has led to a re-appraisal of the interactions between systemic and locoregional treatments on survival of especially high-risk patients.

The field of breast cancer continues to evolve with emerging new drugs, especially checkpoint inhibitors and immunotherapy, that have been introduced at first in the framework of clinical trials. The good news of all these complex evolutions is that doctors and researchers entering the exciting field of breast cancer are offered the opportunity for a multitude of further research options.

On a clinical point of view we moved from a model of adding treatments to a fully integrated approach where all treatment options are precisely dosed and individualized to the individual patient's disease, taking into account patient-, tumour- and other-treatment related parameters. This brings us to the final and very important conclusion: no further improvement will be possible in isolation. Optimal breast cancer care, as defined by all involved professional societies including ECCO, EUSOMA, ESMO, ESTRO, ESSO and others, should be a fully multidisciplinary effort to which also the patients are warmly invited.

For all of this, it was a great pleasure to write the introduction for the 4th edition of the “Manual de Práctica Clínica en Senología”, coordinated by the “Fundación Española de Senología y Patología Mamaria”, covering all major topics of research and clinics of breast cancer and breast disease.

**Prof. Philip M.P. Poortmans, PhD, MD.**

Head of Department of Radiation Oncology  
Marie Curie Professor Paris Science & Lettres – Institut Curie  
ECCO President  
Former ESTRO President

## Introducción.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer a nivel mundial, con una incidencia global de aproximadamente 2 millones de mujeres por año, con una gran variación entre países, tanto en la incidencia como en la mortalidad. Incluso para una presentación similar de la enfermedad, el pronóstico varía mucho según las infraestructuras de atención sanitaria y el estatus socioeconómico. Especialmente en los países desarrollados se ha avanzado enormemente, logrando una disminución de la mortalidad relativa por cáncer de mama que ha pasado de un 40% en 1975 a cerca del 17% en 2015. Esta mejora impresionante en las opciones de curación tras un diagnóstico de cáncer de mama se obtuvo en primer lugar mediante un diagnóstico más temprano, gracias a la conciencia pública y al cribado poblacional. Hoy en día, las pacientes diagnosticadas reciben tratamientos loco-regional y sistémico mucho más basados en la evidencia científica y técnicamente más óptimos. Gracias a nuestra mayor comprensión de la biología tumoral, los factores de riesgo y las interacciones del tratamiento se ha mejorado la supervivencia a largo plazo hasta tal punto que ahora estamos investigando progresivamente cómo y en qué medida podríamos reducir la carga del tratamiento multimodal. Éste último punto es crucial para mejorar la calidad de vida de las sobrevivientes de cáncer de mama, que con demasiada frecuencia sufren los efectos secundarios de la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y las manipulaciones endocrinas a largo plazo.

Hemos aprendido que el cáncer de mama no es "una entidad única", sino que consiste en una serie de subtipos de cáncer que poseen características clínicas, moleculares y pronósticas diversas. Una consecuencia de esto es que el manejo del cáncer de mama, desde la prevención hasta el diagnóstico temprano, pasando por el tratamiento y cuidados posteriores, es un campo en constante evolución. Los paradigmas de tratamiento, incluyendo la cirugía, la radioterapia y el tratamiento sistémico, no dejan de cambiar. En la actualidad, a la mayoría de los pacientes de alto riesgo se les ofrece terapia sistémica primaria, seguida solo en segunda línea por cirugía y radioterapia. Esto ha llevado a una re-evaluación de las interacciones entre tratamiento sistémico y loco-regional y su impacto en la supervivencia de las pacientes, especialmente las de alto riesgo.

El campo del cáncer de mama continúa evolucionando con nuevos fármacos emergentes, especialmente los checkpoint inhibitors y la inmunoterapia, que se introdujo por primera vez en el contexto de ensayos clínicos. La buena noticia de toda esta compleja evolución, es que los médicos e investigadores que se introducen en el apasionante campo del cáncer de mama se encuentran con múltiples oportunidades para seguir investigando.

Desde un punto de vista clínico, hemos pasado de un modelo en que los tratamientos se añadían secuencialmente, a un enfoque totalmente integrado donde todas las opciones de tratamiento se dosifican con precisión e individualizan a la enfermedad de cada paciente concreto, teniendo en cuenta los parámetros relacionados con el paciente, el tumor y otros tratamientos. Esto nos lleva a una conclusión final muy relevante: no se podrá avanzar más de forma aislada. La atención óptima del cáncer de mama, según lo definido por todas las sociedades profesionales involucradas, incluidas ECCO, EUSOMA, ESMO, ESTRO, ESSO y otras, debe ser un esfuerzo totalmente multidisciplinario al que también se invita cordialmente a participar a las pacientes.

Por todo esto, ha sido un gran placer escribir la introducción para la cuarta edición del "Manual de Práctica Clínica en Senología", coordinado por la "Fundación Española de Senología y Patología Mamaria", que cubre todos los temas principales de investigación y clínicas del cáncer de mama y las enfermedades mamarias.

**Prof. Philip M.P. Poortmans, PhD, MD.**

Head of Department of Radiation Oncology

Marie Curie Professor Paris Science & Lettres – Institut Curie

ECCO President

Former ESTRO President

## ► Capítulo 1

# Concepto y evolución histórica de la Senología.

Miguel Prats Esteve, Eduardo Basilio Bonet.

### 1. Concepto.

Senología es un neologismo híbrido del latín “sinus” y el griego “logos” o también derivado de “seno” en lengua romance, introducido por el Prof. Charles Marie Gros en 1963 en su libro “**Les Maladies du Sein**”: “**Épilogue ou Introduction a la Sénologie**” donde afirma: “**deriva de sinus en lengua romana o seno en lengua española...**”

La introducción en nuestro país, tanto de la palabra como del concepto, no fue fácil y no se puede dar aun por finalizada; por este motivo pensamos que es buen momento para que los que hemos vivido la evolución desde el principio, podamos dejar constancia histórica porque especialmente las etapas iniciales, que ya empiezan a quedar lejanas en el tiempo, podrían quedar olvidadas o mal interpretadas. Pensamos que aclarar y dar a conocer la historia es útil porque la evolución correcta de un proyecto siempre debe hacerse con el conocimiento de sus orígenes y de su evolución para aprovechar los aciertos, enmendar los errores y no reinventar lo que ya es patrimonio de la propia Sociedad. Tras treinta y cinco años, el proyecto inicial de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria sigue siendo válido. Analizar su evolución, además de cumplir con la función de aportar datos para la historia, también permitirá resaltar algunas actuaciones que consideramos aun como pendientes y que pueden ser consideradas perspectivas de futuro.

Sobre la denominación, ya Gros advertía que era necesaria una nueva palabra para distinguir lo que era un nuevo concepto. En España, existía en el diccionario la palabra Mastología como “**estudio de las enfermedades de la mama**” empleado en Latinoamérica, pero, según nuestro conocimiento, sin uso en nuestro país en aquellos años. Posteriormente se ha utilizado y se ha adaptado la definición de mastología ampliándola hasta equipararse con la de senología, llegando en algún sector a plantear polémica, aduciendo que “**seno**” no es un término adecuado.

Es evidente, que seno como mama de la mujer, es aceptado y empleado en la literatura y en el lenguaje de los países de habla hispana. Ante la generalización de la utilización del neologismo Senología en la propia Sociedad, en la Universidad, en la Revista, en los Congresos, Cursos y Reuniones, Unidades hospitalarias etc., se solicitó a la Real Academia su introducción en el Diccionario Oficial y la palabra fue aprobada el 31 de octubre de 1996. Sin embargo, se desató una campaña en contra del vocablo Senología y en favor de Mastología, que en realidad no se había utilizado nunca, y una organizada entrega de cartas a la Real Academia dejó en suspenso el acuerdo. En la XV Reunión Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria en Gandía 22/06/1996, se organizó un debate abierto para cambiar la denominación de la Sociedad, en aquel momento con 712 socios, y por amplia mayoría en la votación se decidió conservar Senología. Nunca nos hemos opuesto al empleo de Mastología por quien lo crea más adecuado en relación a su formación, máxime ahora que ambas definiciones prácticamente coinciden, y preconizamos una convivencia como sucede a nivel internacional.

### 2. Definición de Senología.

**“Nueva rama de la medicina para el estudio global e integrador de la mama normal y patológica, con un enfoque humanista”** (Ch. M. Gros).

Para comprender el valor y significado de esta definición, hay que trasladarse a la realidad en la década de los sesenta cuando el estudio y tratamiento de la Patología Mamaria considerada como “**patología externa**” no planteaba grandes problemas a pesar de los resultados a todas luces mejorables. Es importante, sin embargo, reconocer que lo que ahora parece un simple cambio de enfoque fue, en aquel momento, algo más importante. Hoy día se habla mucho de cambios de paradigma.

Paradigma es un modelo, los llamados cambios de paradigma, en realidad son evolución de conceptos y técnicas que han representado sin duda grandes avances (p.e. Tratamiento conservador). La introducción de la Senología si que fue un autentico cambio de paradigma y muchas veces no se tiene en cuenta que originó controversia y oposición. El modelo era (en los años sesenta): tumor palpable - biopsia peroperatoria - mastectomía radical ante evidencia de malignidad - radioterapia estandard - alguna actuación de hormonoterapia en ocasiones - prácticamente sin seguimiento y con pocas posibilidades ante la aparición de metástasis. La Senología preconizó un gran cambio en el modelo: el estudio global integrando las diferentes especialidades permitió y fomentó todos los avances que han tenido lugar en los últimos años.

Tiene interés analizar los ítems de la definición para delimitar el concepto:

► **Nueva rama.**

No existía ninguna dedicación especial. Las afecciones mamarias se encuadraban en la denominada **“Patología Externa”**. Estudiada de forma fragmentaria e incompleta en las diferentes especialidades relacionadas no tenía relevancia en ninguna de ellas.

► **Estudio global.**

Según Gros es la rama del saber concerniente a la mama y al seno, a la leche y a la lactancia, en las ciencias zoológicas, biológicas, médicas, veterinarias y sociológicas, así como en las artes, la poesía y la filosofía. Amplía de forma sustancial la idea de estudiar simplemente una glándula y sus enfermedades.

► **Integrador.**

La senología no tiene como finalidad cortar a la mujer en un trozo más, sino al contrario integrar este órgano en la totalidad de la mujer con su entorno maternal, conyugal, social, médico y ecológico. Se aceptaba una especie de sentido de la propiedad del especialista **“la mama es del cirujano, es del ginecólogo...”** hasta constatar la evidencia de lo que desde el concepto de Senología, hemos defendido siempre: la mama es de la mujer y debe exigir ser tratada por alguien espe-

cialmente dedicado y con un conocimiento global e integrador capaz de solucionarle los problemas en todos los aspectos. No se trata de crear un multiespecialista intruso en las otras especialidades, sino de unos profesionales que dentro de su especialidad sean capaces de, con una formación amplia, integrar su actividad con la de los otros especialistas para conseguir el mejor resultado.

► **Mama normal.**

El conocimiento de la mama normal, en el que generalmente no se profundiza, es fundamental para comprender toda la patología como perversión de la normalidad, no solamente en la estructura y función de una simple glándula sino incluyendo también sus otras funciones como la estética, erótica, simbólica, propias de la mama humana ya que, en palabras de Gros **“cuando la mama se humaniza se convierte en seno”**.

► **Patológica.**

Profundizando y actualizando todos los conocimientos pero sin que el tumor quite el protagonismo de la mujer. Los continuos avances en la investigación básica hacen imprescindible el estudio interdisciplinario para la aplicación práctica de las nuevas adquisiciones en cada una de las áreas de conocimiento.

► **Enfoque humanista.**

La senología intenta, mediante la síntesis, la unidad de nuestras múltiples acciones y diversos conocimientos con vistas a una comprensión total de la paciente en la relación médico-enfermo.



*Fig. 1.1. La Senología nació en Strasbourg gracias al Prof. Charles Marie Gros (1910-1984).*

Pensamos que, dada la finalidad de este escrito, es imprescindible recordar o bien seguramente para muchos, dar a conocer, la figura de quien tiene el mérito de haber dedicado su vida a hacer posible el desarrollo de esta nueva rama de la medicina cuya utilidad ya no se discute actualmente: El Profesor Charles Marie Gros (1910-1984) **Fig. 1.1.**

Nacido en la Provenza; matemático y médico, pero sobre todo humanista. Catedrático de Radiología, desarrolló su actividad en el Hospital Civil de Strasbourg donde fundó en 1960 la primera unidad multidisciplinaria de Patología Mamaria. Pionero de la radiología mamaria, diseñó el primer aparato específico para mamografía el Senograph de CGR que, preparado para su utilización clínica, venía a culminar los trabajos previos de estudios de la mama por RX: 1913 Salomon, cirujano en Berlín, los había aplicado en piezas operatorias para estudiar la extensión local del cáncer e hizo unas primeras descripciones de la semiología. En 1940 en América del Sur, Domínguez y Leborgne describen ya una serie de signos radiológicos con utilidad diagnóstica. En EE UU, Egan, Gershon-Cohen y otros aportan mejoras técnicas pero no disponen de aparatos específicos hasta que GE adquiere la marca francesa CGR precisamente por el Senographie.

Su bibliografía es muy extensa y abarca todos los aspectos de la patología mamaria. En 1963 en su libro **“Les Maladies du Sein”**, que aún sigue siendo un texto útil, introduce el concepto de Senología. Fueron grandes acontecimientos internacionales los cursos de Strasbourg, donde se formaron los futuros líderes de la Senología. Una primicia, a la que asistieron autoridades en la materia de todo el mundo, fue el dedicado al tratamiento conservador celebrado en 1972 con el título **“Therapeutique non mutilante des canceres du sein”** destacando en el título, tan acertadamente, que la finalidad es no mutilar a las pacientes, no al cáncer como repetimos constantemente. Es bueno tener presente el contenido de los cursos y la fecha en que se realizaron para ser realistas cuando muchas veces se nos presentan estos temas como inéditos e innovadores: 1976 **“Maladies non-cancereuses du Sein”**; 1977 **“Colloque sur les aspects psychosociologiques des maladies du sein”**; 1978 **“Le Haut Risque en Pathologie Mammaire”**; 1979 **“Sein et Douleur”**. De especial importancia para la consolidación y difusión del nuevo concepto, fueron la creación de un Certificado Universitario de Senología y la fundación de la Revista de Senología en 1975, y en 1976 la puesta en marcha de la Sociedad Internacional de Senologia a la que inicialmente denominó Societas Orbis Senologiae.

### 3. Evolución histórica del tratamiento del cáncer de mama.

El concepto de tratamiento locoregional que preconizaron Halsted y Meyer en 1881 se mantuvo inalterable durante unos 70 años. En 1948 Patey y en 1965 Madden inician una tímida reducción de la agresividad quirúrgica pero el cambio sustancial se produce con las publicaciones de Amalric y Spitalier, que ya en 1960 demuestran resultados similares con el tratamiento conservador de la mama que con el mutilante y que fueron confirmadas en 1981 por los ensayos randomizados de Veronesi y Fisher. Desde entonces se han multiplicado las novedades terapéuticas que han ido apareciendo a gran velocidad y que nos obligan a actualizar los protocolos casi anualmente: se inició con la quimioterapia adyuvante del CMF de Bonadona, que después se ha ido enriqueciendo con nuevas y más potentes drogas, la hormonoterapia con antiestrógenos y los inhibidores de la aromataza, nuevas técnicas de irradiación, la incorporación de los anticuerpos monoclonales, la biopsia del ganglio centinela, la neoadyuvancia, novedosas técnicas en el diagnóstico por la imagen y la clasificación biológica de los tumores, la información genética y el reconocimiento del valor del screening mamario. Todo ello armonizado dentro de la unidad de patología de mama multidisciplinaria que enriquece científicamente a sus miembros y que ofrece como resultado un tratamiento mejor e individualizado. Pero todo esto no se ha producido espontáneamente, sino que es el fruto de la dedicación al tema y de la colaboración interdisciplinaria que preconizó siempre la Senología.

### 4. Sociedad Internacional de Senología.

 [www.sisbreast.org](http://www.sisbreast.org)

Fue fundada en 1976 por el Prof. Charles Marie Gros que con su gran personalidad consiguió la rápida incorporación de las Sociedades preexistentes: la Sociedad Brasileira de Mastología fundada por Alberto Lima Movais Coutinho en 1959 y que consiguió el reconocimiento del título de especialista en 1978 y la Argentina que fundó el Prof. Julio Uriburu en 1967. Rápidamente se fueron incorporando la mayoría de las Sociedades Nacionales. El primer Congreso se celebró en Hamburgo en 1980 presidido por el Prof. Frishbier y se han ido sucediendo cada dos años.

En España se han celebrado dos Congresos Internacionales: el 2º en 1982 en Barcelona Presidente Prof. Miguel Prats y el 16º en Valencia en 2006 Presidente Dr. Carlos Vázquez.

En la actualidad se compone de 41 sociedades nacionales como miembros activos y de 11 internacionales y 48 regionales además de sociedades u organismos asociados. El presidente actual es el Prof. Alexander Mundinger y en el Board de Directores figura como tesorero el Dr. Edelmiro Iglesias de Lérida y en el comité científico el Dr. Miguel Prats y el Dr. Carlos Vázquez.

Tiene una Revista electrónica: “**SIS Journal**”, gratuita que se puede encontrar en:

🌐 [www.sisjournal.org](http://www.sisjournal.org)

Acredita centros de cáncer de mama. Las condiciones de acreditación se encontrarán en:

🌐 [www.sisbreast.org/accreditation/ibca/](http://www.sisbreast.org/accreditation/ibca/)

La Secretaría General en:

✉ [SIsecretary@sisbreast.org](mailto:SIsecretary@sisbreast.org)

## 5. European Society of Breast Cancer Specialist - Eusoma.

🌐 [www.eusoma.org](http://www.eusoma.org)

Fundada por Prof. U. Veronesi en 1986. El Presidente actual es R. Mansel y el Director ejecutivo es L. Marotti.

La secretaría está en Italia:

Via Paolo Toscanelli 8. 50129 Florencia.

✉ [information@eusoma.org](mailto:information@eusoma.org)

Cada 2 años organiza un Workshops europeo con la colaboración de EUROPA DONNA y la EORTC Breast Cancer Group.

Edita la revista European Journal of Cáncer.

🌐 [www.ejcancer.com](http://www.ejcancer.com)

Acredita Centros Oncológicos.

## 6. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. SESPM.

🌐 [www.sespm.es](http://www.sespm.es)

Las primeras unidades de Patología Mamaria en España fueron las del Dr. Florencio Tejerina (Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología de la Mater-

nidad Provincial de Madrid en 1961), los Dres. Cifuentes y San Román (en la Clínica de la Concepción de Madrid) y el Dr. Prats Esteve (Hospital Clínic de Barcelona); destaca también la labor del Comité de Mama de la Clínica Dexeus capitaneado por el Dr. A. Fernández-Cid.

En el año 1980, el Dr. Prats a instancias del Prof. Gros decide fundar la Sociedad Española pero en aquel momento parecía más bien una utopía por la resistencia (sobre todo por desconocimiento) de todos los estamentos, por lo que recaba la ayuda del Dr. Eduardo Basilio quien le convence de la viabilidad del proceso y le ofrece su total y continuada colaboración. Se establece una comisión gestora para iniciar los trámites y se consigue que el 31 de julio de 1980 se firme un acta fundacional en la que se integran conocidos especialistas y profesores universitarios. Se aprueban los Estatutos Fundacionales y se decide iniciar los trámites para la inscripción oficial encomendando la labor al Dr. Prats. La relación de firmantes se puede ver en la web de la Sociedad (Historia).

El día 11 de noviembre de 1980 queda inscrita la Sociedad en la sección 1ª nº 4935 del registro provincial de Asociaciones de Barcelona con el nombre de Asociación Española de Senología y Patología Mamaria. La primera Asamblea se celebra el 3 de Marzo de 1981 en ella se aprueban los estatutos y se nombra la Junta Directiva formada por: Presidente: M. Prats Esteve, Vicepresidentes: A. Fernández Cid, F. Solsona y F. Tejerina, Secretario: E. Basilio, Vicesecretario: M. Herranz, Tesorero: A. Domenech Clarós, Bibliotecario: A. Alonso y Vocales: A. Die Goyanes, A. García Vilanova, E. Junceda, D. Ribas, C. Ruiz Soto y J. J. Soler Ripoll. Así mismo a todos ellos se les considera fundadores, junto a los Dres. L. Martínez Comín, G. Zanón y P. Molina, y todos los que cursaron su inscripción en la Asociación antes de 1 de mayo 1981. Como a veces se han planteado dudas sobre el inicio de la Sociedad, este repaso de los hechos, que pronto deben pasar a ser parte de la historia, nos llevan a resumir desde nuestra situación de testigos indiscutibles que: **“La Sociedad se fundó con el esfuerzo y dedicación de los Dres. Miguel Prats Esteve y Eduardo Basilio Bonet en el año 1980, junto con otros destacados compañeros que se dedicaban al estudio de la Patología Mamaria”.**

El 28 de mayo de 1981 se realiza la Asamblea General ordinaria dentro de los actos del II Congreso Internacional de Senología de Barcelona en la que se decide la incorporación de la Asociación a la Sociedad Internacional de Senología.

El primer Presidente y fundador Dr. Prats Esteve tuvo dos mandatos en que se establecieron unas normas de Régimen Interior, se formaron los comités de Docencia y Científico en la Junta, una videoteca, se estableció el Diploma de Experto en Senología, instaurando cursos de formación y el patrocinio de cursos foráneos y se consiguió la exención del IVA. En 1987 en el Congreso de Santiago se repartió el número "O" de la Revista de la Sociedad.

Presidió el Comité organizador del II Congreso Internacional de Senología de Barcelona en el que se consiguió la colaboración de las Sociedades afines.

El siguiente presidente fue el Dr. Basilio que también presidió la Sociedad durante dos mandatos. Fundó la Fundación Española de Senología que fue aprobada por el Ministerio de Educación y Cultura en 1997 con la que se conseguían beneficios fiscales y de patrocinio, se establecieron unos mínimos para la acreditación de Unidades de Patología de Mama, se organizaron mesas redondas dentro del programa de los congresos de la Asociación Española de Cirujanos, un protocolo de colaboración con la Sociedad Española de Menopausia, se organizó un Congreso Iberoamericano en Santiago de Compostela organizado por el Dr. A. Herrero, se organizaron mesas Iberoamericanas en los Congresos de la Sociedad Internacional, se hizo un referéndum en la que los miembros de la sociedad decidieron que preferían la denominación de Senología a la de Mastología, intercambio de colaboraciones entre los congresos de las Sociedades Portuguesa y Española, se organizó una reunión del Bureau Directivo de la SIS en Barcelona, diálogos con expertos en los congresos, gestión con el Prof. Moreno para conseguir el área de capacitación para Senología pero que fue vetada por la comisión nacional de la especialidad de Ginecología, colaboración con el Grupo Multidisciplinario de Estudio de Cáncer de Mama (Dr. E. Escrich.), establecimiento de premios para comunicaciones, pósters y artículos de la revista. Se modificó el nombre de la Asociación por el de Sociedad.

El Dr. G. Zornoza inició las acreditaciones de las Unidades de Mama, puso en funcionamiento la Fundación, solucionó los problemas económicos de la Revista, en la que tuvo un gran papel como editor, hizo la homologación por la Sociedad de los títulos universitarios de Master y Especialista en Senología, se aprobó un Reglamento de Congresos, se intentó infructuosamente conseguir el área de capacitación y sufrió los problemas de la SIS. Montó la página web de la Sociedad.

El Dr. F. Domínguez Cunchillos volvió al Ministerio con la solicitud de área de capacitación, reorganizó los comités de junta directiva y fue solucionando los problemas de la página web y de la Revista. Se formó un comité de comunicación en la Junta Directiva.

El Dr. C. Vázquez Albadalejo ya no es historia dado que es el actual Presidente de la Sociedad. Pero hay que destacar en su mandato la organización del 16º Congreso Internacional de la SIS de Valencia, su designación como Presidente de la SIS, y la organización del 1er Congreso Español de la Mama celebrado en Madrid y organizado junto con la Sociedad Española Diagnóstico por la Imagen de la Mama (SEDIM) y la colaboración de más de 30 sociedades y organismos, y el nuevo impulso de la Revista de la Sociedad y su edición on line. Destacan también el Grupo de Estudios Senológicos (GES), las reuniones de consenso y la publicación de los Manuales de Práctica Clínica en Senología que llega a esta tercera edición gracias al esfuerzo del Comité de Publicaciones formado por los Drs. A. Modolell, Mª. D. Sabadell, M. Izquierdo y M. Prats de Puig, con la colaboración de las Sras. M. Machengs y A. Turanzo.

Hay que destacar que en los difíciles inicios de la Sociedad destacaron por su colaboración los Dres. F. Solsona, M. Herranz, A. Tejerina, J. M. San Román, A. Fernández-Cid, A. García Vilanova, E. Fuster, J. Barrera, A. Herrero, G. Zornoza y E. Escrich. Mención especial merecen los Secretarios de la Sociedad Dres. E. Basilio, L. López Marín y F. Tresserra que con su callada y dura labor permitieron que esta Sociedad se desarrollara tan exitosamente. Muchos más han colaborado dentro de ese espíritu de hermandad que hizo que esta Sociedad fuera una gran familia pero la limitación de espacio hace que no se les pueda mencionar.



## 7. Conclusiones para el futuro.

La Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria nació con unos objetivos muy ambiciosos y siendo consciente de que eran difíciles de alcanzar. A lo largo de estos años, y con el esfuerzo de muchos se ha ido consolidando la Sociedad y se han alcanzado muchas de las metas propuestas, pero aún quedan asignaturas pendientes que siguen justificando continuar con las líneas de trabajo abiertas y no totalmente resueltas, entre otras y como reflexiones personales, se pueden destacar:

### ► Evitar la desintegración.

Inicialmente, convocadas todas las especialidades relacionadas con la mama, aceptaron la integración, pero después, poco a poco, cada especialidad fue creando su propia “senología” produciéndose una dispersión que no es útil. Es momento de plantearse de nuevo una integración en una especie de federación que, conservando personalidades, coordine los esfuerzos que en realidad van siempre encaminados al mismo fin. Incluso desde un punto de vista práctico, en momentos difíciles para organizar actividades, podría ser un buen motivo para volver al concepto inicial. Ya empezamos a tener logros en este sentido, como los Congresos de la Mama, pero la tarea debe continuar.

### ► Incorporación de Senología en el Diccionario de la Real Academia Española (RAE).

La palabra Senología fue aceptada para el Diccionario de la Real Academia Española en 1996, pero después no se introdujo. Durante todo este tiempo, su utilización ha ido en aumento y se envió una carta a la RAE con numerosas firmas de los asistentes al XXV Congreso de San Sebastian con la finalidad de solicitar su aceptación definitiva. Es un objetivo lógico y totalmente alcanzable pues el diccionario acepta los vocables que se utilizan de forma reglada y ello es, hoy día, aún más fácil de demostrar que en 1996, cuando ya se consideró positivamente.

### ► Obtención del reconocimiento de un Título Oficial para la especialidad.

Necesario para acreditar que un profesional tiene, además de su especialidad de origen, una capacitación en esta nueva rama de la Medicina, cuyos conocimientos, en continua evolución no se adquieren en ninguna especialidad.

Es imprescindible, ante la expansión de las enfermedades mamarias y la necesidad de una asistencia específica de alta calidad, regular la titulación necesaria para asegurar esta calidad tanto dentro como fuera de las Unidades. Hay que seguir buscando la adaptación a la variable legislación sobre el tema.

### ► Completar la regulación y acreditación de las Unidades y hacerlo oficial con la creación de plazas dotadas específicas.

Las Unidades de Mama consiguen que el tratamiento de las mujeres sea multidisciplinar y a través del protocolo de Acreditación de Unidades de la SESPM, cuya finalidad es reconocer la excelencia, trabajan con todas las condiciones necesarias para ofrecer la mejor atención científica y humana a los pacientes. Para su estructuración y funcionamiento se exigen unos controles de calidad que aseguran la mejor atención y se procura que todas las Unidades que trabajan en este sentido puedan tener este reconocimiento que sin duda contribuye a su prestigio. Aún existen lo que desde tiempo venimos llamando como Unidades Virtuales que pretenden ofrecer lo que es una realidad indiscutible sin reunir las condiciones y regulación necesarias. No se comprende la existencia real de Unidades Especializadas sin especialistas. Conseguir que dejen de existir “Unidades Virtuales” es un objetivo alcanzable.

### ► Regular la formación con programas y títulos académicos homologables.

Para cumplir con los objetivos anteriores, resulta imprescindible una formación adecuada, homologada y equiparable y su reconocimiento, y este es otro de los objetivos que sería posible conseguir a corto plazo, pues las Universidades ya expenden títulos con reconocimiento académico, que sólo precisan su aplicación en el ámbito asistencial

### ► Potenciar el conocimiento más completo de la mama normal y de la patología benigna.

### ► La gran prevalencia de la tecnología nos puede hacer olvidar que el enfoque humanista es un objetivo específico de la Senología.

Es preciso renovar y continuar el esfuerzo en este sentido.

### ► Completar la difusión del concepto de Senología y su necesidad.

Pretendemos que se conozca la historia ya no muy reciente, sobre todo con la idea de que no se reinvente constantemente, sino que se emplee lo que ya existe como base para seguir avanzando y aceptamos que aún quedan muchos problemas por resolver; es necesario reconocerlo para seguir la trayectoria ascendente de una Sociedad que nació con unos objetivos muy claros que aún son vigentes.

## ☐ Bibliografía:

- [1] Amalric R., Spitalier J. M. Césiumthérapie Curative des Cancers du Sein. Paris: Masson;1973.
- [2] Gómez de la Serna R. Senos. Barcelona: Editorial AHR;1971.
- [3] Gros Ch. M. Les Maladies du Sein. Paris: Masson;1963.
- [4] Gros Ch M. Symposium Europeen sur la radiologie de l'appareil mammaire. Jour Radiologie 48.11.1967.
- [5] Gros Ch M. La Sénologie. Senología 1975;0(1):7-12.
- [6] Gros D. El pecho al descubierto, Barcelona: Ed. La Campana;1988.
- [7] Gros D. Les seins aux fleurs rouges. Paris: Ed. Stock;1994.
- [8] Herrero Giménez A. Seno. Rev Sen Pat Mam 1995;2:53-4.
- [9] Montero J., Prats M. Diccionario Ilustrado de Senología. Barcelona: Doyma;1999.
- [10] Marilyn Yalom. A History of the Breast. London: Harper Collins;1997.
- [11] Prats Esteve M. Picasso, Málaga y la Senología. Rev Sen Pat Mam 2000;13(1):47-56.
- [12] Prats Esteve M. Empezar. Rev Sen Pat Mam. 1988;1:1-2.
- [13] Prats Esteve M. Senología ¿Cómo?. Rev Sen Pat Mam 1988;1:141-2.
- [14] Prats Esteve M. Senología ¿Para qué?. Rev Sen Pat Mam 1988;1:95.
- [15] Prats Esteve M. La Senologie que j'ai vecu, Oncomagazine. 2011;5(3):22-6.
- [16] Tejerina González de la Rivera F. El Seno Femenino. Madrid: Ed. Díaz de Santos;1997

## ► Capítulo 2

# Unidades funcionales de patología mamaria.

Carmen Ara Pérez, David Martínez Ramos.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer, así como la causa más frecuente de mortalidad por cáncer. Actualmente es recomendable que estas pacientes sean tratadas en el ámbito de una Unidad Funcional de Mama multidisciplinar.

El concepto de Senología fue definido por Ch. M. Gros en 1965 y, desde entonces, su idea de estudio global e integrador de la mama sigue vigente, aunque ha ido evolucionando con los años. Inicialmente, en muchos hospitales se crearon comités multidisciplinarios que aglutinaban expertos en las distintas especialidades relacionadas con la mama. Estos comités, centrados inicialmente en el diagnóstico y tratamiento de la patología mamaria, se han ido transformando hasta convertirse en Unidades Funcionales que incluyen, además, apoyo psicosocial, educación e información a las pacientes y familiares, entre otras.

En la actualidad las Unidades Funcionales de Patología Mamaria, totalmente dotadas y altamente especializadas, con estándares e indicadores de calidad, son el máximo exponente, donde la excelencia asistencial es más demostrable.

No obstante, todos estos estándares y normas asistenciales que, si bien están establecidos, no tienen una regulación homologada, aceptada y controlada por organismos gubernamentales españoles o europeos.

Organismos no gubernamentales como EUSOMA (European Society of Mastology) y SESPM (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria), entre otros, propugnan la creación de Unidades de Mama especializadas con el fin de proporcionar una atención de alta calidad a todas las mujeres afectas de cáncer de mama.

Desde 2012 se organiza la Reunión anual de Coordinadores de Unidades de Mama, impulsada por la SESPM y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en la que se comparten y discuten experiencias y modelos de actuación.

En la actualidad, desde la SESPM se está trabajando junto al Ministerio de Sanidad para establecer unas vías de actuación en cáncer de mama, que sirvan para todas las Unidades de Mama nacionales. Es un primer paso para seguir trabajando en obtener una acreditación oficial.

Del mismo modo, se está colaborando con la European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC), dependiente de la Unión Europea, en el establecimiento de unas guías de actuación e indicadores de calidad para todos los países miembros, un paso también para establecer futuras acreditaciones oficiales a nivel europeo.

### 1. Unidades de mama.

Integrar el tratamiento de la patología mamaria dentro de una Unidad de Mama especializada y multidisciplinar ha supuesto realizar un gran esfuerzo y un gran cambio de mentalidad en el enfoque de la enfermedad, que se ha de ver como un proceso transversal en el que quedan implicados todos los profesionales de diferentes especialidades y ámbitos sanitarios.

Existen diferentes modelos de Unidades, propuestos por distintas Sociedades, pero todos tienen en común una serie de requisitos básicos imprescindibles. Entre los más destacados se incluyen los siguientes<sup>1-4</sup>:

#### ► Comité multidisciplinar.

Muchas de las Unidades de Mama actuales tienen su origen en la creación inicial de un comité multidisciplinar. El comité de mama ha de estar compuesto por todos los especialistas de la Unidad de Mama que se reúnen, de manera periódica, para consensuar y tomar la mejor decisión diagnóstica y terapéutica para cada paciente. De esta forma, podría decirse que la individualización de la asistencia sanitaria a pacientes con patología mamaria alcanza su máxima expresión en los comités de mama.

La periodicidad de estas reuniones debería ser semanal. Es recomendable que se haga un acta de cada reunión y que la decisión sobre cada paciente quede reflejada en su propia historia clínica y en la base de datos.

▶ **Protocolos asistenciales.**

La Unidad debe contar con unos protocolos escritos propios, de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes, basados en guías internacionales reconocidas y en la evidencia científica. Debe realizarse una actualización periódica en la que deben participar todos los miembros de la Unidad.

▶ **Volumen de pacientes.**

Aunque no todas, la recomendación de las Sociedades es que exista un número mínimo de casos de cáncer de mama anual, entre 50 y 150 casos nuevos por año. En lo que están de acuerdo todas es que ha de ser el suficiente para lograr un nivel óptimo de expertización.

▶ **Dedicación de los profesionales.**

Todas las Sociedades incluyen un listado de profesionales imprescindibles que han de formar parte de las Unidades, pero además, existe una mejora del rendimiento de las mismas cuando, estos profesionales, o buena parte de ellos, tienen una dedicación exclusiva. Esto, sin duda, va en beneficio de las pacientes, que son tratadas por especialistas expertos que acumulan una gran experiencia profesional.

▶ **Ubicación de las unidades.**

Lo ideal es que una Unidad cuente con un espacio físico único o que, al menos, acoja la mayoría de especialidades. Esto permite una interrelación estrecha entre los profesionales, fomentando el trabajo en equipo. La paciente pasa a ser el centro del proceso, deja de acudir a los diferentes servicios y puede ser recibida por los profesionales implicados en un mismo espacio e incluso tener una visita conjunta con ellos.

▶ **Cartera de servicios.**

La Unidad de mama debe proporcionar la máxima cantidad de servicios posibles que incluyan todo el abanico de necesidades que una paciente pueda necesitar, incluyendo el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, apoyo psicológico y social, cuidados paliativos...

▶ **Base de datos.**

Las unidades deben tener una base de datos propia donde se incluyan a todas las pacientes, incorporando los indicadores de calidad a la misma que permitan obtener todos los datos estadísticos de la unidad y sea posible realizar una auditoría. Es necesario incorporar la figura de gestor de casos para asegurar la correcta inclusión de todos los datos de cada paciente.

▶ **Información a las pacientes.**

Todas las sociedades recomiendan una adecuada información a las pacientes. Esta debe ser verbal, evitando la comunicación de diagnósticos de forma telefónica y escrita. Ha de ser una información comprensible y adaptada a cada una de las pacientes y familiares para su correcta comprensión. Además, a las pacientes se les ha de proporcionar información escrita sobre los aspectos del tratamiento, sus efectos secundarios y ha de ser una información antes, durante y después del tratamiento.

## 2. Modelos de unidades y acreditación.

Existen diferentes modelos a nivel internacional y europeo que han establecido requisitos, guías e indicadores de calidad para la formación y acreditación de Unidades de Mama. NAPBC (The National Accreditation Program of Breast Centers) en Norteamérica<sup>1</sup>, SIS (Sociedad Internacional de Senología)<sup>2</sup>, EUSOMA y la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) son las más representativas.

Probablemente, la mayoría de Unidades de Mama siguen los criterios establecidos por estas sociedades aunque, por diferentes motivos, no hayan realizado ningún proceso de acreditación.

### 2.1. EUSOMA.

European Society of Mastology (EUSOMA) en el año 2000 publicó una guía que recogía los requisitos que debe cumplir una Unidad de Mama especializada<sup>5</sup>. Su objetivo principal era que todas las mujeres europeas tuviesen a su alcance una unidad multidisciplinaria y especializada en mama de alta calidad. En este sentido, concluyeron que debería existir una Unidad de Mama especializada por cada 250.000/300.000 habitantes.

Las recomendaciones de EUSOMA, ampliamente aceptadas en Europa, han influido, de manera muy importante, en la creación de unidades funcionales de mama en diferentes países Europeos y a nivel mundial. Diferentes publicaciones recogen la aplicación de estos criterios en Unidades de Mama de la Unión Europea<sup>6</sup>, independientemente de estar o no acreditadas. Las recomendaciones principales, revisadas y publicadas en 2013, quedan recogidas en la [Tabla 2.1](#)<sup>7</sup> y son imprescindibles para la acreditación de la Unidad.

Del mismo modo, establecen unos indicadores de calidad, con un mínimo obligatorio, que la Unidad de mama debe aplicar y cumplir. Dichos indicadores, 17 en total, se revisan periódicamente. La última actualización es de 2017<sup>8</sup>. En 2013 se acredita la primera unidad europea por este organismo. Hasta enero de 2019 se han acreditado 39 unidades a nivel europeo y mundial (en 8 países) y 2 unidades están en proceso de acreditación.

#### 1 Requerimientos generales

- Numero crítico: Mínimo de 150 casos nuevos de cáncer de mama anuales.
- Coordinador /director de la Unidad.
- Protocolos escritos: De diagnóstico, tratamiento y seguimiento acorde con las recomendaciones internacionales o nacionales.
- Base de datos propia. Gestor de casos.
- Comité multidisciplinar para la discusión de casos con una periodicidad semanal.
- Comunicación de diagnósticos directamente del especialista.
- Información a las pacientes. Oral y escrita acerca de las opciones de diagnóstico y tratamiento.
- Docencia para miembros de la unidad, estudiantes. Organización de cursos anuales.
- Investigación, participación en ensayos clínicos.

#### 2 Equipo profesional

- Radiólogos: Al menos dos, dedicados a patología mamaria, con la infraestructura necesaria para el diagnóstico.
- Cirujanos: Al menos 2 con dedicación exclusiva, con experiencia en reconstrucción y cirugía oncoplástica. Deben realizar al menos 50 casos nuevos por año.
- Patólogos: Al menos dos, uno con dedicación mínima del 50% a patología mamaria.
- Oncólogo médico: Al menos dos, con dedicación mínima del 50% de su trabajo.
- Oncólogo radioterápico: Al menos dos con dedicación del 40% del tiempo.
- Enfermeras: Al menos dos, con dedicación exclusiva.

#### 3 Otros servicios

- Genetista clínico.
- Medicina nuclear.
- Fisioterapia.
- Cuidados paliativos.
- Soporte psicológico.

Tabla 2.1. Recomendaciones para unidades multidisciplinarias de mama. EUSOMA.

## 2.2. SESPM.

La Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) se funda en 1980, y es pionera, a nivel mundial, al establecer en 1997 unos requisitos mínimos que debe cumplir una Unidad de Mama. A partir de esta fecha estos requisitos se han ido actualizando y ampliando.

Uno de los objetivos principales de esta sociedad es conseguir la excelencia en todo el proceso que acompaña al cáncer de mama, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y apoyo a las pacientes. También es objetivo la información y la formación de la población general, la formación continuada de los médicos dedicados a patología mamaria, enfermeras y técnicos sanitarios. En este sentido, está comprometida en promover y ayudar a las Unidades Multidisciplinares de Mama de nuestro país. En 1998 se acreditan las 4 primeras Unidades de Mama españolas, y en la actualidad existen 35 unidades acreditadas y 3 en proceso de acreditación.

En la **Tabla 2.II** se recogen los requisitos para la acreditación de Unidades de mama.

1	Reconocimiento de la dirección de los centros sanitarios que son Unidades de Mama autónomas y una antigüedad de 3 años.
2	El trabajo debe ser en equipos pluridisciplinarios integrados por especialistas en todas las disciplinas del diagnóstico y tratamiento y con reuniones semanales.
3	Formación continuada acreditada de todos los especialistas miembros de la Unidad de Mama.
4	Protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama actualizados.
5	Proveer atención en los ámbitos de la patología mamaria benigna y tratamiento. Prevención y diagnóstico precoz del cáncer, y estudios genéticos.
6	Ofrecer servicios de soporte a las pacientes: Educación sanitaria, información, soporte psicosocial y promoción de la salud mamaria.
7	Disponer de una base de datos propia o común compartida en la que se registren todos los Indicadores de calidad. Registro de la actividad asistencial de un mínimo de 3 años.
8	Facilitar a las pacientes información sobre los ensayos clínicos disponibles y de las nuevas opciones de tratamiento.
9	Mínimo de 50 casos nuevos de cáncer de mama anuales.
10	Es recomendable ser miembros de la SESPM (el coordinador de la unidad y al menos 1 miembro por cada especialidad).

Tabla 2.II. Requisitos para la Acreditación de Unidades de Mama. SESPM.

Se ha establecido una cartera de servicios que la Unidad debe proporcionar<sup>4</sup>:

1. Educación sanitaria y soporte psicosocial de las pacientes con cáncer de mama.
2. Servicio de atención psicológica.
3. Programas para las pacientes que han superado el cáncer de mama.
4. Programa de preservación de la fertilidad para las mujeres jóvenes con cáncer de mama.
5. Cuidados paliativos en las pacientes con enfermedad metastásica.
6. Trabajo en equipos pluridisciplinarios.
7. Anatomía patológica.
8. Diagnóstico por la imagen.
9. Radiología intervencionista.
10. Cirugía.
11. Cirugía reconstructora inmediata o diferida.
12. Oncología radioterápica.
13. Oncología médica.
14. Cuidados de enfermería.
15. Gestión de datos.
16. Consejo genético.
17. Investigación, participación en estudios y ensayos clínicos.
18. Docencia.
19. Mejora continuada de la calidad asistencial.

También se especifica, por parte de la Sociedad, la relación de profesionales que deben formar parte de la unidad<sup>4</sup>. Se han establecido unos indicadores de calidad que la unidad debe conseguir a medio plazo, aunque no son imprescindibles para la acreditación, las unidades deben introducirlos en su base de datos para ser utilizados en los controles de seguimiento que el Comité de acreditación realizará a todas las unidades a los 5 años de concedida la acreditación<sup>4</sup>. Desde la SESPM se realizó una encuesta sobre indicadores de calidad utilizados por las Unidades de Mama españolas para el manejo del cáncer de mama. A pesar de que había muy pocas Unidades que los utilizasen todos, sí quedó constancia que las Unidades acreditadas, utilizaban mayor número de indicadores que las no acreditadas<sup>9</sup>. Actualmente estos indicadores de calidad están en proceso de revisión y actualización.

Todos los pasos a realizar, por la Unidad que solicite la acreditación de la SESPM, están especificados en la página web de la Sociedad<sup>4</sup>.

Desde la Sociedad se quiere remarcar la importancia de la creación de Unidades de Mama multidisciplinares y la acreditación de las mismas. Sin duda, esto supone muchas ventajas para las pacientes, atención con los máximos estándares de calidad por profesionales, que toman decisiones consensuadas en un comité multidisciplinar y basadas en protocolos asistenciales, con soporte psicosocial, con constante información sobre su proceso y con la posibilidad de participar en la toma de decisiones del mismo.

Del mismo modo, supone también muchos beneficios para el profesional que forma parte de una Unidad de Mama acreditada, ya que comporta un enriquecimiento profesional y personal, un mayor nivel de experiencia, compartir con el resto de miembros la responsabilidad en la toma de decisiones, apreciar el beneficio directo para las pacientes y utilizar indicadores de calidad asistencial adecuados.

### 3. Futuro.

Todavía queda trabajo hasta conseguir que todas las pacientes sean tratadas en una Unidad de Mama multidisciplinar. Pero es labor de las Sociedades y sobre todo de los organismos oficiales, tanto nacionales como europeos conseguirlo, y en la actualidad se está trabajando en ello. Se ha de lograr una acreditación oficial, tanto a nivel nacional como europeo, que establezca los requisitos y los indicadores de calidad, adecuados a las necesidades del país, que deben cumplir las Unidades de Mama ya establecidas y promover la creación de nuevas. Estas Unidades acreditadas podrán dar cobertura a todas las pacientes en todos los aspectos relacionados con la enfermedad, y cumplir con las premisas de universalidad y uniformidad.

Además al tener todas las Unidades una forma estandarizada de actuar, con los mismos criterios, permitiría una mejora continua en la calidad asistencial de forma global, realizando una mayor y mejor docencia, así como disponer de una base de datos nacional que mejoraría la investigación.

### 📌 Take-Home messages: Ideas a retener.

- Las pacientes afectas de cáncer de mama deberían ser siempre tratadas en una Unidad de Mama multidisciplinar.
- No existe una regulación homologada de estas Unidades por parte de organismos gubernamentales oficiales.
- Sociedades médicas a nivel nacional e internacional (EUSOMA, SESPM) propugnan modelos de acreditación de Unidades de Mama.
- Estas sociedades establecen unos criterios y recomendaciones para la acreditación de unidades, así como unos indicadores de calidad que también deben cumplir.
- El futuro pasa por la creación de una acreditación oficial a nivel nacional y europeo que garantice las coberturas a toda paciente con cáncer de mama de manera uniforme y universal.

### 📖 Bibliografía:

- [1] <http://www.accredited.breastcenters.org>
- [2] <http://www.sisbreast.org>
- [3] <http://www.breastcentrescertification.com>
- [4] <http://www.SESPM.es>
- [5] EUSOMA Secretariat. The requirements of a specialist breast unit. Eur J Cancer 2000;36(18):2288-93.
- [6] Merk B, Cansado P, Fernández-Frias A et al. Application of the EUSOMA criteria in breast units in countries of the European Union. Cir Esp 2005;77(2):65-9.
- [7] Wilson AR, Marotti L, Bianchi S et al. The requirements of a specialist Breast Centre. Eur J Cancer 2013;49(17):3579-87.
- [8] Biganzoli L, Marotti L, Hart CD et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2017;86:59-81.
- [9] Treserra F, Ara C, Montealegre P et al. Indicadores de calidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer para unidades de mama: Encuesta nacional. Rev Senol Patol Mamar. 2017;30(2):45-51.



## ► Capítulo 3

### Anatomía de la mama.

Jaime Jimeno Fraile, Marisa Ortega Sánchez,  
Alfonso Rodríguez Baeza

La mama es una unidad anatómica localizada en la superficie de la pared anterior del tórax, entre la 2ª o 3ª y la 6ª o 7ª costillas en sentido cráneo-caudal, y entre el borde esternal y la línea medio axilar (o axilar anterior) en sentido medio-lateral.

Está constituida por tejido glandular (de 15 a 20 glándulas de tipo tubuloalveolar compuesto) así como por tejido conectivo (tanto celuloadiposo como fibras) y por piel (Fig. 3.1, Fig. 3.2 y Fig. 3.3)<sup>1,2</sup>.

La mama es rudimentaria en el género masculino siendo el órgano de la lactancia en el femenino, además de otras consideraciones socio-culturales y estéticas.

Su forma y tamaño varían dependiendo de factores genéticos, raciales, nutricionales, hormonales, así como de edad y de paridad, entre otros Fig. 3.4<sup>3,4</sup> véase pág. 32. Las diferentes morfologías asignadas a la mama son la semiesférica, la cónica, la péndula, la piriforme, la delgada y la aplanada.

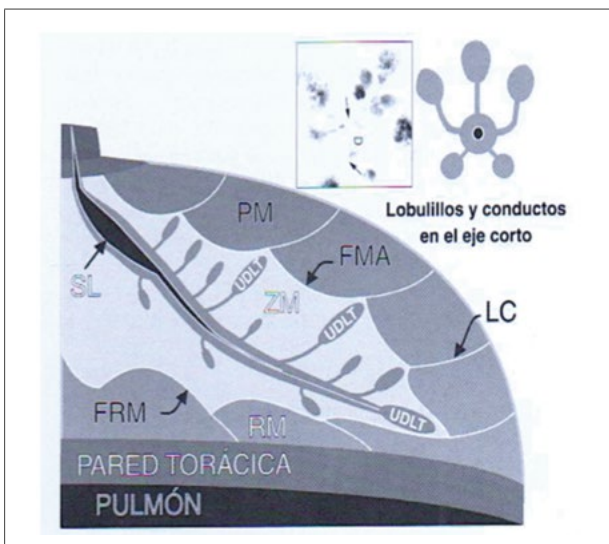


Figura 3.1. Estructura de la mama. (Tomada de Stravos, 2006).

PM: tejido adiposo premamario, FMA: fascia mamaria anterior, LC: ligamento de Cooper, SL: seno galactóforo, ZM: zona mamaria, UDLT: unidad ductolobulillar, FRM: fascia retromamaria, RM: tejido adiposo retromamario.

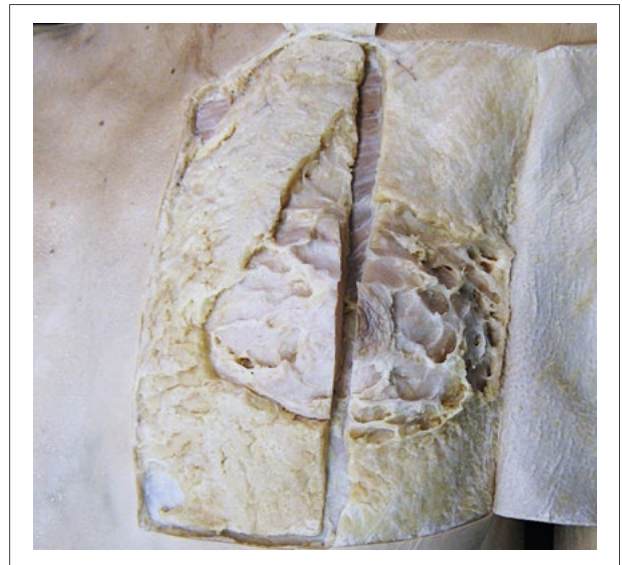


Figura 3.2. Disección de la estructura de la mama. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

Se observan las crestas fibroglandulares y las fosas adiposas de Duret.

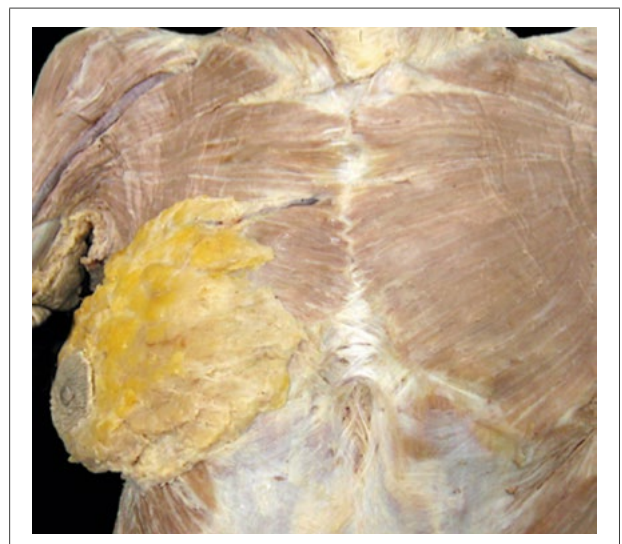


Figura 3.3. Disección de la pared anterior del tórax y de la mama. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

Se observan los músculos pectoral mayor, deltoides, oblicuo externo del abdomen así como la vaina del músculo recto del abdomen, el surco deltopectoral y la vena cefálica. El tejido celuloadiposo mamario se encuentra por delante del músculo pectoral mayor.

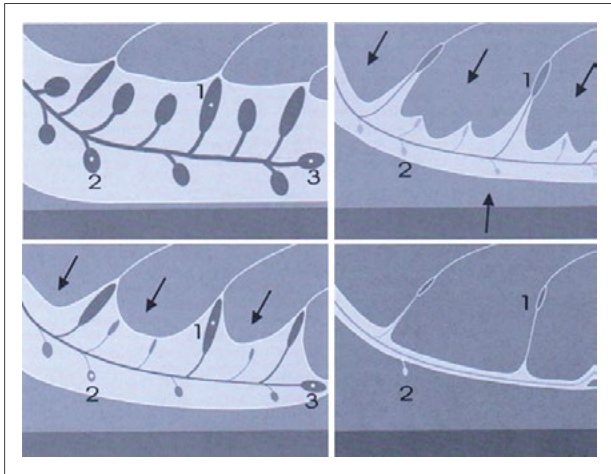


Figura 3.4. Evolución de la mama. (Tomada de Stravos, 2006).

Foto superior izquierda: mama madura con abundante tejido fibroglandular. Foto inferior izquierda: atrofia del tejido glandular, más intensa en el tejido glandular (flechas) entre los ligamentos de Cooper. Foto superior e inferior derecha: atrofia muy intensa de la mama con práctica desaparición de las unidades funcionales, persistiendo algunas de ellas incluidas en los ligamentos de Cooper, prácticamente desconectadas de los restos de tejido glandular.

El peso medio de una mama es de 200 grs, siendo su valor de 3 a 6 grs al nacer, de 400 a 600 grs durante el embarazo y de 600 a 800 grs durante la lactancia. En un estudio realizado por Parmar y cols<sup>5</sup>, a partir de mastectomías, establecen un peso medio de 545 grs en mujeres adultas, alcanzando incluso valores de 800 a 900 grs. La mama en mujeres jóvenes y nulíparas tiene una consistencia dura y elástica a la palpación, aunque esta consistencia se pierde en mujeres multíparas que han dado lactancia.

La piel que recubre la mama es habitualmente lampiña. En anatomía de superficie existe un surco intermamario (seno mamario) que separa ambas mamas, y un pliegue inframamario que le separa de la pared abdominal, a cuyo nivel se localiza un ligamento<sup>6</sup>.

En la parte central de la mama sobresale el denominado complejo areola-pezón (CAP). La areola tiene un diámetro de 2 a 6 cm siendo su cobertura cutánea delgada y pigmentada, con escaso tejido adiposo. Su coloración varía siendo rosada durante la pubertad y oscura a partir del segundo mes del embarazo. En la areola se observan una serie de relieves, los tubérculos de Morgagni, que corresponden a la desembocadura de glándulas sebáceas.

Durante la lactancia aparecen otros relieves, 4 en promedio, denominados tubérculos de Montgomery, que representan glándulas mamarias rudimentarias; estas glándulas segregan un líquido grasoso que previene la formación de grietas. El pezón (papila mamaria) se localiza aproximadamente a nivel del cuarto espacio intercostal. Su piel es rugosa, delgada y pigmentada, y está exenta de folículos pilosos y de glándulas sudoríparas, aunque tiene abundantes glándulas sebáceas. Es la región más sobresaliente de la mama y su morfología también es variable, siendo habitualmente de tipo cilíndrico o cónico, de vértice redondeado, aunque en ocasiones se observa retraído. Si trazamos una línea que una los dos pezones y estos con la escotadura esternal se conforman un triángulo equilátero, de 19 a 22 cm de lado. También se describe una distancia pezón–surco inframamario de 5 a 7 cm, y de pezón a línea medioesternal, de 9 a 11 cm. (Smith y cols<sup>7</sup>). Estas distancias tienen interés en la práctica clínica ya que permiten valorar el grado de ptosis de la mama y comprender mejor la planificación de los tratamientos quirúrgicos<sup>7</sup>.

En la constitución anatómica del complejo areola-pezón se describe el sistema músculo-elástico de Benninghoff, constituido por fibras musculares lisas y fibras elásticas. En la areola este sistema se dispone radialmente mientras que en el pezón lo hace en sentido espiral, rodeando los conductos galactóforos. Estas fibras conectan con la piel lo que produce la erección del pezón. Las fibras de disposición circular se han denominado fibras de Sappey mientras que las de disposición radial, fibras de Meyerholz.

### ► Algunos conceptos sobre el desarrollo mamario.

La mama tiene su origen embriológico en el ectodermo mediante un proceso de invaginación de células, algo similar al origen de las glándulas sudoríparas. Durante la 4ª semana del desarrollo embrionario se observan de 8 a 10 pares de nódulos en una línea que se extiende desde la axila hasta la región inguinal, la denominada línea o cresta mamaria embrionaria. Estos relieves, o nódulos, se invaginan formando cordones que posteriormente se tunelizan, quedando inmersos en el mesénquima subyacente, el cual dará lugar al estroma. En la 10ª semana (periodo fetal) sólo persiste un par de estos nódulos, que serán los responsables de la formación de las mamas definitivas. En el esquema de Williams<sup>8</sup> las mamas normales se desarrollan en el nódulo IV, siendo mamas supernumerarias superiores las que se desarrollan a partir de los nódulos I, II y III, y supernumerarias inferiores las que lo hacen a partir del nódulo V. Las anomalías descritas en la literatura<sup>9</sup> pueden ser de número, afectando a la propia glándula o solamente al pezón (polimastia, politelia, amastia, atelia) y de localización (ectopias).

La formación de mamas es característica de los mamíferos, siendo de regulación hormonal. En la especie humana tiene gran relevancia la testosterona, que en el hombre produce un efecto inhibitor de esta formación. La fase inicial de formación de las mamas queda silente hasta la pubertad, momento en que se produce la formación de los lobulillos galactóforos por influencia hormonal (estrógenos). La formación del pezón es más tardía, ya que tiene lugar al final del período fetal. Inicialmente se forma una depresión epidérmica, la fovea mamaria, donde convergen los conductos galactóforos. Después del nacimiento aparece una pequeña elevación circundante debido a la proliferación del tejido conjuntivo, dando lugar a la areola.

## 1. Anatomía de la mama.

La mama está constituida por 15 a 20 lóbulos de morfología cónica. Cada lóbulo se subdivide a su vez en lobulillos y estos en acinos, y están separados por tejido conectivo. De acuerdo con Duret<sup>8</sup> en la mama se observan crestas fibroglandulares y fosas adiposas (Fig. 3.1 y Fig. 3.2 véase pág. 31). Cada lóbulo se resuelve en un conductillo de excreción (Fig. 3.5 y Fig. 3.6 véase pág. 34), lo cuales tienen un diámetro de entre 1,7 y 2,3 mm. Antes de su desembocadura en el pezón, los conductillos presentan una dilatación fusiforme, denominada seno galactóforo (Fig. 3.6 véase pág. 34). Los conductos aumentan su diámetro durante la lactancia, alcanzando incluso los 8 mm. La unidad funcional de la mama, denominada ducto-lobulillar, está formada por el conducto terminal intralobulillar, los acinos y el tejido fibroso del estroma intralobulillar. (Fig. 3.1 véase pág. 31)

La mama presenta prolongaciones siendo la más característica la expansión superolateral (axilar o cola de Spencer). Otras expansiones descritas son la superior (o clavicular), la medial (o esternal), la inferior (o epigástrica) y la inferolateral (o hipocondríaca)<sup>8</sup>.

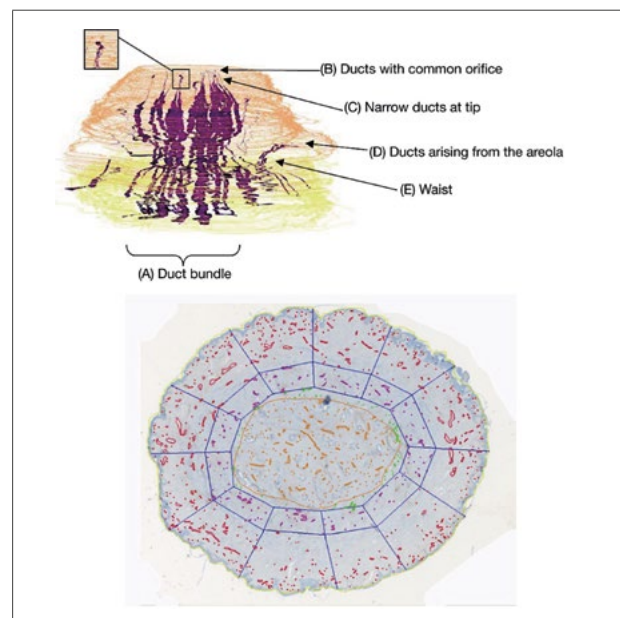


Figura 3.5. Anatomía de la mama.  
(Tomado de O'Connell y Rusby 2015).

Imagen superior: reconstrucción tridimensional de un pezón. Superficie cutánea color dorado, borde de sección en amarillo y ductos en morado. Imagen inferior: corte coronal de un pezón con tinción de endotelio vascular mediante anticuerpo antifactor VIII (rojo) donde se constata su localización periférica, mientras que los canalículos se sitúan en el centro del pezón.



Figura 3.6. Diseción de los conductos galactóforos. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

Se observa con convergencia de estos hacia el complejo areola-pezones.



Figura 3.7. Diseción de la mama para observar el septum horizontal (transversum) que subdivide parcialmente el tejido celuloadiposo mamario. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

En cuanto al complejo areola-pezones (CAP o NAP en inglés) existe un interés clínico creciente respecto al conocimiento de su irrigación y a la disposición de los conductillos ya que actualmente se intenta preservar al máximo en mastectomías después de asegurar que dicha estructura está libre de enfermedad. En estudios de la microcirculación mediante tinciones específicas de endotelio y de canalículos se ha comprobado que la distribución de la irrigación es periférica en el pezón mientras que la localización de los conductillos es central **Fig. 3.5**<sup>10</sup> véase pág. 33. De acuerdo a estos datos, la resección de una pastilla del tejido del pezón podría garantizar la resección oncológica de la mastectomía con preservación de la vascularización de los tejidos (O'Connell y Rusby<sup>10</sup>).

Después de la lactancia, y también de la menopausia, la mama sufre atrofia, tanto a nivel parenquimatoso como del estroma. Esta atrofia no es homogénea, siendo más pronunciada en el área entre los ligamentos de Cooper, donde se produce una atrofia más extensa y más rápida de las unidades ductolobulillares. Según progresa esta atrofia asimétrica, las unidades próximas a los ligamentos pueden quedar atrapadas dentro de los ligamentos y dar el aspecto de estructuras independientes de la banda de tejido glandular residual, especialmente en casos de procesos neoplásicos. **Fig. 3.4**<sup>4</sup> véase pág. 32

Otro aspecto morfológico a destacar es la presencia de tabiques fibrosos en el interior de la mama. Un tabique horizontal (septum transversum) se localiza aproximadamente en relación con la quinta costilla, con expansiones lateral y medial **Fig. 3.7**. La expansión medial (ligamento medial o vertical medial) se dirige hacia el esternón, mientras que la expansión lateral (ligamento lateral o vertical lateral) lo hace hacia la axila, concretamente hacia el borde lateral del músculo pectoral mayor. El septum contiene estructuras neurovasculares que alcanzan el CAP, como son las ramas cutáneas laterales del cuarto intercostal, recogiendo a su vez la información sensitiva del mismo. Este septum divide la glándula en un compartimento superior donde transitan ramas de las arterias toracoacromial y torácica lateral, y un compartimento inferior donde transitan ramas de la cuarta (a veces quinta y sexta) intercostales. También se ha descrito un septum vertical, localizado en la región caudal al septo transversum, que se extiende desde la región areolar hasta el pliegue inframamario.

## 2. Relaciones músculo-fasciales de la mama.

Las principales relaciones de la mama en la pared anterior del tórax se establecen con estructuras musculares, especialmente con los músculos pectorales, aunque debemos también considerar las que establece con otros músculos como son el subclavio, el serrato anterior y el recto del abdomen, teniendo en cuenta sus posibles variaciones anatómicas.

**Fig. 3.3** véase pág. 31

La fascia superficial de la pared anterior del tórax se desdobra en una lámina superficial y otra profunda respecto a la glándula mamaria<sup>6,11</sup> **Fig. 3.8**. Estas láminas se continúan craneal y caudalmente con las fascias de revestimiento superficiales de la región cervical (músculo cutáneo del cuello o platisma) y del abdomen (fascia de Camper).

Los músculos pectorales están envueltos por fascias (epimisio) siendo una la fascia del músculo pectoral mayor y otra la fascia clavipectoral (clavipectoroaxilar de Richet).

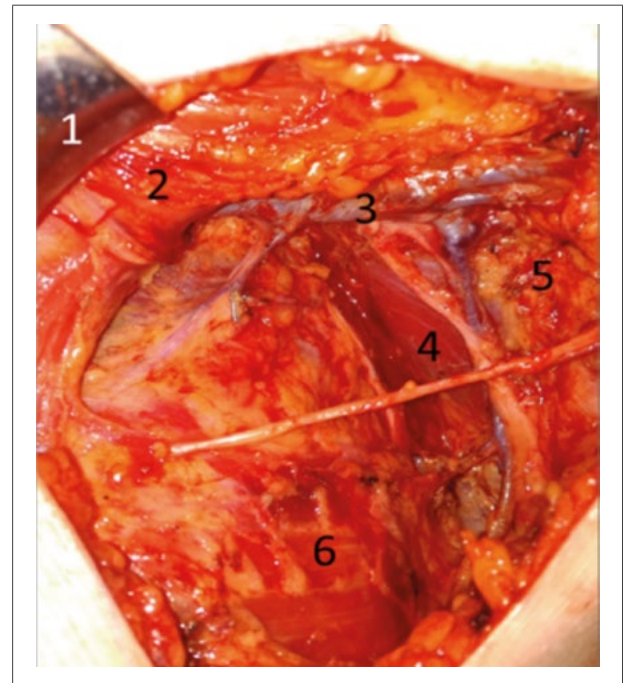


**Figura 3.8.** Diseción de la pared anterior del tórax y de la mama. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

Se observa una sección sagital de la mama, sobre el músculo pectoral mayor, así como la fascia superficial, los ligamentos suspensores (de Cooper) y el espacio retromamario (bursa de Chassaignac).

La fascia clavipectoral se une cranealmente a la clavícula, envuelve a los músculos subclavio y pectoral menor para continuar caudal y dorsalmente por la base de la axila hasta unirse con las fascias de los músculos redondo mayor y latísimo del dorso a nivel del ángulo inferior de la escápula. La fascia clavipectoral presenta en ocasiones un engrosamiento (el ligamento costoclavicular de Halsted) que se extiende desde el extremo medial de la clavícula a la primera costilla, cubriendo a los vasos subclavios a su entrada en la axila **Fig. 3.9A**, **Fig. 3.9B** véase pág. 36 y **Fig. 3.10**<sup>9</sup> véase pág. 36.

Este ligamento es considerado un punto de referencia quirúrgica en la disección axilar. La fascia que envuelve al músculo pectoral mayor se extiende desde la clavícula hasta el ángulo inferior de la escápula, pasando también por la base de la axila.



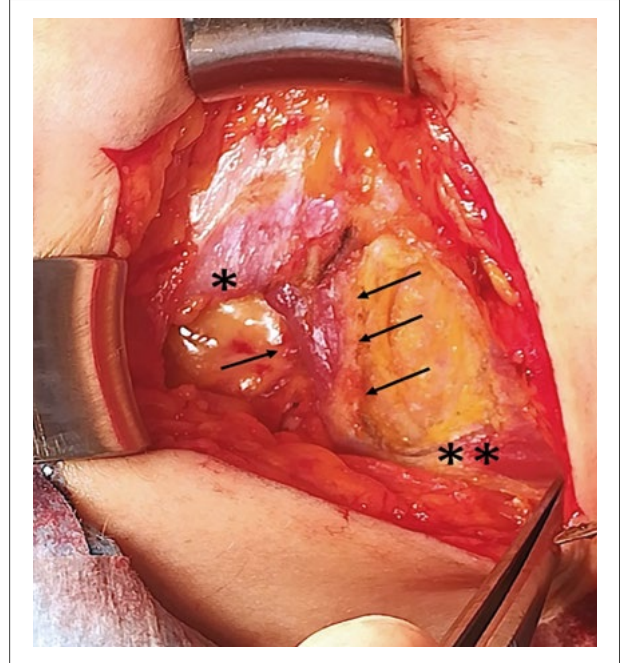
**Figura 3.9A.** Límites y musculatura de la fosa axilar durante una linfadenectomía axilar izquierda. (De Dr. Jimeno).

1 músculo pectoral mayor reclinado medialmente por un separador. 2 músculo pectoral menor. 3 vena axilar. 4 músculo subescapular. 5 músculo latísimo del dorso (dorsal ancho). 6 músculo serrato anterior.



**Figura 3.9B. Disección de la región pectoral.**  
(De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

Músculo pectoral mayor seccionado para ver el músculo pectoral menor, el tejido celuloadiposo de la axila, así como la vena cefálica en el surco deltopectoral.



**Figura 3.11. Arco axilar de Langer durante linfadenectomía axilar derecha.** (De Dr. Jimeno).

El paciente se encuentra en decúbito supino. (\*) borde libre del músculo pectoral mayor (\*\*) músculo latísimo del dorso (dorsal ancho) (flechas) arco axilar de Langer.



**Figura 3.10. Disección de la pared anterior de la axila.**  
(De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

Se ha reclinado el músculo pectoral mayor para observar el músculo pectoral menor, con la fascia clavipectoral, el ligamento de Halsted, y el músculo serrato anterior.



**Figura 3.12. Variaciones anatómicas: arco axilar de Langer e inserción coracohumeral del músculo pectoral menor. Músculo esternal.** (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

Algunas variaciones anatómicas con interés quirúrgico las encontramos en algunos de estos músculos (**Fig. 3.11** y **Fig. 3.12**)<sup>9</sup> véase pág. 36. Por ejemplo en el pectoral mayor: agenesia, presencia de músculo esternal, fascículos más o menos independientes; en el pectoral menor: Inserción humeral (recordatorio de una inserción primitiva de la cual queda como representante el ligamento coracohumeral); y en el latísimo del dorso (dorsal ancho): El arco axilar de Langer.

En la base de la axila se encuentra la fascia axilar, que es una lámina de tejido conectivo que se continúa con la fascia braquial, con la fascia torácica y con la fascia del dorso. La fascia axilar presenta perforaciones en la región media de la base de la axila, zona que cubre al cuerpo adiposo de la axila.

Entre la piel y la lámina anterior de la fascia del músculo pectoral mayor se extienden haces de tejido conectivo que constituyen los ligamentos suspensorios (retináculo cutáneo, ligamentos de Cooper) (**Fig. 3.10**). La unión de estos haces a la fascia del pectoral mayor se realiza mediante una delgada lámina de tejido conectivo laxo, que determina un espacio de deslizamiento de la mama sobre la pared torácica, el espacio retromamario (bursa de Chassaignac) (**Fig. 3.8**) véase pág. 35. En los ligamentos suspensorios se describen tres segmentos: Uno profundo, otro medio y uno anterior. En lesiones malignas cercanas a la piel se puede producir retracción de los ligamentos del segmento anterior dando lugar a la retracción de la piel adyacente (signo de piel de naranja).

A nivel de la quinta costilla, en el pliegue inframamario, se produce la unión de las láminas anterior y posterior de la fascia superficial con la fascia del músculo pectoral mayor, observándose también conexiones ligamentosas con la dermis de la región.

### 3. Axila.

La axila es una región anatómica cuya morfología es de pirámide cuadrangular, de vértice superomedial (entre clavícula y apófisis coracoides, con el ligamento de Halsted) y de base inferolateral (piel de la axila con ligamento suspensor de Gerdy) (**Fig. 3.13** y **Fig. 3.14**)<sup>3,12</sup>.

Cada una de sus cuatro paredes presenta un elemento óseo, músculos y fascias<sup>3,8,12,13</sup>. La pared anterior está formada por la clavícula, los músculos subclavio, pectoral menor y pectoral mayor, y sus respectivas fascias. La pared posterior está formada por la escápula, los músculos subescapular, redondo mayor y latísimo del dorso, y sus respectivas fascias. La pared medial está formada por las costillas, el músculo serrato anterior y su fascia. Y la pared lateral está formada por el húmero (especialmente el cuello), así como por el origen común de los músculos coracobraquial y porción corta del bíceps braquial (coracobíceps) en la apófisis coracoides, con sus respectivas fascias.

El contenido de la cavidad axilar es de abundante tejido celuloadiposo, vasos axilares y sus ramas, colectores y ganglios linfáticos y nervios del plexo braquial (**Fig. 3.13**, **Fig. 3.14** y **Fig. 3.15**) véase pág. 38.



**Figura 3.13.** Disección del plexo braquial. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

Se han seccionados los músculos de la pared anterior de la axila y se ha diseccionado el plexo braquial, manteniendo las arterias subclavia y axilar. Destacamos la presencia del nervio toracodorsal, del nervio torácico largo (de Bell), del nervio inercostobraquial de Hyrtl así como de la arteria torácica lateral.



Figura 3.14. Imagen de las estructuras axilares conservadas después de linfadenectomía axilar de nivel I de Berg. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).

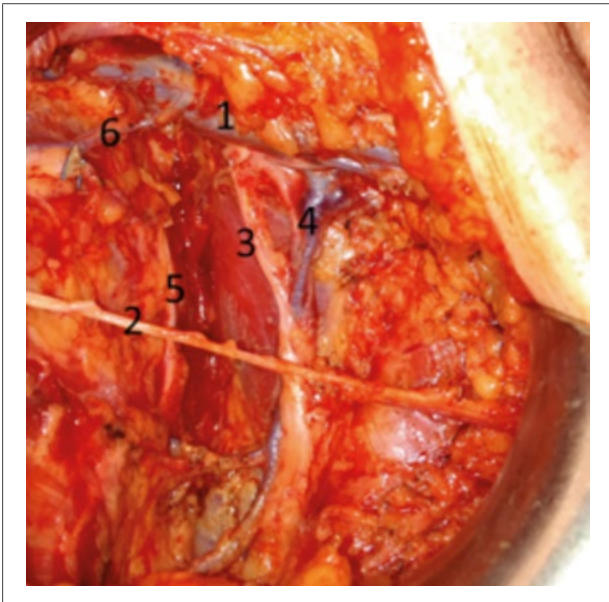


Figura 3.15. Linfadenectomía axilar izquierda, disección nivel I de Berg. (De Dr. Jimeno).

1 vena axilar. 2 nerviointercostobraquial. 3 nervio toracodorsal. 4 arteria y venas toracodorsal. 5 nervio torácico largo (de Bell). 6 arteria y venas torácica externa.

#### 4. Inervación.

La inervación de la musculatura lisa del CAP es de fibras postganglionares simpáticas, que acompañan a nervios intercostales, especialmente al cuarto<sup>3,8,12,13,14,15</sup>.

La inervación de los músculos estriados de la región procede de ramas colaterales del plexo braquial **Fig. 3.13**<sup>1,3,8,12,13</sup> véase pág. 37. Así, el músculo serrato anterior está inervado por el nervio torácico largo (nervio de Bell), rama colateral supraclavicular con fibras de C5, C6 y C7. Este nervio desciende desde la región cervical a la región torácica aplicado sobre la superficie del músculo serrato anterior. El músculo latísimo del dorso (dorsal ancho) recibe inervación del nervio toracodorsal, rama colateral infraclavicular con fibras de C6, C7 y C8. El nervio desciende por la parte lateral de la axila, acompañado por los vasos toracodorsales (ramas de los vasos subescapulares). El músculo subescapular y el músculo redondo mayor reciben inervación de 2 ó 3 nervios subescapulares, procedentes del fascículo posterior del plexo braquial, con fibras de C5 y de C6. El músculo subclavio recibe inervación del nervio del subclavio, procedente del tronco superior del plexo braquial. Este delgado nervio lleva fibras de C4 y C5 y presenta habitualmente anastomosis con el nervio frénico. Los músculos pectorales reciben inervación de los nervios pectorales (torácicos anteriores) lateral y medial. Estos nervios proceden directamente de los fascículos lateral y medial respectivamente, aunque también lo pueden hacer de los troncos: del superior y del medio el lateral, con fibras de C5, C6 y C7, y del inferior, con fibras de C8 y de T1, el medial. Una característica anatómica de los nervios pectorales es una anastomosis en arco entre ellos, el asa de los pectorales, que se localiza en torno al origen de la arteria acromiotorácica<sup>3,8,12,13</sup>.

La inervación sensitiva de la región mamaria<sup>14</sup> está recogida por ramas anteriores y laterales de los nervios intercostales y por ramas del plexo cervical. Estos nervios llevan tanto fibras aferentes somáticas como fibras eferentes simpáticas.



La inervación se puede clasificar en un grupo anterior, de fibras procedentes de los ramos cutáneos anteriores de los nervios intercostales tercero a sexto; un grupo lateral, procedente de los ramos cutáneos laterales de los nervios intercostales cuarto a sexto (el cuarto nervio intercostal es responsable de la inervación sensitiva del CAP) y un grupo craneal procedente de los nervios supraclaviculares del plexo cervical, especialmente el medial y el intermedio, que llevan fibras de C3 y C4.

A nivel del pezón existe un plexo nervioso con terminaciones libres, corpúsculos de Meissner y discos de Merkel, esenciales para el reflejo de la succión.

La rama cutánea lateral del segundo nervio intercostal recibe el nombre de nervio intercostobraquial de Hyrtl, el cual se une en la axila al nervio cutáneo medial del brazo.

**Fig. 3.13** véase pág. 37 y **Fig. 3.15**<sup>3,8,9,12,13</sup> véase pág. 38.

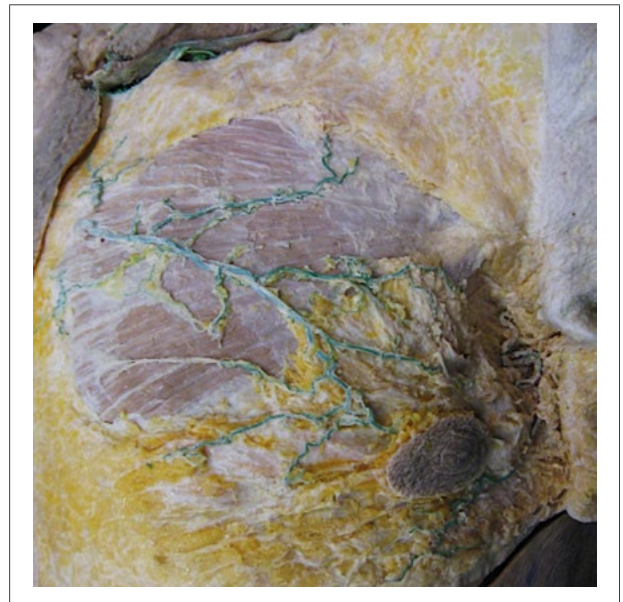
## 5. Vascularización.

La vascularización arterial de la mama procede de ramas de las arterias subclavia, axilar e intercostales **Fig. 3.13** véase pág. 37, **Fig. 3.16** y **Fig. 3.17**. Las arterias subclavias lo hacen a través de su rama torácica interna (y costal lateral si existe), las arterias axilares lo hacen a través de sus ramas torácica superior, toracoacromial y torácica lateral, y las arterias intercostales posteriores, de la segunda a la cuarta, a través de sus ramas mamarias laterales<sup>1,3,9,12,13,15-18</sup>.

Para Taylor<sup>18</sup> los angiosomas de la pared anterior del tórax, a través de vasos perforantes cutáneos, son: Toracoacromial, torácico medial, torácico lateral, intercostal posterior y toracodorsal.

Seitz y cols<sup>17</sup> han propuesto una clasificación en 5 zonas anatómicas de irrigación de la mama, conocidas como NACsomes, siendo la zona I medial, la zona II lateral, la zona III central, la zona IV inferior y la zona V superior.

El drenaje venoso se inicia en un plexo alrededor del pezón (círculo venoso de Haller) de donde salen venas que acompañan a las arterias que irrigan la mama, además de algún drenaje a la vena cefálica (localizada en el surco deltopectoral). Por lo tanto, el drenaje venoso se hará a la vena cava superior, a través de la vena ácigos y de las venas axilar y subclavia.



*Figura 3.16. Discción, previa inyección vascular de látex natural, de ramas de las arterias intercostales para la irrigación de la mama. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega).*



*Figura 3.17. Técnica de transparentación (de Spalteholz) previa inyección vascular de látex natural de la pared anterior tóraco-abdominal. (De Drs. Rodríguez-Baeza y Ortega). Se observan las arterias torácicas internas así como las epigástricas superior e inferior.*

## 6. Linfáticos.

El drenaje linfático de la mama es de gran importancia clínica ya que es una vía de diseminación tumoral<sup>19,20</sup>. El drenaje se inicia en un plexo subareolar (de Sappey) así como en unos plexos periductales e interlobulillares, siendo el drenaje dérmico el principal. Los vasos linfáticos son avalvulares, permitiendo un flujo bidireccional<sup>3,12,13</sup>, y existe comunicación entre los colectores superficiales y los profundos, especialmente a nivel del plexo subareolar<sup>16</sup>.

Los vasos linfáticos en la mama siguen habitualmente un trayecto paralelo a las venas para drenar principalmente en ganglios axilares (aproximadamente el 75% del drenaje linfático de la mama), así como en ganglios de la cadena torácica interna. Para alcanzar la axila, los conductos linfáticos siguen el borde lateral del músculo pectoral mayor (vía torácica lateral), el borde inferior (vía retropectoral) o incluso lo hacen atravesando a dicho músculo (vía transpectoral).

Entre los músculos pectorales mayor y menor se encuentra uno o dos ganglios (ganglios interpectoriales de Rotter) y de estos salen colectores que alcanzan ganglios infraclaviculares (vía linfática de Groszmann) o incluso ganglios de la cadena torácica interna, tanto ipsi como contralaterales. Cabe destacar también la existencia de una vía paramamaria (de Gerota) que drena el tercio inferior de la mama hacia la región del epigastrio, incluyendo un drenaje hacia el hígado.

Los ganglios axilares son de 20 a 40, que forman un grupo anterior (o pectoral), un grupo posterior (o subescapular), un grupo lateral (o humeral), un grupo central y un grupo apical **Fig. 3.14** véase pág. 38 y **Fig. 3.15**<sup>3,8,12,13</sup> véase pág. 38. Sin embargo, desde el punto de vista quirúrgico, los ganglios axilares han sido agrupados en tres niveles (I, II y III) de acuerdo a su posición (de lateral a medial) respecto al músculo pectoral menor **Fig. 3.15**<sup>19</sup> véase pág. 38. En algunas ocasiones colectores linfáticos de la mama acompañan a las ramas cutáneas laterales de las intercostales posteriores para así drenar en ganglios intercostales.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La mama como unidad anatómica está constituida por tejido glandular, tejido conectivo y piel. La parte central de la mama la forma el complejo areola-pezones (CAP).
- La unidad funcional de la mama se denomina ducto-lobulillar y está formada por conductos intralobulillares, los acinos y el tejido fibroso del estroma intralobulillar. Existen tabiques fibrosos en el interior de la mama que producen compartimentación.
- La mama presenta sus principales relaciones con la pared anterior del tórax y la cavidad axilar. Está ricamente inervada, a través de ramas de nervios de los nervios intercostales, y del plexo braquial. También presenta una importante vascularización, a través de ramas de la arteria subclavia, de la arteria axilar y de las arterias intercostales.
- El drenaje linfático tiene una especial relevancia clínica ya que se considera una de las principales vías de diseminación de los procesos tumorales.

## Bibliografía:

- [1] Dauber W. Feneis Nomenclatura Anatómica Ilustrada. 5ª ed. Masson S.A. Elsevier; 2006. ISBN 9788445816424.
- [2] Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Ed. Médica Panamericana; 2012. ISBN 9788498351835.
- [3] Standring S. Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 41st ed. Ed. Elsevier; 2016. ISBN 978-0702052309.
- [4] Stavros T. Ecografía de mama. Ed. Marbán. 2006. ISBN 9788471015064.
- [5] Parmar C, West M, Pathak S, et al. Weight versus volumen in breast surgery: An observational study. *JRSM Short Rep.* 2011;2(11):87.
- [6] Riggio E, Quattrone P, Nava M. Anatomical study of the breast superficial fascial system: the inframammary fold unit. *Eur J Plast Surg.* 2000;23(6):310-315.
- [7] Smith DJ, Palin WE, Katch VL, et al. Breast volume and arthropomorphic measurements: normal values. *Plast Reconstr Surg.* 1986;78(3):331-5.
- [8] Testut L, Latarjet A. Tratado de Anatomía Humana. 9ª ed. Salvat Editores S.A.; 1980.
- [9] Tubbs RS, Shoja MM, Loukas M. Bergman's comprehensive encyclopedia of human anatomic variation. Wiley Blackwell ed; 2016. ISBN 978-1-118-43035-4.
- [10] O'Connell RL, Rusby JE. Anatomy relevant to conservative mastectomy. *Gland Surg.* 2015;4(6):476-83.
- [11] Rehnke RD, Groening RM, Van Buskirk ER, et al. Anatomy of the superficial fascia system of the breast: A comprehensive theory of breast fascia anatomy. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(5):1135-44.
- [12] Rouvière H, Delmas V, Delmas A. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 1. 11ª ed. Elsevier Masson; 2005. ISBN 9788445813133.
- [13] Orts Llorca F. Anatomía humana. 6ª edición. Madrid: Editorial Científico Médica; 1986. ISBN 8422404109
- [14] Sarhadi NS, Shaw Dunn JS, Lee FD, et al. An anatomical study of the nerve supply of the breast, including the nipple and areola. *Br J Plastic Surg.* 1996;49(3):156-64.
- [15] Stirling AD, Murray CP, Lee MA. The arterial supply of the nipple areola complex (NAC) and its relations: an analysis of angiographic CT imaging for breast pedicle design. *Surg Radiol Anat* 2017;39(10):1127-34.
- [16] Jesinger RA. Breast Anatomy for the Interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014;17(1):3-9.
- [17] Seitz IA, Nixon AT, Friedewald SM et al. "NACsomes: A new classification system of the blood supply to the nipple areola complex (NAC) based on diagnostic breast MRI exams. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(6):792-9.
- [18] Taylor GI. The angiosomes of the body and theirs supply to perforatos flaps. *Clin Plast Surg* 2003;30(3):331-42.
- [19] Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer,* 1955;8(4):776-8.
- [20] 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. *Ann Surg Oncol* 2008;15(3):863-71.

## ► Capítulo 4

# Propedéutica: Anamnesis. Inspección. Exploración.

Octavi Córdoba Cardona, Bárbara García-Valdecasas Vilanova, M<sup>a</sup> Jesús Quintana Ruíz.

### 1. 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.

► **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 fue explorada por última vez por un facultativo, cuándo se realizó la última mamografía y el resultado de la misma.

► **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 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 qué tipo (escisional o por punción), a qué edad y con qué resultado. Si se han realizado plastias de aumento será de interés conocer la vía de abordaje, el tipo de prótesis implantada (silicona, gel de silicona de alta cohesividad, aceite de soja, etc.) y la localización de la misma.

► **Antecedentes ginecológicos:** Será útil conocer los datos que modifican el riesgo de cáncer de mama (menarquía, menopausia, edad del primer hijo, número de partos, duración de la lactancia, tratamiento con anovulatorios y tratamiento hormonal sustitutivo).

### 2. Exploración física.

Además de la exploración general de la paciente debe realizarse la exploración de la mama, las axilas y las fosas supraclaviculares. Se divide 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 dos partes: Inspección y palpación.

► **Inspección:** Se debe realizar en primer lugar con la paciente sentada y de frente con los brazos en adducción **Fig. 4.1a**, posteriormente en abducción **Fig. 4.1b** y finalmente con los brazos “en jarras” **Fig. 4.1c** haciendo fuerza de adducción. Se buscará asimetría, retracción, edema (piel de naranja) y eritema.

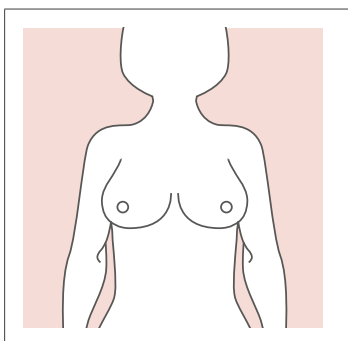


Figura 4.1a

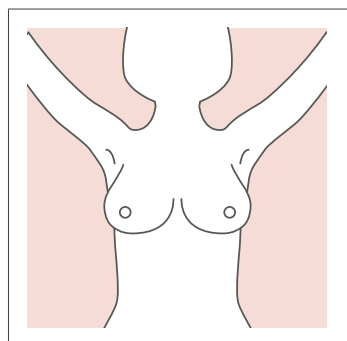


Figura 4.1b

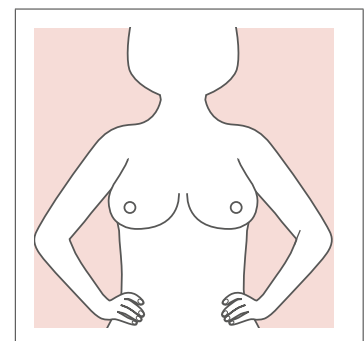


Figura 4.1c

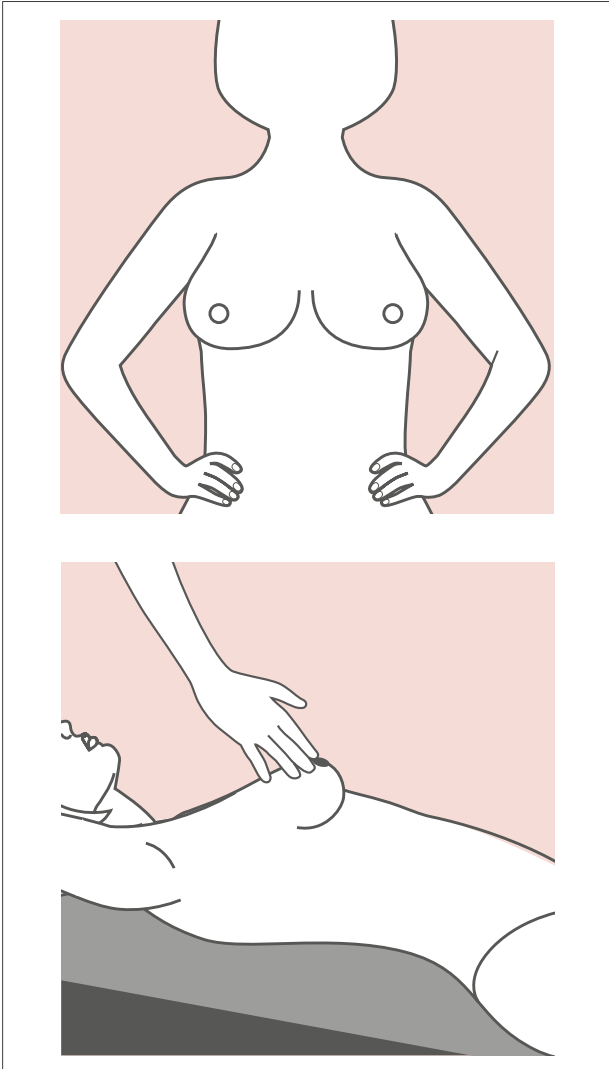


Figura 4.2.

• **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 supraclaviculares (Fig. 4.2). Posteriormente, con la paciente en decúbito supino y los brazos en abducción (Fig. 4.2), se realizará una palpación superficial y otra profunda de todos los cuadrantes. Se finalizará la exploración con la expresión de los pezones con objeto de detectar secreciones. Se describirá: Localización, tamaño, consistencia, forma, movilidad y sensibilidad al tacto.

### 3. Factores de riesgo.

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente después del cáncer de pulmón para ambos sexos; entre las mujeres es el primero en incidencia y la primera causa de muerte por cáncer<sup>1</sup>. Sin embargo, existen grandes diferencias entre países desarrollados y los que están en vías de desarrollo<sup>2</sup>. En España el cáncer de mama es también el segundo en frecuencia entre ambos sexos pero por detrás en este caso del cáncer colorectal; entre las mujeres también es el más frecuente, pero la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer colorectal. Los datos más actuales estiman que en 2018 se diagnosticaron en España unos 32.800 nuevos casos y murieron unas 6.600 mujeres por esta causa<sup>1</sup>.

Se han descrito una serie de factores de riesgo que explican aproximadamente un 50% de los nuevos casos diagnosticados. Un 10% adicional se asocia con la existencia de antecedentes familiares. Muchos de estos factores no son modificables y algunos implican un riesgo muy elevado para cáncer de mama en las mujeres que los padecen. Otros son claramente modificables como algunos factores demográficos, de estilo de vida y ambientales, que pueden influir incluso en el pronóstico de la enfermedad. Existe además otro grupo de factores con un riesgo no del todo demostrado respecto a la aparición de un cáncer de mama e incluso algunos que se mantienen en una clara controversia. Aunque individualmente los diferentes factores varían poco el riesgo, son factores no excluyentes y pueden actuar de forma sinérgica.

#### 3.1. Factores de riesgo:

##### 1/ Sexo femenino.

Es el principal factor de riesgo. La incidencia del cáncer de mama es 100 veces mayor en mujeres que en hombres<sup>3</sup>.

##### 2/ Raza.

Las mujeres de raza blanca tienen más probabilidad de desarrollar un cáncer de mama que las de raza negra, aunque éstas tienen mayor probabilidad de morir por este cáncer. Las mujeres asiáticas, hispanas y nativas americanas tienen un menor riesgo de desarrollar y morir por cáncer de mama.

### 3/ Edad.

El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad. Una de cada 8 mujeres desarrollará esta patología a lo largo de su vida y 2 de cada 3 casos se diagnosticarán en mujeres de 50 años o más. Por encima de los 50, el riesgo se incrementa en unas 6,5 veces y va aumentando al aumentar la edad. El pico de máxima incidencia del cáncer de mama, en los países desarrollados, se sitúa entre los 50 y los 70 años.

### 4/ Peso y grasa corporal.

La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico. La asociación entre un mayor IMC y el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico puede explicarse por los niveles más altos de estrógeno debidos a la mayor acción de la aromatasa de los adipocitos sobre los andrógenos suprarrenales<sup>4</sup>.

### 5/ Talla.

Estudios basados en amplias cohortes han demostrado que el aumento de la estatura se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas lo que podría reflejar la influencia de las exposiciones nutricionales durante la infancia y la pubertad.

### 6/ Historia personal de patología mamaria benigna.

#### **A** Carcinoma lobulillar in situ (CLIS).

Confiere un riesgo aumentado de padecer un cáncer de mama entre 5 y 11 veces respecto a la población general<sup>5</sup>.

#### **B** Lesiones benignas no proliferativas.

Confieren un leve aumento de riesgo de entre 1.03 y 2 dependiendo de la densidad mamaria. Incluyen: el fibroadenoma, la metaplasia apocrina, la cicatriz radial, la ectasia y la necrosis<sup>6</sup>.

#### **C** Lesiones benignas proliferativas sin atipia.

Aumentan el riesgo entre 3 y 4 veces, y la asociación con los antecedentes familiares de cáncer incrementa aún más el riesgo. Incluyen: La hiperplasia ductal usual, la hiperplasia lobulillar, la adenosis esclerosante y los papilomas.

#### **D** Lesiones proliferativas con atipia.

Confieren un aumento de riesgo de entre 4 y 5 veces, pudiéndose incrementar hasta 7 veces con la asociación a antecedentes familiares. Incluyen: la hiperplasia ductal atípica, la hiperplasia lobulillar atípica y el tumor phyllodes benigno.

### 7/ Densidad mamaria.

El aumento en la mama del tejido glandular y del fibroso respecto al tejido graso se denomina aumento de la densidad mamaria e incrementa el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres con una mama densa ( $\geq 75\%$ ), tienen un riesgo 4 o 5 veces mayor de cáncer de mama en comparación con mujeres de edad similar con menos tejido denso.

### 8/ Densidad mineral ósea.

Se considera un marcador de la exposición a largo plazo al estrógeno exógeno y endógeno. Múltiples estudios han demostrado que las mujeres con mayor densidad mineral ósea (DMO) tienen un mayor riesgo de cáncer de mama<sup>7</sup>.

### 9/ Factores hormonales.

#### **A** Niveles de estrógenos.

Los niveles altos de estrógeno endógeno aumentan el riesgo de cáncer de mama (sobre todo del de receptores hormonales positivos), tanto en mujeres postmenopáusicas como premenopáusicas. En las postmenopáusicas esta es la situación habitual y se ha comprobado que disminuir los niveles de estrógeno, por ejemplo con la administración de inhibidores de la aromatasa, reduce el riesgo de cáncer de mama<sup>8</sup>.

#### **B** Andrógenos.

Los niveles altos de andrógenos aumentan levemente el riesgo de cáncer de mama<sup>9</sup>.

#### **C** Tratamiento hormonal substitutivo (THS).

El incremento de riesgo de cáncer de mama se ha descrito en relación a todos los tratamientos hormonales, tibolona, estrógenos o estrógenos asociados con gestágenos, siendo este último tipo de THS la que se asocia a un mayor aumento de riesgo<sup>10</sup>. Los estudios prospectivos realizados demostraron la asociación entre cáncer de mama y tratamiento con estrógenos más gestágenos pero no lo demostraron en los tratamientos con

estrógenos únicamente o tibolona<sup>11</sup> quizás debido a que estos estudios se cerraron de forma precipitada por el aumento de riesgo cardiovascular<sup>12</sup>.

#### **D Anticonceptivos orales (ACO).**

Los resultados de los estudios sobre el uso de ACO y su asociación con el riesgo de cáncer de mama han sido variables. Algunos estudios epidemiológicos no demostraron asociación y otros observaron un aumento en el riesgo con el uso actual, pero no el pasado. Entre los que muestran un aumento, el riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama es muy bajo y además existen importantes reducciones en el riesgo de cáncer de ovario y endometrio.

#### **E Menarquía precoz y menopausia tardía.**

La edad temprana de la menarquía se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama. Además, la edad avanzada de la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama. La causa más probable es el incremento en el tiempo de exposición a estrógenos y progestágenos<sup>13</sup>.

### 10/ Factores reproductivos.

#### **A Nuliparidad y multiparidad.**

Las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres que han tenido hijos. La paridad confiere un efecto protector décadas después del parto, su efecto difiere según la edad del primer nacimiento y es diferente para distintos tipos de cáncer. La paridad protege de los tumores receptor hormonal positivo postmenopáusicos (el subtipo más frecuente en las edades de mayor riesgo). No protege de los subtipos receptor hormonal negativos<sup>14</sup>. El embarazo después de presentar un cáncer de mama no empeora el pronóstico<sup>15</sup>.

#### **B Mayor edad en el primer embarazo.**

Las mujeres que quedan embarazadas a una edad más avanzada tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. El riesgo para una mujer nulípara es similar al de una mujer con un primer parto a término a los 35 años.

### 11/ Historia de cáncer de mama.

#### **A Antecedentes personales de cáncer de mama o carcinoma ductal in situ.**

Las mujeres que han padecido un cáncer de mama, carcinoma infiltrante (CI) o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), tienen un riesgo aumentado de hasta 3 a 4 veces para desarrollar un nuevo cáncer ya sea en la misma mama o en la mama contralateral<sup>16</sup>. El riesgo de un CI es variable según la edad en el momento del diagnóstico del primer tumor y los receptores hormonales. Entre las mujeres con tumores previos con receptores de estrógeno positivos y sobre todo en las diagnosticadas a edades más jóvenes, el riesgo es mayor.

#### **B Antecedentes familiares de cáncer de mama.**

El riesgo de cáncer de mama es mayor entre las mujeres con familiares afectados por esta enfermedad y depende del número de familiares de primer grado con y sin cáncer y la edad en el momento del diagnóstico. Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica aproximadamente el riesgo de una mujer, y tener 2 familiares de primer grado puede aumentar su riesgo hasta 3 veces; el riesgo se multiplica si el familiar de primer grado fue diagnosticado a una edad temprana. Sin embargo, en total, menos del 15% de las mujeres diagnosticadas tienen un familiar con esta enfermedad; y, más del 85% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama, no tienen antecedentes familiares con la enfermedad<sup>17</sup>. Los criterios de clasificación de familias de alto riesgo se describen de forma detallada más adelante (ver capítulo 57 Alto riesgo genético).

#### **C Mutaciones genéticas hereditarias.**

Se describirán en el capítulo de alto riesgo genético. Ver [Tabla 4.1](#) véase pág. 46

 **Ver capítulo 57 / página 437**  
*Alto riesgo genético: Manejo práctico.*

<p>▸ <b>Síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario</b></p> <p>Por mutación en dos genes, el gen BRCA-1 y el BRCA-2. El riesgo de presentar un cáncer de mama es variable, se calcula que el riesgo de padecer cáncer de mama antes de los 65 años sería del 65% para portadoras de mutación del BRCA-1 y del 45% para portadoras de mutación del BRCA-2.</p>
<p>▸ <b>Síndrome de Li-Fraumeni</b></p> <p>Por afectación de los genes TP53 y CHEK-2, predispone especialmente a padecer cánceres de tipo sarcomatoso. Las pacientes que sobreviven presentan un gran riesgo de cáncer de mama, cercano al 90%.</p>
<p>▸ <b>Síndrome de Cowden</b></p> <p>Afecta al gen TP53 y predispone a los cánceres de mama, tiroides y hamartoma múltiple.</p>
<p>▸ <b>Síndrome de Lynch</b></p> <p>Es una enfermedad con herencia autonómica dominante que predispone a padecer especialmente cáncer de colon pero también cáncer de endometrio y con menor frecuencia de mama.</p>
<p>▸ <b>Factores multiplicativos multialélicos</b></p> <p>Se han descrito múltiples genes que de forma individual y dependiendo de la afectación de uno o de los dos alelos, implicarían un aumento de riesgo de cáncer de mama de forma independiente y acumulativa sin seguir un patrón hereditario autosómico dominante.</p>

Tabla 4.1. Principales síndromes hereditarios relacionados con el cáncer de mama.

## 12/ Exposición a radiación ionizante terapéutica.

La exposición a radiación ionizante del tórax a una edad temprana, como ocurre con el tratamiento del linfoma de Hodgkin o en sobrevivientes de accidentes con bombas atómicas o centrales nucleares, se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama<sup>18</sup>. 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.

## 13/ Estilos de vida.

### A Alcohol.

El consumo de alcohol está claramente relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Incluso una ingesta de niveles bajos (35-40 gr/día) aumenta en casi 1.5 veces el riesgo, y éste se va incrementando de forma progresiva con el aumento de consumo de alcohol.

### B Tabaco.

El tabaco aumenta el riesgo de cáncer de mama, especialmente si la exposición es antes del primer embarazo<sup>19</sup>.

### C Factores dietéticos.

La relación entre la dieta y el cáncer de mama podría explicar en parte las diferencias en la incidencia entre países, pero hasta ahora los resultados de los estudios son contradictorios pues interfieren muchos otros factores. En el estudio PREDIMED la población aleatorizada a consumir dieta rica en aceite de oliva virgen extra presentó menor incidencia de cáncer de mama (HR 0.32) respecto a una dieta mediterránea con frutos secos (HR 0.59) o dieta “normal, baja en grasas” (grupo control)<sup>20</sup>. Las dietas ricas en soja en las mujeres orientales podría explicar la disminución en incidencia de cáncer de mama en esta población.

### D Trabajo nocturno.

Está reconocido por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un probable carcinógeno. Algunos estudios han demostrado una asociación entre el trabajo en turnos nocturnos y el riesgo de padecer un cáncer de mama, probablemente relacionada con la exposición nocturna a la luz artificial, dando lugar a niveles bajos de melatonina.



#### 14/ Lactancia materna.

La lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de mama. Por cada año de duración de la lactancia disminuye en más de un 4% el riesgo, y a ello se suma la disminución que confiere cada embarazo.

#### 15/ Actividad física.

Existe una evidencia creciente respecto a que la actividad física proporciona una protección moderada contra el cáncer de mama de forma independiente al IMC y especialmente en mujeres postmenopáusicas.

#### 16/ Factores medioambientales.

Algunos factores tóxicos ambientales y sobre todo compuestos que tienen propiedades similares a los estrógenos, como por ejemplo sustancias que se encuentran en algunos plásticos, ciertos cosméticos y productos de cuidado personal y pesticidas, pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama. Estos productos podrían ser los responsables del incremento de la incidencia de cáncer de mama en pacientes jóvenes en los países industrializados y pueden tener una gran importancia en los próximos años conforme las cohortes de mujeres expuestas vayan incrementando su edad.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres de países desarrollados.
- El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer colorrectal.
- El principal factor de riesgo es el sexo femenino y la edad.
- Los factores de riesgo que más influyen no son modificables (edad, sexo, genética e historia personal).

#### ☞ Bibliografía:

- [1] Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2019 May 4]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
- [3] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer.* 2015;136(5):E359-86.
- [4] Green J, Cairns BJ, Casabonne D et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):785-94.
- [5] 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.
- [6] Tice JA, O'Meara ES, Weaver DL et al. Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(14):1043-9.
- [7] Qu X, Zhang X, Qin A, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(1):261-71.
- [8] Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2381-91.
- [9] Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Lancet Oncol.* 2013;14(10):1009-19.
- [10] Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
- [11] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick M et al. The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: Update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. *JAMA* 2013;310(13):1353-68.
- [12] 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.
- [13] Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39.
- [14] 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.
- [15] Córdoba O, Bellet M, Vidal X et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *The Breast.* 2012;21(3):272-5.
- [16] Reiner AS, Sisti J, John EM et al. Breast cancer family history and contralateral breast cancer risk in young women: An update from the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):513-20.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Andersen ZJ, Jørgensen JT, Grøn R et al. Active smoking and risk of breast cancer in a Danish nurse cohort study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):556.
- [20] Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED Trial: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;175(11):1752-60.

## ► Capítulo 5

# Epigenética en cáncer de mama.

Raquel Moral Cabrera, Eduard Escrich Escriche.

La carcinogénesis es un proceso altamente complejo que resulta de la acumulación de alteraciones en la función de diversos genes, fundamentalmente inactivación de genes supresores y activación de protooncogenes<sup>1</sup>. Estas alteraciones pueden ser genéticas, es decir, modificaciones en la secuencia del gen, o epigenéticas. El término **epigenética hace referencia a las modificaciones heredables de la función de los genes que se producen sin alterar su secuencia de nucleótidos**. Estas modificaciones son marcas químicas en el mismo ADN y en las proteínas que regulan su estructura, conformando un código que regula la expresión génica y la estabilidad de la cromatina y que, en su conjunto, reciben el nombre de epigenoma. Forman parte de estos mecanismos reguladores **la metilación del ADN, la modificación de histonas y la actividad de otras proteínas remodeladoras de la cromatina**. Además, suele también considerarse la expresión de ARN no codificante (ncRNA) como mecanismo epigenético adicional que interfiere la expresión génica y que además interacciona con el resto de maquinaria epigenética **Fig. 5.1**. La disrupción de todos estos procesos está fuertemente relacionada con la iniciación, promoción y progresión del cáncer<sup>2,3</sup>.

Los mecanismos epigenéticos pueden explicar las diferencias de fenotipo en dos genotipos idénticos y con los mismos factores ambientales. Un ejemplo de ello sería la diferente penetrancia de algunas enfermedades con componente genético, como en el caso de hermanas gemelas monocigóticas con la misma alteración heredada por línea germinal del gen BRCA1 pero con muy diferente manifestación clínica de cáncer de mama<sup>2</sup>. Por otro lado la epigenética también podría explicar, al menos en parte, la participación de factores ambientales, como por ejemplo la dieta, en la carcinogénesis. En este sentido, existen evidencias de que numerosos compuestos dietéticos considerados beneficiosos en cáncer pueden interactuar con la maquinaria epigenética<sup>4,5</sup>.

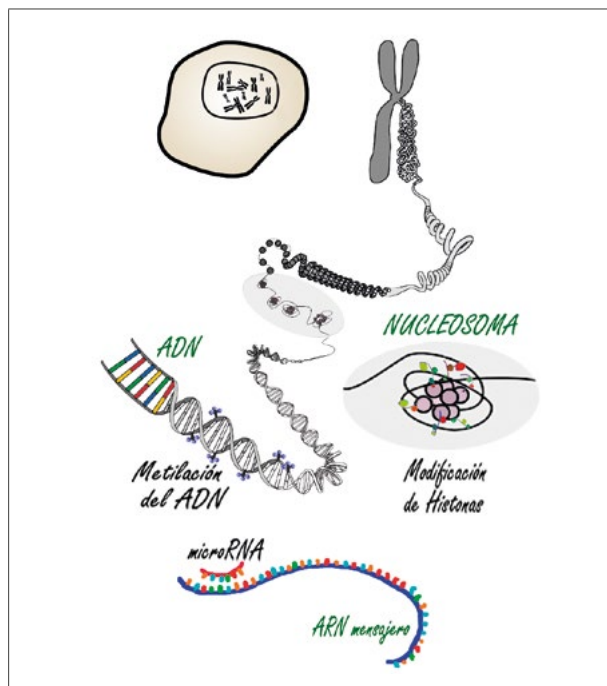


Figura 5.1. Organización de la cromatina y principales mecanismos epigenéticos de control de expresión génica.

### 1. Metilación del ADN.

La metilación de ADN consiste en la unión covalente de un grupo metilo en determinadas citosinas. En humanos las citosinas susceptibles a sufrir esta modificación son las que preceden a un nucleótido de guanina, y que conforman lo que se denomina dinucleótido CpG (“Cytosine-phosphate-Guanine”). Los dinucleótidos CpG no están distribuidos aleatoriamente en el genoma, si no que se concentran en regiones denominadas islas CpG, localizadas en promotores génicos y en regiones que contienen largas secuencias de ADN repetitivo, como los centrómeros o los retrotransposones. También se produce metilación en regiones próximas a las islas CpG pero con baja densidad de estos dinucleótidos (“CpG island shores”) así como en el cuerpo de los genes (regiones codificantes e intrones). Este mecanismo epigenético induce el silenciamiento génico de dos

formas: directamente, al impedir la unión de factores de transcripción, e indirectamente, induciendo una estructura compactada de la cromatina. En las regiones repetitivas la mayoría de los dinucleótidos CpG se encuentran metilados, lo cual previene la inestabilidad cromosómica, mientras que las islas CpG de los genes transcripcionalmente activos se encuentran desmetiladas<sup>2,3,6</sup>.

La metilación del ADN está catalizada por la familia de enzimas DNMT (ADN metiltransferasas). La isoforma 1 es la denominada “**de mantenimiento**”, y durante la replicación del ADN copia el patrón de metilación en la nueva cadena sintetizada. Las isoformas 3a y 3b, denominadas “**de novo**”, son las responsables del establecimiento de los patrones de metilación durante el desarrollo embrionario, aunque existen datos de que también participan en la metilación de mantenimiento. Asimismo, la metilación es un proceso reversible. Por un lado, existen mecanismos pasivos que implicarían la pérdida de metilación durante la replicación del ADN por inhibición de la acción de DNMT1 sobre la cadena hemimetilada. Por otro lado, la desmetilación también puede ser un proceso activo, estando en este caso involucrados los miembros de la familia TET (Ten Eleven Translocation). Estas proteínas oxidan el residuo 5-metil-citosina (5mC) convirtiéndolo en 5-hidroxi-metil-citosina (5hmC), que tras diversas modificaciones y con la participación final del sistema de reparación por escisión de bases, resulta en una citosina desmetilada. Se han descrito otros mecanismos de desmetilación activa que incluirían la participación de las distintas isoformas de DNMT o de diferentes sistemas de reparación del ADN<sup>2,3</sup>.

## 2. Modificación de histonas.

La unidad básica de la cromatina, tanto de la eucromatina (transcripcionalmente activa) como de la heterocromatina (altamente condensada y silenciada), es el nucleosoma. En el nucleosoma el ADN se pliega sobre un octámero de histonas, las cuales distan mucho de ser meramente proteínas estructurales si no que tienen un papel clave en la regulación de funciones básicas como el plegamiento del material genético, la reparación del ADN o la replicación. Las histonas pueden sufrir modificaciones en determinados residuos de sus colas aminoterminales, y que,

además de repercutir directamente en la conformación de la cromatina, reclutan diferentes tipos de proteínas reguladoras. La naturaleza de estas modificaciones es amplia, siendo las más conocidas la metilación y la acetilación, entre muchas otras (fosforilación, sumoilación, ubiquitinación...). El conjunto de todas estas modificaciones crea lo que se denomina un código de histonas y contribuye a que una región genómica se comporte como eucromatina o heterocromatina.

En general, la acetilación de histonas se relaciona con la cromatina transcripcionalmente activa, ya que los residuos acetilos neutralizan la carga positiva de las histonas y se favorece el desplegamiento nucleosomal. Por su parte, la metilación de histonas ha sido asociada tanto con la transcripción como con el silenciamiento génico, en función de los residuos metilados. Todas estas modificaciones son producidas por diferentes familias de enzimas tales como las histonas acetiltransferasas (HAT), deacetilasas (HDAC), metiltransferasas (HMT) o desmetilasas (HDMT)<sup>2,3,7</sup>.

## 3. Micro RNA.

Existe una amplia variedad de moléculas de ARN que no codifican proteínas y que tienen un papel clave en numerosos procesos celulares. Este ARN no codificante (ncRNA) incluye moléculas bien conocidas, como el ARN ribosómico o de transferencia, y otra serie de moléculas que se han revelado en los últimos años como importes reguladoras del transcriptoma. Dentro de estos últimos ncRNA destacarían los microRNA (o miRNA), pequeñas secuencias de aproximadamente 22 nucleótidos que regulan negativamente la expresión de los genes a nivel post-transcripcional. La biosíntesis de microRNA es un proceso complejo y altamente regulado que incluye su expresión, transporte al citoplasma y procesamiento en varios pasos. Los microRNA maduros se unen por complementariedad con ARN mensajeros específicos provocando la inhibición de su traducción a proteína y/o su degradación. Se considera que la mayoría (80%) de ARN mensajeros pueden ser diana de microRNAs<sup>3,8</sup>. Además, dado de que un mismo microRNA puede bloquear distintos ARN mensajeros, se les considera importantes reguladores no sólo de proteínas concretas si no de vías y procesos celulares<sup>8</sup>.

#### 4. Alteración de los patrones epigenéticos en el cáncer de mama.

La disrupción de los patrones epigenéticos a todos los niveles es una de las características principales de las células tumorales. La importancia de los cambios epigenéticos en la tumorigénesis mamaria también se ha puesto de manifiesto en estudios genómicos que han demostrado la recurrencia de mutaciones en proteínas reguladoras de la metilación del ADN, modificación de histonas, y remodelación de la cromatina. Las alteraciones epigenéticas serían relevantes en la capacidad de adaptación y supervivencia de los tumores a diferentes presiones selectivas, estando por tanto en la base de la gran heterogeneidad celular tumoral. Las alteraciones genéticas también tendrían un papel importante, añadiéndose nuevas mutaciones durante los procesos de replicación alterados, pero sin duda los cambios epigenéticos tendrían un papel clave ya que son mecanismos rápidos que pueden cambiar el perfil molecular de la célula en poco tiempo<sup>1</sup>. La identificación de dichas alteraciones presenta un potencial uso clínico, y actualmente existen numerosos estudios basados tanto en la búsqueda de factores epigenéticos diagnósticos, pronósticos y predictivos, así como en el desarrollo de fármacos que permitan revertir tales aberraciones<sup>5,9,10</sup>.

##### 4.1. Metilación aberrante en cáncer de mama.

Las células tumorales presentan de forma característica dos tipos de aberraciones relacionadas con la metilación del ADN:

1 Pérdida de metilación global (hipometilación global), la cual puede afectar a secuencias repetitivas e incrementar la inestabilidad cromosómica.

2 Hipermetilación en islas CpG de determinados promotores, especialmente de genes supresores de tumores, provocando su silenciamiento.

La hipometilación global del genoma es un fenómeno temprano y común en numerosas neoplasias. Aunque los mecanismos moleculares implicados en esta aberración epigenética no están bien elucidados, se han descrito alteraciones en la actividad de las familias de metilasas DNMT y desmetilasas TET que podrían estar casualmente relacionadas con este fenómeno<sup>2</sup>.

La pérdida de metilación global es debida, principalmente, a la hipometilación de secuencias centroméricas repetitivas y de elementos retrovirales transponibles integrados en el genoma, así como del cuerpo de los genes, lo que resulta en inestabilidad del genoma. Así por ejemplo la desmetilación en secuencias centroméricas es una característica muy común de los tumores y de gran relevancia en la adquisición de aneuploidias.

También se puede producir hipometilación en las regiones promotoras de protooncogenes, dando como resultado el aumento de su expresión<sup>3,6</sup>.

Además de la hipometilación global, otra gran alteración en las células tumorales es la hipermetilación gen específica, es decir en las regiones promotoras de determinados genes. Dicha alteración también es considerada un evento temprano y ha despertado un gran interés por su posible utilidad como biomarcadores diagnósticos y pronósticos. Existe una larga lista de genes que son raramente silenciados por mutaciones, pero que frecuentemente se encuentran hipermetilados en cáncer de mama. De hecho, hasta el momento se han descrito más de 100 genes hipermetilados en células de tumores mamarios y/o de cultivos celulares, la mayoría de ellos con actividad de supresores de tumores e implicados en procesos como el ciclo celular, la apoptosis, la angiogénesis o la invasión y metástasis<sup>10</sup>. Así, la hipermetilación de estos genes comportaría su silenciamiento y la supresión de su actividad como genes supresores de tumores. Un mecanismo que estaría asociado a estas alteraciones sería la sobreexpresión de ADN metiltransferasas (DNMT). En este sentido diversos estudios han correlacionado la inhibición de la actividad DNMT con la reducción de la tumorigenicidad debido al incremento de expresión de genes supresores tumorales, y de hecho las propias DNMT son dianas terapéuticas<sup>3</sup>.

#### 4.2. Alteración de las modificaciones de histonas en cáncer de mama.

Diversos estudios han investigado las alteraciones en la modificación de histonas características de las células tumorales. Así, en varios tipos de cáncer las secuencias repetitivas hipometiladas se asocian a alteraciones como la reducción en los niveles globales de metilación de la histona 4, concretamente en el residuo lisina en posición 20 (H4K20me3), y la disminución de la acetilación en el residuo 16 en la misma histona (H4K16ac). También se ha descrito la disminución de estas modificaciones en las regiones promotoras de diferentes genes supresores de tumores, reforzando su silenciamiento génico. Además de estas alteraciones comunes a muchos tipos de tumores, en cáncer de mama se han hallado alteraciones en la histona 3, concretamente en la metilación de las lisinas en posición 4 (H3K4me2) y en posición 27 (H3K27me3)<sup>2,7</sup>. Estas aberraciones estarían mediadas por la alteración en las enzimas modificadoras de histonas, como las deacetilasas y metilasas, que se encuentran sobreexpresadas y/o mutadas en diferentes tipos de cáncer incluido el de mama. Así por ejemplo, diferentes componentes de la familia Polycomb con actividad histona metilasa se han hallado sobreexpresados en cáncer de mama, como es el caso de la proteína EZH2<sup>3,7,11</sup>.

#### 4.3. Desregulación de microRNA en cáncer de mama.

El estudio de la implicación de los microRNA en la tumorigénesis mamaria ha crecido exponencialmente en los últimos años. En función de sus ARN mensajeros diana los microRNA actúan como lo que se denomina oncomiRNA (bloquean la traducción de supresores tumorales) o como miRNA supresor de tumores (bloquean la traducción de oncogenes). Existen numerosas evidencias de la alteración de los patrones de expresión de estos pequeños ARN en diversas neoplasias, incrementándose los niveles de oncomiRNA y disminuyendo los niveles de los que actúan como supresores tumorales<sup>2,3,8</sup>.

En última instancia hay que considerar que existe una interacción entre los factores genéticos y los diferentes mecanismos epigenéticos en la iniciación y progresión tumoral.

Diferentes mecanismos epigenéticos se complementarían para controlar el silenciamiento o expresión de determinadas regiones del genoma. Así, regiones silenciadas con una combinatoria determinada de marcas de histonas (deacetilación y/o desmetilación en determinados residuos de las histonas 3 y 4) presentarían también metilación del ADN, lo cual estaría casualmente asociado a la actividad alterada de enzimas modificadoras de histonas y DNMTs, que también interaccionan entre sí. La actividad alterada de estas enzimas está frecuentemente causada por mutaciones en los genes que las codifican. Además, estos genes que codifican enzimas de la maquinaria epigenética pueden a su vez ser regulados por microRNA, a la vez que los microRNA pueden ser silenciados por diferentes mecanismos epigenéticos. No sólo los microRNA tendrían un papel en estos procesos, otros ncRNAs podrían reclutar complejos remodeladores de la cromatina a regiones específicas del genoma<sup>3,7</sup>.

#### 5. Utilidad clínica de las alteraciones epigenéticas en cáncer de mama.

Más allá del conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la carcinogénesis mamaria, el estudio de las alteraciones epigenéticas tiene diversas utilidades clínicas potenciales. Por una parte, la caracterización epigenética podría mejorar la estratificación de los tumores mamarios, mejorando así el diagnóstico y la predicción del comportamiento de la enfermedad. Además, los biomarcadores epigenéticos, especialmente el ADN metilado o los microRNA (ambos tipos de moléculas muy estables y relativamente fáciles de analizar) podrían ser de utilidad diagnóstica dada la posibilidad de aislar estas moléculas procedentes del tumor a partir de biopsias líquidas. También es factible el uso de marcadores epigenéticos como predictores de respuesta a quimioterapia, y ya existen fármacos que utilizan elementos de la maquinaria epigenética como diana terapéutica.

### 5.1. Caracterización del cáncer de mama.

En el estudio molecular del cáncer de mama se determinan fundamentalmente mutaciones genéticas y patrones de expresión de ARN. Esta caracterización se vería ampliada con el análisis de alteraciones epigenéticas, campo en rápida evolución gracias a técnicas de alto rendimiento como la secuenciación masiva que permite el análisis completo del epigenoma, similar a la determinación de los perfiles de expresión génica. De hecho se ha utilizado los patrones de metilación<sup>12</sup>, de modificación de histonas<sup>13</sup> y de expresión de microRNAs<sup>14</sup> para reclasificar molecularmente los tumores mamarios y asociarlos a la evolución de la enfermedad.

El análisis del metiloma es el que, hasta el momento, más se ha utilizado para la reclasificación molecular de los tumores mamarios. El metiloma de las células tumorales ha mostrado ser específico del tipo de tumor, y esta característica pretende ser utilizada clínicamente para la clasificación de metástasis de origen desconocido<sup>15</sup>. Además, y en cuanto al cáncer de mama, se ha descrito que los perfiles de metilación están relacionados con los subtipos de cáncer caracterizados en función del perfil de expresión génica<sup>6</sup>. Paralelamente se ha sugerido un panel de 86 posiciones CpG capaz de caracterizar un subtipo de tumores con un importante componente inmunitario, concretamente la infiltración de linfocitos T, con valor pronóstico<sup>16</sup>. Otras investigaciones han asociado también el perfil de metilación del ADN con algunos subtipos moleculares, definiendo dos nuevos subtipos en función de su epigenoma: Epi-Basal, caracterizado por la pérdida de marcas epigenéticas que causa roturas en los cromosomas, y Epi-Luminal B asociado a una supervivencia menor de las pacientes<sup>12</sup>.

### 5.2. Marcadores diagnósticos, pronósticos, de respuesta a tratamiento.

Cambios epigenéticos como de la metilación del ADN suceden en etapas muy tempranas de la carcinogénesis, y son posibles de estudiar a partir de fluidos como sangre periférica o lavado ductal, técnicas poco invasivas. Los mejores candidatos para ser analizados a partir de biopsias líquidas serían secuencias de ADN metilado y los microRNAs. Los avances metodológicos permiten detectar en sangre periférica (suero o plasma) de pacientes de cáncer células tumorales circulantes (CTC), ADN libre (cfDNA), y microRNAs, así como aislar exosomas y microvesículas<sup>8,17</sup>. Estas últimas partículas circulantes son diferentes tipos de vesículas (que se diferencian por tamaño y contenido) liberadas activamente por todas las células al espacio extracelular, y que contienen moléculas bioactivas que pueden interactuar específicamente con células diana<sup>18</sup>. Las pacientes de cáncer muestran niveles anormalmente elevados de cfDNA en sangre periférica que se liberaría por necrosis y apoptosis de células tumorales, así como un incremento de exosomas y microvesículas circulantes que pueden ser una valiosa fuente de biomarcadores específicos. En cualquier caso el ADN tumoral obtenido de sangre periférica podría ser un biomarcador no invasivo para detectar cáncer en estadios iniciales o seguir la respuesta a un tratamiento<sup>17,19</sup>.

Las evidencias sobre la utilidad diagnóstica de marcadores de ADN metilado en sangre, concretamente ADN de sangre total y ADN libre circulante en suero o plasma, han sido recientemente revisadas<sup>17</sup>. Aunque se observó una hipometilación del ADN en pacientes de cáncer de mama, no existen datos concluyentes sobre su utilidad como biomarcador.

En cuanto a la metilación gen-específica, en la literatura se ha publicado el estudio de decenas de genes, y los datos más robustos apuntarían a la utilidad de la detección de metilación de BRCA1 (en sangre total) de RASSF1A (en suero o plasma), o del gen ATM<sup>17</sup> **Tabla 5.I**. Otras investigaciones han hallado en las células obtenidas por lavado ductal metilación aberrante en un panel de genes capaz de predecir la presencia de tumor<sup>19</sup>.

En cuanto a potenciales marcadores pronósticos y predictivos, la mayoría se ha intentado identificar mediante aproximaciones puntuales a genes candidatos o paneles de unos pocos genes, aunque una de las áreas de mayor expansión es la asociación con los patrones de metilación.

Actualmente es de utilidad la detección de gen MGMT metilado en glioblastoma, como parámetro predictivo de respuesta a temozolomida. En cáncer de mama se ha estudiado la metilación de numerosos genes supresores de tumores además de perfiles de metiloma con posibilidad de ser biomarcadores<sup>20</sup>. Desde el punto de vista de genes candidatos, algunos de los más estudiados son RASSF1A (asociado a progresión y a supervivencia libre de enfermedad), PITX2 (respuesta a tratamiento), el panel GSTP1, Twist y RAR $\beta$  (mortalidad), o BRCA1 (supervivencia y respuesta a tratamiento) **Tabla 5.I**. Así, aunque el posible uso de los biomarcadores epigenéticos parece prometedor, hacen falta más evidencias y estudios epidemiológicos para precisar su verdadera utilidad clínica.

▸ Símbolo	▸ Gen	▸ Función	▸ Tipo de muestra / Asociación
▸ APC	Adenomatous polyposis coli	Gen supresor de tumores (apoptosis, adhesión, migración)	Suero/plasma: Detección precoz <sup>17</sup> .
▸ ATM	ATM serine/threonine kinase	Control del ciclo celular, estabilidad genómica	Sangre periférica: Riesgo de enfermedad <sup>17</sup> .
▸ BRCA1	Breast cancer 1	Gen supresor de tumores (estabilidad genómica, control del ciclo celular)	Suero/plasma: Detección precoz <sup>17</sup> . Sangre periférica: Riesgo de enfermedad <sup>17</sup> . Tejido: Supervivencia tras quimioterapia adyuvante <sup>10</sup> .
▸ CD3D	CD3 antigen, delta subunit	Regulación de la respuesta inmune	Tejido: Supervivencia (cáncer de mama subtipo ER-/HER2-) <sup>20</sup>
▸ GSTP1	Glutathione S-transferase pi 1	Detoxificación	Suero/plasma: Diagnóstico precoz <sup>17</sup> . Tejido: Supervivencia <sup>10</sup> .
▸ HLA-A	Major histocompatibility complex, class I, A	Procesamiento y presentación de antígenos	Tejido: Supervivencia (cáncer de mama subtipo ER-/HER2-) <sup>20</sup>
▸ PITX2	Paired-like homeodomain 2	Diferenciación celular	Plasma: Supervivencia <sup>10</sup> . Tejido: Respuesta a quimioterapia adyuvante, recurrencia <sup>10</sup> .
▸ RAR $\beta$	Retinoic acid receptor beta	Crecimiento y diferenciación celular	Suero/plasma: Detección precoz <sup>17</sup> . Tejido: Supervivencia libre de recidiva, supervivencia global <sup>10</sup> .
▸ RASSF1A	Ras association domain family member 1	Gen supresor de tumores (control del ciclo celular)	Suero/plasma: Detección precoz <sup>17</sup> , supervivencia libre de recidiva y global <sup>10</sup> . Tejido: Progresión de la enfermedad, supervivencia global <sup>10</sup> .
▸ SYNM	Synemin	Organización del citoesqueleto	Tejido: Supervivencia libre de recidiva <sup>10</sup> .
▸ SFN	Stratifin, 14-3-3 sigma	Apoptosis, control del ciclo celular	Suero/plasma: Detección precoz <sup>17</sup> .
▸ Twist	Twist family bHLH transcription factor 1	Diferenciación, metástasis	Tejido: Supervivencia <sup>10</sup> .

Tabla 5.I. Selección de genes que se han sugerido marcadores epigenéticos de utilidad en cáncer de mama.

A pesar de ser menos estudiados, algunos trabajos también pretenden hallar modificaciones de histonas con potencial uso clínico, como el descenso de las modificaciones H3K4me2, H3K27me3, H4R3me2 y H4K20me3, asociadas con peor pronóstico clínico y menor supervivencia<sup>7</sup>. Sin embargo, los microRNAs son actualmente los que están despertando gran interés debido a su estabilidad y relativa facilidad de análisis. Se han sugerido diferentes paneles de microRNA como marcadores de utilidad diagnóstica, como predictores del estatus de receptores y HER2, o como factores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamiento<sup>8</sup>. De hecho, existen varios ensayos clínicos con el objetivo de introducir la detección de microRNA en la práctica clínica oncológica. Así, hasta el momento se han sugerido diversos paneles como posibles biomarcadores diagnósticos (p.e. miR-155 y miR-195), pronósticos (p.e. miR-29b y la familia miR-30) y predictivos de respuesta a tamoxifen (p.e. miR-30c y miR-220)<sup>8</sup>.

### 5.3. Dianas terapéuticas.

El carácter intrínsecamente reversible de los mecanismos epigenéticos ha estimulado la búsqueda de fármacos que puedan restablecer los patrones epigenéticos. Los más investigados son inhibidores de enzimas de la maquinaria epigenética, concretamente de DNA metil transferasas (DNMT) e histona desacetilasas (HDAC). Cuatro de estos inhibidores son utilizados en la práctica clínica, dos inhibidores de DNMT (azacitidina -Vidaza®- y decitidina -Dacogen®-) y dos inhibidores de HDAC (vorinostat -SAHA- y romidepsina), aprobados para el tratamiento de subtipos de leucemia y linfoma<sup>3</sup>. Además de estos fármacos ya en uso, numerosas moléculas inhibidoras de estas mismas enzimas están en fase de ensayo clínico para el tratamiento de linfomas, diversos tipos de leucemias y tumores sólidos. Además, nuevas moléculas inhibidoras de otras enzimas modificadoras de histonas (las metiltransferasas DOT1L y EZH2, la desmetilasa LSD 1) están también en estudio clínico<sup>3,11</sup>. En general la desmetilación global que inducen estos fármacos epigenéticos y/o la pérdida de las modificaciones de histonas reactivarían genes aberrantemente silenciados.

Sin embargo, su acción puede inducir efectos secundarios como la inestabilidad genómica y/o el aumento de la expresión de protooncogenes. Por lo tanto, es necesaria la búsqueda de nuevas dianas epigenéticas que puedan ser más específicas.

Las enzimas metiladoras de ADN y modificadoras de histonas no son solo diana de estrategias terapéuticas. Han sido también investigadas en la prevención que algunos factores dietéticos podrían tener sobre el riesgo de cáncer de mama. Así, diversas sustancias de la dieta han mostrado actividad inhibidora de DNMT e HDAC, y están en marcha ensayos clínicos con diversos suplementos de estas sustancias (resveratrol, curcumina, genisteína, extracto de te, entre otros). Concretamente, en cáncer de mama, la suplementación con resveratrol se asoció a una disminución de la metilación de RASSF1A<sup>4</sup>.

Por otro lado, los microRNA están siendo objeto de numerosas investigaciones también por su potencial uso terapéutico<sup>3</sup>. Estas moléculas pueden regular varios ARN mensajeros a la vez y por tanto ejercer un control sobre redes o vías celulares, algunas de las cuales tienen un papel en patogénesis. Así, moléculas inhibidoras de microRNA concretos están generando bastantes expectativas. De hecho, se encuentran en fase de ensayo preclínico o clínico diferentes inhibidores de microRNA para su uso en tumores hepáticos (miR221, miR34), glioblastoma (miR10b) y tumores hematológicos (miR155). En cáncer de mama se ha investigado experimentalmente la inhibición de miR21/miR155/miR17-5p y de miR1/miR133, provocando muerte celular<sup>9</sup>. Serán necesarias más evidencias para dilucidar su utilidad clínica en el tratamiento de cáncer en general, y en el de mama en particular.



### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Los mecanismos epigenéticos modifican la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN.
- Se incluyen en estos mecanismos la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, y la expresión de microRNAs, entre otros.
- La alteración de los patrones epigenéticos tiene un papel clave en la patogénesis del cáncer.
- En cáncer de mama se han descrito alteraciones en todos los niveles, fundamentalmente hipometilación global del ADN, hipermetilación de genes supresores tumorales, alteración en las modificaciones posttraduccionales de histonas, y perfiles aberrantes de expresión de microRNA.
- Patrones epigenéticos aberrantes en los tumores se asocian a los diferentes subtipos de cáncer de mama.
- Se han propuesto perfiles epigenéticos con valor añadido para la estratificación de los tumores y que indicarían nuevos subtipos de cáncer de mama.
- La posibilidad de detectar moléculas de ADN metilado y microRNA proveniente del tumor a partir de biopsias líquidas, convierte a estas moléculas en potenciales biomarcadores diagnósticos y de riesgo de enfermedad.
- Numerosos estudios indican que la determinación de alteraciones epigenéticas proporciona una valiosa información, con posible aplicación clínica como en la prognosis o la predicción de respuesta al tratamiento.
- Una de las principales características de los mecanismos epigenéticos, su reversibilidad, los convierte en interesantes dianas terapéuticas.
- De hecho, cuatro agentes inhibidores de la maquinaria epigenética (de DNMT y de HDAC) son ya utilizados en la práctica clínica.
- Además, numerosas moléculas cuyas dianas son enzimas epigenéticos o microRNAs están siendo evaluadas en diferentes ensayos clínicos.
- Aunque hacen falta estudios que aporten más evidencias sobre la utilidad de los biomarcadores epigenéticos en cáncer de mama, la epigenética es un campo prometededor en rápida expansión que permitirá un mejor conocimiento y manejo de esta enfermedad.

## Bibliografía:

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- [2] Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1148-59.
- [3] Xia J, Guo X, Deng K. Epigenetics, microRNAs and human cancer. En: Babashah S, editor, *MicroRNAs: key regulators of oncogenesis*, Springer; 2014. p. 29-57.
- [4] Kim HS, Kacew S, Lee BM. Genetic and epigenetic cancer chemoprevention on molecular targets during multistage carcinogenesis. *Arch Toxicol*. 2016;90(10):2389-404.
- [5] Rodríguez-Miguel C, Moral R, Escrich R, et al. The role of dietary extra virgin olive oil and corn oil on the alteration of epigenetic patterns in the rat dmba-induced breast cancer model. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138980.
- [6] Singhal SK, Usmani N, Michiels S, et al. Towards understanding the breast cancer epigenome: a comparison of genome-wide DNA methylation and gene expression data. *Oncotarget*. 2016;7(3):3002-17.
- [7] Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet*. 2012;13(5):343-57.
- [8] Amorim M, Salta S, Henrique R, et al. Decoding the usefulness of non-coding RNAs as breast cancer markers. *J Transl Med*. 2016;14:265.
- [9] Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, et al. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect Clin Res*. 2016;7(2):68-74.
- [10] Terry MB, McDonald JA, Wu HC, et al. Epigenetic biomarkers of breast cancer risk: across the breast cancer prevention continuum. *Adv Exp Med Biol*. 2016;882:33-68.
- [11] Morera L, Lübbert M, Jung M. Targeting histone methyltransferases and demethylases in clinical trials for cancer therapy. *Clin Epigenetics*. 2016;8:57.
- [12] Stefansson OA, Moran S, Gomez A, et al. A DNA methylation-based definition of biologically distinct breast cancer subtypes. *Mol Oncol*. 2015;9(3):555-68.
- [13] Chen X, Hu H, He L, et al. A novel subtype classification and risk of breast cancer by histone modification profiling. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):267-79.
- [14] Kurozumi S, Yamaguchi Y, Kurosumi M, et al. Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes. *J Hum Genet*. 2017;62(1):15-24.
- [15] Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1386-95.
- [16] Dedeurwaerder S, Desmedt C, Calonne E, et al. DNA methylation profiling reveals a predominant immune component in breast cancers. *EMBO Mol Med*. 2011;3(12):726-41.
- [17] Tang Q, Cheng J, Cao X, et al. Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. *Clin Epigenetics*. 2016;8:115.
- [18] Ravelli A, Reuben JM, Lanza F, et al. Breast cancer circulating biomarkers: advantages, drawbacks, and new insights. *Tumour Biol*. 2015;36(9):6653-65.
- [19] Suijkerbuijk KP, van der Wall E, Vooijs M, et al. Molecular analysis of nipple fluid for breast cancer screening. *Pathobiology*. 2008;75(2):149-52.
- [20] Györfy B, Bottai G, Fleischer T, et al. Aberrant DNA methylation impacts gene expression and prognosis in breast cancer subtypes. *Int J Cancer*. 2016;138(1):87-97.

## ► Capítulo 6

# Estilo de vida y cáncer de mama.

Màxim Izquierdo Sanz, M<sup>a</sup> Dolors Sabadell Mercadal.

Como todos los procesos neoplásicos, el cáncer de mama se produce por mutaciones genéticas de los oncogenes (genes implicados en la diferenciación y crecimiento de la célula; son genes dominantes, tan solo se precisa que uno de los dos alelos esté mutado) y de los genes supresores (genes que previenen el crecimiento incontrolado de las células; son genes recesivos, es preciso que los dos alelos estén mutados).

En la práctica clínica vemos que dos pacientes con la misma mutación genética no desarrollan un tumor al mismo tiempo o no desarrollan nunca el proceso neoplásico. Esto se explica por la epigenética.

El genoma es el conjunto de genes contenidos en los cromosomas e incluye la secuencia completa del ácido desoxirribonucleico (ADN). El epigenoma se refiere al conjunto de elementos que regulan la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN.

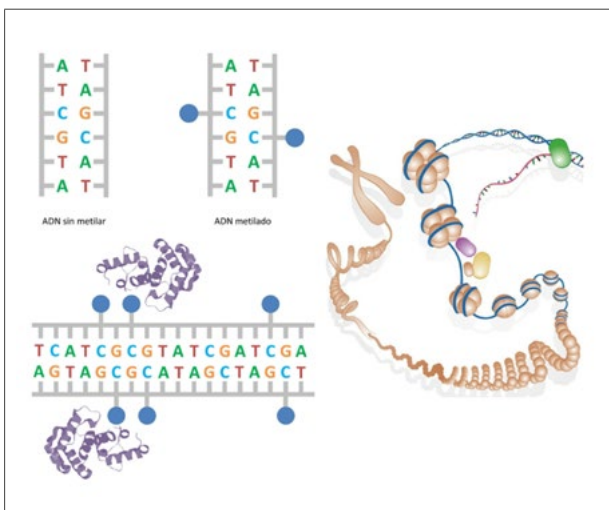


Figura 6.1. Mecanismos de cambios epigenéticos<sup>1</sup>.

Los mecanismos epigenéticos no modifican la secuencia de nucleótidos del ADN de las células, pero tienen la capacidad de marcar qué genes deben ser expresados, en qué grado y en qué momento.

Los cambios epigenéticos no son estáticos y pueden modificarse a lo largo de la vida de la célula. Así, una de las principales características de las modificaciones epigenéticas es su reversibilidad. El epigenoma (conjunto de todos los elementos epigenéticos) puede ser influenciado por factores ambientales como la dieta, el deporte o el estrés.

El estilo de vida dará lugar a cambios epigenéticos a través de los siguientes mecanismos **Fig. 6.1**<sup>1</sup>:

► **Metilación del ADN:** Un grupo metilo se une a la citosina del ADN, actuando como señales de reconocimiento de ciertas enzimas que actúan sobre la expresión genética. 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<sup>2</sup>.

► **Modificación de la cromatina:** El ADN está enrollado alrededor de proteínas histonas, que podrán sufrir cambios bioquímicos, afectando al grado de compactación del ADN y su accesibilidad a la actividad enzimática. Las modificaciones de las histonas afectan a la actividad del ADN<sup>3</sup>.

► **MicroARNs (miARN):** Son pequeñas moléculas de ácido ribonucleico (ARN) no codificantes de 2.022 nucleótidos. Son biomarcadores circulantes potenciales en el cáncer de mama inicial, regulando aproximadamente el 30% de los genes en el genoma humano. Al unirse las secuencias complementarias de las 3'-UTR (untranslated región, regiones no traducidas de los genes) al ARN mensajero lleva a su degradación o inhibición de la traducción de proteínas. Se expresan de forma diferente entre los pacientes en estadio inicial que tendrán una recurrencia, prediciéndola años antes de su detección clínica. La evaluación de los miARN relacionados con la latencia y la metástasis podrían ser importantes para la identificación de los pacientes con alto riesgo de recaída<sup>4</sup>.

La epigenética explica como el estilo de vida puede dar lugar a cambios bioquímicos que den lugar a cambios en el epigenoma. Estos cambios en el epigenoma pueden expresar genes que no deberían hacerlo, como por ejemplo aquellos relacionados con el crecimiento celular y la proliferación o evitar que se expresen genes cuya actividad es necesaria, como aquellos relacionados con la reparación del ADN. Los cambios epigenéticos son reversibles, de aquí la importancia del estilo de vida. La epigenética explica porque el material genético puede verse afectado por el estilo de vida y las condiciones ambientales (dieta, deporte e índice de masa corporal)<sup>2</sup>.

### 1. Dieta y cáncer de mama.

La ingesta global de **frutas y verduras** no se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama<sup>5</sup>. En el estudio randomizado de Women's Health Initiative, en mujeres postmenopáusicas con seguimiento durante 8,1 años, una dieta baja en grasa no tuvo una reducción del riesgo de cáncer de mama<sup>5</sup>.

Una alta ingesta de betacarotenos y vitamina C, disminuye el riesgo en mujeres postmenopáusicas que toman hormonas exógenas<sup>5-6</sup>.

Un metaanálisis de los estudios publicados desde 1982 hasta 1997<sup>7</sup> sugiere un moderado efecto protector para un alto consumo de verduras y micronutrientes.

La **dieta mediterránea** protege contra el cáncer de mama. Esta se caracteriza por tener un papel destacado 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<sup>6</sup>.

La ingesta en la adolescencia de fibra, proteínas y grasas vegetales y nueces se asocia con un riesgo reducido de cáncer de mama<sup>8</sup>.

Más de cinco ingestas de **carne roja** a la semana en la edad adulta temprana, se asocia a un aumento del riesgo relativo de 1,22 en la pre y postmenopausia, en comparación con la ingesta de carne de aves de corral, pescados, legumbres y frutos secos<sup>9</sup>.

El **consumo de alcohol** es un factor de riesgo potencialmente modificable que puede ser objeto de intervenciones preventivas. Su consumo afecta las concentraciones circulantes de andrógenos y estró-

genos, siendo una vía de especial relevancia en el cáncer de mama, asociándose a un aumento del riesgo de lesiones malignas de la mama<sup>10</sup>. Comparando mujeres bebedoras de 35-44 gr/día de alcohol con no bebedoras, el riesgo relativo es de 1,32 y de 1,46 si la ingesta es de 45 o más gr/día. 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<sup>11</sup>. Recientemente se ha demostrado que el consumo de alcohol aumenta el riesgo incluso a dosis bajas<sup>11</sup>.

El vino tinto tiene un riesgo distinto al vino blanco. El vino tinto se asocia con altos niveles de testosterona libre, niveles bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y altos niveles de LH versus el vino blanco en mujeres premenopáusicas<sup>6</sup>.

El **tabaco** aumenta el riesgo en mujeres que empezaron a fumar en edad temprana o que fumaron durante muchos años, con un aumento del 9% en exfumadoras y un 16% en fumadoras actuales en el momento del diagnóstico.

El riesgo entre las exfumadoras persiste hasta 20 años después de dejar de fumar<sup>12</sup>.

En los cánceres en que el **consumo de alcohol y el tabaco** son factores causales, el riesgo de cáncer en los que beben alcohol y fuman es mucho mayor que el riesgo en los que solo beben o solo fuman<sup>10</sup>.

No se ha encontrado relación entre el consumo de **té verde** y la incidencia de cáncer de mama<sup>6</sup>.

El consumo de 200UI/día de **vitamina D** y una exposición moderada a la luz del sol eleva la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y se asocia a una reducción del 50% de la incidencia del cáncer de mama<sup>6</sup>. 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<sup>13</sup>.

En estudios observacionales se ha visto una asociación entre niveles bajos en suero de 25(OH)D y el aumento de riesgo de cáncer de mama y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, no está claro si los suplementos con vitamina D previenen el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, hay otros factores que pueden influir en la valoración (ejercicio físico al aire libre, estado nutricional). El mayor beneficio de la vitamina D se ha visto respecto a la tasa de muerte por cáncer que a la incidencia de cáncer<sup>14</sup>.

En estudios epidemiológicos se ha visto una asociación entre la **exposición al sol** y la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. En 87 estados de Estados Unidos hubo una correlación entre estados del norte y del sur, la exposición al sol y la incidencia y mortalidad por cáncer de mama ajustados por edad<sup>6,15,16</sup>.

Estudios en vivo y en vitro demuestran que el ácido oleico previene la expresión de HER2<sup>6,17</sup>.

## 2. Actividad física.

Hay diversos estudios en donde las mujeres que practican deporte tienen una menor prevalencia de cáncer de mama. 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<sup>18</sup>.

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<sup>6</sup>.

También en mujeres postmenopáusicas una alta actividad física se asocia a un menor riesgo de cáncer de mama<sup>19</sup>, hasta de un 25% en mujeres físicamente activas frente a las menos activas. El ejercicio aumenta la SHBG disminuyendo los niveles de estrógenos y andrógenos libres<sup>6,20</sup>.

Durante y después del tratamiento por un cáncer de mama, el ejercicio físico está altamente recomendado y se ha vinculado a una mejoría de calidad de vida y a un aumento en la supervivencia. El mayor beneficio se observó en mujeres que caminaban entre 3 y 5 horas a la semana.

## 3. Índice de Masa Corporal (IMC).

El Índice de Masa Corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla, se calcula  $IMC = Kg/m^2$ .

La Organización Mundial de Salud<sup>21</sup> 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 postmenopáusicas el nivel de la globulina transportadora está disminuido y los estrógenos libres elevados<sup>22</sup>.

Los niveles de estrógeno en mujeres postmenopáusicas son un 50-100% superiores en mujeres obesas<sup>6</sup>.

El incremento de 10 Kg o más en la menopausia tiene un riesgo relativo de 1,18 frente a mujeres que mantienen el peso<sup>23</sup>.

El IMC es un factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, un IMC mayor se asocia con una supervivencia libre de enfermedad y también una supervivencia global menor<sup>24</sup>. Hay estudios en donde la relación en mujeres postmenopáusicas del IMC y cáncer de mama, solo está presente en mujeres que no han usado tratamiento hormonal sustitutivo<sup>25</sup>.

## 4. Fertilidad y riesgo.

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 BRCA2 en donde el riesgo aumenta<sup>26</sup>.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Los mecanismos epigenéticos, no modifican la secuencia de nucleótidos del ADN de las células, pero tienen la capacidad de marcar qué genes deben ser expresados, en qué grado y en qué momento.
- El estilo de vida dará lugar a cambios epigenéticos.
- La epigenética explica porque el material genético puede verse afectado por el estilo de vida y las condiciones ambientales (dieta, deporte e índice de masa corporal).
- La actividad física en la menopausia disminuye el riesgo de cáncer de mama.

## 📖 Bibliografía:

- [1] Genética Médica News. Blog de 2016. 7 de marzo, por Amparo Tolosa ¿Qué es la epigenética y para qué sirve?. ISSN 2386-5113. Disponible en: <https://revistageneticamedica.com/blog/que-es-epigenetica/>
- [2] Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1148-59.
- [3] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2002; 293(5532):1074-80.
- [4] Papadaki C, Stratigos M, Markakis G, et al. Circulating microRNAs in the early prediction of disease recurrence in primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):72.
- [5] Prentice R, Caan B, Chlebowski R. Low-fat dietary pattern risk of invasive breast cancer. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama.* 2006;295(6):629-42.
- [6] Izquierdo M, García P, Manubens M. Lifestyle and breast cancer. *A Review. Approaches to Aging Control* 2013; 17:27-2.
- [7] 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. *Eur J Cancer* 2000;36(5):636-46.
- [8] Liu Y, Colditz GA, Cotterchio M. Adolescent dietary fiber, vegetable fat, vegetable protein, and nut intakes and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):461-70.
- [9] Farvid M, Cho E, Chen W, et al. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g3437.
- [10] LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and cancer: A statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36(1):83-93.
- [11] Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* *Ann Oncol* 2013;24(2):301-8.
- [12] Luo J, Margolis K, Wactawski-Wende J. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d1016.
- [13] Shaikat N, Jaleel F, Moosa FA et al. Association between Vitamin D deficiency and Breast Cancer. *Pak J Med Sci.* 2017;33(3):645-9.
- [14] Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380(1):33-44.
- [15] Garland F, Garland C, Gorham E, et al. Geographic variation in breast mortality in United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med.* 1990;19(6):614-22.
- [16] Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in United States, 1993-2000. *BMC Cancer* 2006;6:264.
- [17] Menendez JA, Vellon L, Colomer R, et al. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol* 2005;16(3):359-71.
- [18] Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Bri J Sports Med* 2008;42(8):636-47.
- [19] Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Cancer* 2010;46(14):2555-62.
- [20] Kobayashi LC, Janssen I, Richardson H, et al. Moderate-to-vigorous intensity physical activity across the life course and risk of pre- and postmenopausal breast cancer. *Cancer Res Treat* 2013;139(3):851-61.
- [21] WHO. The use and interpretation of Anthropometry. WHO. Technical report series. n854. Geneva, 1999.
- [22] Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yuan SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152(6):514-27
- [23] Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;30(22):2745-52.
- [24] Berclaz G, Li S, Price KN, 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.
- [25] Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: The Malmö diet and cancer study. *Int J Cancer.* 2003;103(2):246-52.
- [26] Giménez MJ, Cusidó M, Fábregas S et al. Consenso cancer de mama y fertilidad. *Rev Senología Patol Mam* 2009;22(4):137-43.

## ► Capítulo 7

# Factores de riesgo en cáncer de mama.

César A. Rodríguez Sánchez, Roberto Escala Cornejo, Alejandro Olivares Hernández.

El cáncer de mama constituye la segunda neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, con más de 2.000.000 de nuevos casos diagnosticados por año. Dado que afecta en su mayoría a mujeres, se coloca en primer lugar en incidencia global en el sexo femenino. El número de mujeres fallecidas cada año en todo el mundo a causa del cáncer de mama se sitúa por encima de los 630.000 casos.

En España, en el momento actual, según los informes de la Sociedad Española de Oncología Médica, el número de pacientes diagnosticadas por año esta por encima de 32.000 casos, siendo la mortalidad anual superior a los 6.200 casos<sup>1</sup>; siendo por tanto la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino.

Aunque la etiología del cáncer de mama es en la mayor parte de los casos desconocida, existen una serie de factores de riesgo bien establecidos que aumentan la probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna de mama. Se calcula que aproximadamente el 50% de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama se pueden explicar por estos factores asociados.

La prevención juega, de manera global, un papel fundamental en la morbimortalidad del cáncer. En el caso del cáncer de mama existen algunos factores de riesgo modificables, y sobre los que es posible actuar en términos de prevención primaria. Por el contrario, otros no son modificables y no es posible ninguna actuación.

Entre los **factores de riesgo no modificables** se encuentran: edad, sexo, raza, hormonas sexuales endógenas, talla, densidad del tejido mamario, densidad mineral ósea, edad de menarquia y menopausia, fertilidad, genética y antecedentes personales y familiares de patología mamaria.

Se consideran **factores de riesgo modificables**: hormonas sexuales exógenas, sobrepeso, alcohol, tabaco, factores reproductivos, actividad física y estilo de vida.

En algunos casos deben tenerse en cuenta los diferentes subtipos intrínsecos de cáncer de mama a la hora de establecer las actividades de prevención. Esto se debe al hecho de que los factores modificadores del riesgo actúan de forma diferencial en función del subtipo de cáncer de mama, siendo diferentes, por ejemplo, para tumores que expresan receptores hormonales, que para aquellos tumores sin expresión de los mismos.

En lo que se refiere a la modificación del riesgo, la quimioprevención mediante terapia endocrina, juega un papel controvertido en las mujeres con elevado riesgo de desarrollar cáncer de mama, ya que a pesar de que existen ensayos clínicos en los cuales se demuestra un beneficio de esta modalidad de prevención, muchos autores no lo recomiendan de manera habitual, debido a la existencia de efectos adversos asociados que comprometen el balance riesgo/beneficio, por lo que habitualmente solo se valora como opción en mujeres de muy elevado riesgo de desarrollar cáncer de mama, y siempre valorando dicho balance.

### 1. Factores de riesgo no modificables.

**Fig. 7.1** véase pág. 66

#### 1.1. Edad.

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo del cáncer de mama. Esta patología es una entidad poco frecuente en mujeres menores de 30 años (siendo en una elevada proporción de estos casos asociada a alteraciones genéticas)<sup>2</sup>. Se estima que el riesgo absoluto en una mujer de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida es de 1 entre 8. Sin embargo, el riesgo de padecerlo se incrementa a medida que aumenta la edad. En España el total de mujeres mayores de 65 años afectadas por cáncer de mama, suponen un 0,24% de la población total de mujeres con edades superiores a 65 años, por el contrario, de la población con rango de edad comprendido entre los 15 y 65 años el cáncer de mama supone el 0,12% del total de esta población.

Este fenómeno explica que la incidencia sea muy superior en países desarrollados, donde la esperanza de vida es mucho más elevada que en los países en vías de desarrollo.

### 1.2. Sexo.

El cáncer de mama se asocia predominantemente al sexo femenino. Únicamente alrededor del 1% de todos los cánceres de mama se presentan en varones<sup>2</sup>. Las diferencias hormonales explican este comportamiento epidemiológico, siendo la exposición a hormonas sexuales, el factor de riesgo más determinante.

### 1.3. Raza.

Globalmente, las mujeres de raza blanca presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas mujeres de raza negra o asiática con las mismas características<sup>3</sup>. Dentro de estas, las mujeres hispanas, presentan menor riesgo que las de raza caucásica. Las mujeres de raza afroamericana presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores “triple negativo” y a edades más jóvenes que aquellas de raza caucásica con las mismas características. Este aspecto tiene relevancia desde el punto de vista pronóstico<sup>4</sup>. El verdadero impacto de la raza como factor de riesgo sufre un sesgo relacionado con los estilos de vida. De modo que poblaciones migradas pueden con frecuencia ver modificado su riesgo inicial relacionado con la raza.

### 1.4. Hormonas Sexuales Endógenas.

Los niveles séricos de estrógenos, muestran una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>5</sup>, en especial los subtipos que expresan receptores hormonales. Esta relación, aunque se observa tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas, es más consistente en las segundas<sup>6</sup>. Además de los estrógenos los progestágenos y andrógenos que también influyen en la génesis del cáncer de mama con expresión de receptores hormonales. Aunque esta asociación es clara para el cáncer de mama de subtipos luminales, no se halla de forma tan evidente en el subtipo triple negativo, de modo que algunos estudios han demostrado que los estrógenos y andrógenos podrían desempeñar un factor protector en la aparición del cáncer de mama triple negativo.

### 1.5. Estatura.

La talla es un factor relacionado con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres con estatura superior a 175 cm presentan un 20% más de posibilidades de desarrollar cáncer de mama en comparación a aquellas con estatura inferior a 160 cm. Existe un sesgo relacionado con aspectos nutricionales y de estilo de vida durante la etapa de crecimiento<sup>7</sup>.

### 1.6. Densidad del tejido mamario.

La densidad mamaria estudiada a través de una mamografía, proporciona información sobre la composición del tejido mamario. Mediante diferentes estudios, se ha estimado que el riesgo de padecer cáncer de mama es de 2 a 6 veces mayor para aquellas mujeres con alta densidad mamaria. En un metaanálisis de más de 14.000 casos, se encontró una fuerte asociación entre el aumento de la densidad mamaria y el riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>8</sup>. Actualmente se está valorando la incorporación de la densidad mamaria como uno de los factores a tener en cuenta en los programas de cribado de cáncer de mama.

### 1.7. Densidad mineral ósea.

Existen numerosos estudios que demuestran la correlación entre el riesgo de padecer cáncer de mama y una elevada densidad mineral ósea<sup>9</sup>. Su explicación fisiopatológica se basa en la elevada carga hormonal que presentan las mujeres con alta densidad ósea. Así mismo, la densidad ósea se ha demostrado como factor pronóstico de la enfermedad en mujeres postmenopáusicas. En el estudio Women's Health Initiative se observa que en cada unidad que aumenta el T-score, se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>10</sup>.

### 1.8. Factores reproductivos no modificables.

El momento de inicio de la menarquia, así como el comienzo de la menopausia son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de cáncer de mama. El aumento del número de ciclos reproductivos en la mujer (menarquia precoz / menopausia tardía) deriva en un ascenso de los niveles de estrógenos circulantes, con el consiguiente incremento del riesgo, siendo más importante incluso a partir de los 55 años. El riesgo aumenta tanto para tumores con receptores estrogénicos positivos como negativos<sup>11</sup>.



### 1.9. Antecedentes personales de cáncer de mama infiltrante e *in situ*.

Existe un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral en cualquiera de las dos lesiones. Sin embargo, este aumento varía de forma importante según sea la edad de la mujer y el subtipo histológico de la neoplasia<sup>7</sup>. En el caso del carcinoma ductal *in situ*, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama contralateral es equiparable al del carcinoma ductal infiltrante. El diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ* se considera un marcador de riesgo para el desarrollo de neoplasias infiltrantes y no una neoplasia preinvasora en si misma.

### 1.10. Antecedentes personales de lesiones benignas de la mama.

#### A Lesiones no proliferativas:

Por lo general este tipo de entidades no confieren un riesgo aumentado de desarrollar una neoplasia. Se incluyen varios tipos de lesión, siendo la más frecuente el quiste simple con una prevalencia del 50 al 90% entre las mujeres. Otros tipos serían la metaplasia apocrina o la mastopatía crónica.

#### B Lesiones proliferativas sin atipia:

Se incluyen la hiperplasia ductal, los papilomas intraductales, la adenosis esclerosante, cicatrices radiales y los fibroadenomas entre otros subtipos histológicos. Estas lesiones aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama, siendo de 1.5 a 2 veces más frecuente en estas mujeres.

#### C Lesiones proliferativas con atipia:

La hiperplasia atípica incluye la que proviene derivada de los ductos o de los lóbulos mamarios. Estas son con frecuencia hallazgos incidentales dentro de las biopsias, y confieren en conjunto un aumento del riesgo del 3.7 al 5.3 mayor que las mujeres que no presentan estas lesiones<sup>12</sup>. Diversos estudios sugieren un mayor riesgo asociado a la hiperplasia lobular.

#### D Atipia epitelial plana:

Consiste en una atipia o hiperplasia de las células columnares. Existen estudios que sugieren un incremento del riesgo.

### 1.11. Antecedentes familiares de cáncer de mama.

Aunque ocho de cada nueve mujeres que desarrollan un cáncer de mama no presentan familiares de primer grado afectados, el riesgo se encuentra incrementado en aquellas mujeres que sí presentan familiares diagnosticados, sobretodo si estos son de primer grado. En un estudio realizado en más de 55.000 mujeres con cáncer de mama, se ha observado un riesgo del doble para desarrollar una neoplasia si presentaban un caso en familiar de primer grado. En mujeres con dos familiares el riesgo se multiplica por tres<sup>13</sup>. El aumento del riesgo es mayor si el diagnóstico se produjo a una edad inferior de los 50 años, y aún mayor si es por debajo de los 30 años.

### 1.12. Herencia.

Entre un 10-15% de las mujeres que desarrollan un cáncer de mama presentan factores hereditarios asociados. A pesar de ello, se estima que únicamente en un 5-10% de las pacientes las mutaciones heredadas en genes específicos son causantes principales de la tumoración<sup>14</sup>. Según los estudios, de todas las mutaciones existentes en genes principales productores de cáncer de mama, el 55-65% corresponden a los genes BRCA1 y BRCA2 que confieren un riesgo aproximado de desarrollar una neoplasia antes de los 80 años del 70%. Otros genes implicados son ATM, TP53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11 o PALB2 (esta último con una función importante en el mantenimiento de la integridad del genoma y la supresión de la oncogénesis asociada a BRCA2). Existen poblaciones características con mutaciones fundadoras como son la islandesa y la comunidad judía ashkenazi.

## 2. Factores de riesgo modificables.

**Fig. 7.2** véase pág. 66

### 2.1. Hormonas Sexuales Exógenas.

Existen estudios poblacionales que han demostrado una clara relación entre la terapia hormonal sustitutiva y el cáncer de mama<sup>2</sup>. Sin embargo, este aumento del riesgo se ha observado con el uso combinado de estrógenos con progestágenos, y no así con el uso exclusivo de estrógenos. En aquellas mujeres donde la terapia hormonal sustitutiva haya durado menos de cinco años, el incremento del riesgo, en todo caso es muy bajo, siendo marcado en caso de un uso prolongado, esencialmente mayor a 10 años. En cuanto al subtipo de cáncer de mama predominante asociado a la terapia hormonal sustitutiva, no se han encontrado diferencias significativas. En la actualidad, de manera global, no se recomienda el uso prolongado de terapia hormonal sustitutiva, y está contraindicado en supervivientes de un cáncer de mama o que presenten alto riesgo de padecerlo.

### 2.2. Peso.

En el caso de las mujeres postmenopáusicas, el incremento del peso se ve asociado a un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama. Esto se debe de forma fundamental al hecho de la mayor producción de estrógenos que presentan estas pacientes en el tejido adiposo mediante la aromatización de esteroides producidos en la glándula suprarrenal, de modo que los niveles de estrógenos son de un 50 a un 100% más elevados en las mujeres con obesidad<sup>15</sup>. Este aumento en el riesgo se asocia con más intensidad a los subtipos con expresión de receptores estrógenicos positivos. En mujeres premenopáusicas, el incremento en el índice de masa corporal (IMC) se ha asociado en algunos estudios con una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama, desconociéndose los mecanismos relacionados con este efecto.

## 2.3. Factores Reproductivos Modificables.

### A Embarazo:

Es considerado como un factor protector del cáncer de mama. Los estudios realizados coinciden al demostrar que una edad temprana al primer embarazo confiere una mayor protección, con una disminución del riesgo del 12% por cada embarazo a término de desarrollar cáncer de mama en la menopausia y del 3% por cada uno en premenopáusicas<sup>16</sup>. A pesar del efecto protector de la gestación, no existe una disminución del riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres con embarazos a edades superiores a 35 años respecto a nulíparas. Este efecto protector se observa especialmente en cánceres de mama con receptores estrogénicos positivos de mayor forma que cualquier otro subtipo.

### B Nuliparidad:

La nuliparidad es un factor de riesgo claramente establecido. Incrementándose especialmente un mayor efecto en el desarrollo de tumores a edades superiores a 70 años. En estos casos la obesidad se ha demostrado como factor que actúa de forma sinérgica para el desarrollo del cáncer.

### C Lactancia:

Amamantar se ha estimado de forma tradicional como una circunstancia que disminuye el riesgo de cáncer de mama<sup>2</sup>. Estudios recientes han señalado que el riesgo es especialmente significativo para el caso de tumores triple negativo, siendo el impacto sobre otros subtipos, de mejor magnitud. Como mecanismo causante de esta asociación se ha propuesto la anulación de los ciclos ovulatorios durante la lactancia. La duración de la lactancia se relaciona directamente con este efecto protector.

### D Aborto y bloqueo tubárico:

Ninguna de estas dos situaciones se han demostrado como factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama.

## 2.4. Estilo de Vida.

### A Consumo de Alcohol:

El alcohol se ha demostrado como factor de riesgo dosis dependiente en numerosos estudios realizados. Este riesgo, es global para todos los subtipos tumorales, aunque se ha sugerido en diferentes análisis que es mayor para aquellos cánceres con receptores estrogénicos positivos. En un estudio de casos y controles con mujeres de entre 65 a 79 años se observó una mayor frecuencia de carcinoma lobular frente al ductal infiltrante. Cualquier consumo incrementa el riesgo, aunque este es proporcionalmente más alto para los consumos más elevados<sup>16</sup>.

### B Tabaco:

Aunque el consumo de tabaco se ha sugerido como factor de riesgo asociado, su verdadero impacto es controvertido. En un estudio realizado con 22 cohortes publicado en 2012 se asocia el tabaco con un aumento del riesgo relativo del 10%. Sin embargo, a pesar de lo anterior no se puede considerar el tabaco como factor de riesgo firmemente establecido<sup>17</sup>.

### C Actividad física:

La realización de ejercicio físico regular confiere una disminución del riesgo de padecer un cáncer de mama. Su efecto se observa de manera más importante en mujeres postmenopáusicas. En un metaanálisis con 123.574 casos se observó que el ejercicio físico disminuyó el riesgo de muerte por cáncer de mama, así como los eventos surgidos a causa de la neoplasia<sup>18</sup>. La disminución del riesgo es independiente de la reducción de peso.

### D Riesgo laboral:

La supresión de la producción nocturna de melatonina secundaria a turnos de trabajo durante la noche se ha intentado relacionar con el desarrollo del cáncer de mama. El riesgo asociado a este, parece que se observa a partir de más de 20 años durante un turno laboral nocturno. Algunos estudios recientes confirman esta relación.

### E Alimentación:

Aunque se han realizado importantes intentos para demostrar la asociación entre diversos nutrientes y el aumento del riesgo del cáncer de mama, los resultados no demuestran una asociación definitiva.

Los análisis sobre el impacto de la dieta mediterránea parecen demostrar una disminución del riesgo de cáncer de mama, así como de la ingesta de frutas y verduras. Sin embargo, no existe evidencia actualmente suficiente como para considerarlos factores protectores. En un análisis estadístico realizado sobre 62.573 mujeres postmenopáusicas en los Países Bajos<sup>19</sup>, se estudió si una mayor adherencia a la dieta mediterránea se correlacionaba con una disminución del riesgo. El estudio mostró una asociación estadísticamente significativa entre la dieta y el descenso de cáncer de mama, siendo el impacto de mayor magnitud en tumores con receptores estrogénicos negativos. El consumo elevado de carnes rojas se ha mostrado en algunos estudios como un factor de incremento de riesgo, aunque si influencia no está firmemente establecida.

### F Residencia geográfica:

Debido a una mayor prevalencia del cáncer de mama en Estados Unidos y en algunos países europeos, se propuso una hipótesis acerca de la influencia que la geografía, pudiera tener en el riesgo de padecer cáncer de mama con independencia de los hábitos de vida. Estos estudios no han demostrado dicha hipótesis. Sin embargo, si se ha observado el aumento de la prevalencia e incidencia del cáncer de mama en aquellos grupos de población que migran de países con una baja tasa de cáncer de mama a los que presentan una elevada, en especial a partir de la segunda generación. Todo ello demuestra la importancia que tiene el estilo de vida como factor de influencia para el desarrollo de esta enfermedad.

### G Exposición a radiaciones ionizantes:

No parece que exista un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama en aquellas mujeres que han sido expuestas a radiaciones ionizantes de carácter diagnóstico. Sin embargo, si parece existir una predisposición en aquellas mujeres portadoras de genes BRCA1 y BRCA2 mutados, sobre todo en expuesta a edades menores de los 40 años<sup>5,20</sup>. Por el contrario, la exposición a radiaciones ionizantes de carácter terapéutico aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, sobretodo si la mujer ha sido expuesta a una edad joven durante su desarrollo mamario. No parece existir un aumento del riesgo en mujeres expuestas a partir de los 45 años.



Figura 7.1. Factores de riesgo no modificables.



Figura 7.2. Factores de riesgo modificables.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La etiología del cáncer de mama es, en la mayor parte de los casos desconocida. Existen, sin embargo, una serie de factores de riesgo bien establecidos que aumentan la probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna de mama. Se calcula que aproximadamente el 50% de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama se pueden explicar por estos factores asociados.
- La prevención juega, de manera global, un papel fundamental en la morbilidad del cáncer. En el caso del cáncer de mama existen algunos factores de riesgo modificables, y sobre los que es posible actuar en términos de prevención primaria. Por el contrario, otros son no modificables y no es posible ninguna actuación.
- Entre los factores de riesgo no modificables se encuentran: edad, sexo, raza, hormonas sexuales endógenas, talla, densidad del tejido mamario, densidad mineral ósea, edad de menarquia y menopausia, fertilidad, genética y antecedentes personales y familiares de patología mamaria.
- Se consideran factores de riesgo modificables: hormonas sexuales exógenas, sobrepeso, alcohol, tabaco, factores reproductivos, actividad física y estilo de vida.

### ☒ Bibliografía:

- [1] Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del Cáncer en España 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
- [2] Rodríguez CA, Gómez A. Cáncer de Mama. En: Cruz JJ, Rodríguez CA, Del Barco E, et al. Oncología Clínica 6ª Ed. Elsevier España; 2019. p. 131-148.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68(1):7-30.
- [4] Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;109(1):123-39.
- [5] Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Lancet Oncol 2006;7(5):402-6.
- [6] Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, et al. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2004;96(24):1856-65.
- [7] Centers for disease control and prevention (CDC). Vital signs: racial disparities in breast cancer severity—United States, 2005-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61(45):922-6.
- [8] Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007;356(3):227-36.
- [9] Qu X, Zhang X, Qin A, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer risk in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat 2013;138(1):261-71.
- [10] Chen Z, Arendell L, Aickin M, et al. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative. Cancer 2008;113(5):907-15.
- [11] Ritte R, Lukanova A, Tjønnland A, et al. Height, age and menarche and risk of hormone receptor-positive and negative breast cancer: a cohort study. Int J Cancer 2013;132(11):2619-29.
- [12] Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. J Clin Oncol 2007;25(19):2671-7.
- [13] 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.
- [14] Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes Dis 2018;5(2):77-106.
- [15] Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. Epidemiol Rev 1993;15(1):17-35.
- [16] Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol 2016;59(4):651-72.
- [17] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455788>
- [18] Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, et al. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Acta Oncol 2015;54(5):635-54.
- [19] Van den Brandt PA, Schulp M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. Int J Cancer 2017;140(10):2220-31.
- [20] Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. J Clin Oncol 2006;24(21):3361-6.

## ► Capítulo 8

# Mama normal y anomalías del desarrollo.

Carmen Delgado Jiménez, Pilar Moreno Paredes,  
Lucía Picazo Moreno, Isabelo Serrano Borrero,  
Diego Alejandro Utor Fernández.

Conocer el patrón morfológico normal de la mama es imprescindible para poder hacer un diagnóstico correcto de las anomalías del desarrollo u otra patología mamaria. Las glándulas mamarias son un rasgo distintivo de los mamíferos. Órganos evolucionados para producir leche y nutrientes. Amamantar comporta numerosas ventajas fisiológicas para la madre y para el recién nacido, pero en la mujer, la mama es mucho más que un simple órgano productor de leche, es un órgano erógeno, de expresión corporal. Simboliza fecundidad, feminidad, maternidad y belleza<sup>1</sup>. La estructura glandular mamaria está en continua evolución. La mujer nace con unas mamas inmaduras que irán desarrollándose en distintas etapas, hasta alcanzar la madurez en el embarazo a término. Llegada la menopausia la mama involuciona.

### 1. Desarrollo de la mama.

#### A Embriogénesis.

La glándula mamaria es un derivado del epitelio corporal externo, al igual que el pelo, los dientes y las uñas. El tejido glandular de la mama es el resultado del desarrollo de glándulas sudoríparas de la piel modificadas, adaptadas para la producción de leche. Durante la semana 5 del desarrollo fetal humano, en el tronco embrionario se forman desde las axilas hasta las ingles las crestas mamarias ectodérmicas primitivas<sup>2</sup>, que se desarrollan hasta formar las líneas mamarias. A lo largo de estas líneas aparecen ocho pares de zonas nodulares, primordios de las glándulas mamarias. Poco después, estas formaciones desaparecen en mayor o menor número, de acuerdo con la especie. En los humanos sólo permanecen, habitualmente, las situadas en la región prepectoral, el cuarto par<sup>3</sup>. Entre las semanas 7 y 8 de gestación se produce un engrosamiento del primordio mamario, seguido de un crecimiento tridimensional.

Entre la 12 y 16 semanas, las células mesenquimales se diferencian en el músculo liso del pezón y la areola. En la semana 16 se desarrollan yemas epiteliales que se ramifican para formar entre 15 y 25 bandas epiteliales que representan los futuros alvéolos secretores<sup>2</sup>. Sobre la 20 semana emigran células provenientes de la cresta neural que darán lugar a los melanóforos de la piel y que posteriormente formarán la areola<sup>3</sup>. Bajo la piel de la areola y el pezón se desarrollan las glándulas sebáceas o tubérculos de Montgomery, cuyo número varía significativamente entre individuos, existiendo generalmente entre 4 y 28 glándulas por areola.

Todos estos procesos son independientes de influencias hormonales.

A partir de la semana 27, las hormonas sexuales placentarias pasan a la circulación fetal e inducen la canalización de los conductos lactíferos.

Cuando el feto llega a término la glándula mamaria consta de 15 a 25 conductos galactóforos que desembocan paralelos en el centro de la areola, en una pequeña depresión superficial denominada fosita mamaria<sup>3</sup>.

#### B Periodo Neonatal.

En el neonato, la mama está formada por un sistema rudimentario de conductos, sin que todavía exista la diferencia notoria en el desarrollo que se evidencia entre la mujer y en el varón. El pezón es pequeño y aplanado. Este se eleva a las pocas semanas del nacimiento como resultado de la proliferación del mesodermo subyacente<sup>4</sup>.

#### C Infancia y periodo prepuberal.

Durante la infancia y el período prepuberal hay un lento pero progresivo crecimiento y ramificaciones de los conductos que afecta a ambos sexos.

Hasta el inicio de la pubertad, la mama masculina y la femenina son estructuralmente semejantes, desarrollándose en ese momento la femenina por la

acción coordinada del ovario (estrógenos y progesterona) y la hipófisis (complejo lactogénico). En el varón, tienen un escaso desarrollo posterior, y permanecen rudimentarias, con células en su interior, de tal forma que si se estimulan de forma adecuada pueden dar lugar a una glándula mamaria adulta.

**D Pubertad.**

La pubertad femenina se inicia entre los 10 a 12 años por la influencia de las hormonas hipotálamicas liberadoras de gonadotropinas segregadas en el sistema venoso portal hipotálamo-hipofisario. Las células basófilas de la adenohipófisis liberan hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH). La FSH hace que los folículos ováricos maduren y se conviertan en folículos de De Graaf que segregan estrógenos sobre todo en forma de 17-estradiol. Estas hormonas inducen el crecimiento y maduración de las mamas y los órganos genitales<sup>5</sup>. Durante los primeros 2 años tras la menarquía, el efecto fisiológico de los estrógenos sobre la mama en maduración consiste en estimular el crecimiento longitudinal del epitelio ductal, los conductillos terminales forman yemas que preceden a la for-

mación de los lobulillos mamarios. Posteriormente los folículos maduros ovulan y el cuerpo lúteo libera progesterona. Conjuntamente, las dos hormonas, provocan un desarrollo completo del tejido mamario ductal-lobulillar-alveolar<sup>5</sup>.

**E Ciclo Menstrual.**

Durante el ciclo menstrual se alternan los fenómenos de proliferación del epitelio glandular con aumento de volumen mamario, nodularidad y sensibilidad (segunda mitad/fase lútea) con los procesos de pérdida celular después de la fase lútea, si no se produce embarazo.

**F Gestación.**

Durante el embarazo, la mama, sufre un importante aumento de tamaño, caracterizado por una marcada ramificación de los ductos y diferenciación de las yemas terminales para formar los alvéolos que se agrupan constituyendo los lóbulos. La lactación no se produce hasta después del parto<sup>5</sup>.

James Tanner<sup>6</sup> dividió la evolución de la mama desde la infancia hasta la madurez en cinco estadios. **Tabla 8.1**



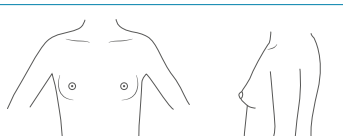
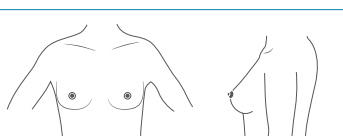
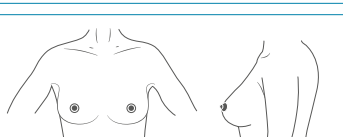
<b>Estadio I</b>	▶ La mama presenta los primeros signos de desarrollo, el pezón se agranda y se hace prominente. No existe glándula mamaria ni tejido subcutáneo.	
<b>Estadio II</b>	▶ Las areolas y pezones sobresalen como un cono, las areolas adquieren mayor pigmentación y aumenta su diámetro. Se puede palpar el botón mamario (nódulo retroareolar).	
<b>Estadio III</b>	▶ Continuación del crecimiento con elevación de la mama y la areola. La mama empieza a hacerse prominente.	
<b>Estadio IV</b>	▶ La mama aumenta de tamaño adquiriendo una forma similar a la de la mama adulta. La areola se hace más gruesa y aparecen las glándulas de Morgagni.	
<b>Estadio V</b>	▶ La mama adquiere la forma definitiva, globulosa y esférica. Aparecen el resto de las glándulas de la areola: sebáceas, sudoríparas y los folículos pilosos. El pezón se hace más prominente y eréctil.	

Tabla 8.1. Estadios de Tanner para valoración objetiva del desarrollo mamario.

## 2. Morfología de la mama adulta.

La mama adulta es una estructura glandular, par y simétrica, situada en la parte anterior del tórax, abarcando desde la 2ª a la 6ª-7ª costilla, y desde el borde lateral del esternón hasta la línea axilar anterior o media. Presenta una prolongación hacia el hueco axilar a la que se denomina cola de la mama o de Spencer. Una mama promedio suele medir entre 10 y 12 cm. de diámetro, con un grosor central medio de 5 a 7 cm. De localización subdérmica y revestida por la fascia pectoral superficial, la cara posterior mamaria se apoya en la fascia pectoral profunda que cubre los músculos pectoral mayor y serrato anterior. Las bandas de tejido conectivo entre ambas fascias, ligamentos de Cooper<sup>2</sup>, le dan sostén a la mama. La mama no es una glándula secretoria única, el parénquima se divide en 15 a 20 lóbulos, formados cada uno por 20 a 40 lobulillos que a su vez constan de 10 a 100 alvéolos<sup>3</sup>. La unidad ducto-lobulillar terminal converge radialmente hacia el pezón, hasta constituir los colectores galactóforos principales que presentan una dilatación subareolar denominada seno lactífero, único sitio de almacenamiento de leche. El estroma y los tejidos subcutáneos contienen grasa, tejido conectivo, vasos, nervios y linfáticos. El componente fibroadiposo es el que da el volumen a la mama. La piel de la mama es fina y contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. A nivel de la areola, es delgada, pigmentada, y descansa sobre el músculo areolar de Sappey. En ella se localizan los tubérculos de Morgagni, elevaciones formadas por la desembocadura de los conductos de las glándulas sebáceas de Montgomery.

La piel del pezón también es delgada, con numerosas papilas y terminaciones nerviosas como corpúsculos de Ruffini y bulbos de Krause. No tiene folículos pilosos ni glándulas sudoríparas.

La morfología de la mama, su volumen, dimensión y aspecto del pezón y areola pueden variar de acuerdo con factores genéticos, estado nutricional y funcional.

## 3. Vascularización e Inervación.

El aporte sanguíneo de la mama procede de las arterias mamaria interna y torácica lateral. El 60% de la mama (porción media y central), está irrigada por ramas perforantes anteriores de la arteria mamaria interna. Un 30% de la mama (el cuadrante superior externo) recibe la sangre de la arteria torácica lateral (mamaria externa). La rama pectoral de la arteria tóraco-acromial, las ramas laterales de las intercostales tercera, cuarta y quinta y las arterias subescapulares y tóraco-dorsales aportan irrigaciones menores<sup>2</sup>.

Las principales venas implicadas en el drenaje venoso de la mama son las ramas perforantes de la vena torácica interna (tributarias de la vena axilar) y las ramas perforantes de las venas intercostales posteriores. Estas últimas en continuidad directa con el plexo venoso vertebral (plexo de Bastón).

La sensibilidad superficial de la mama es responsabilidad de los 6 primeros nervios intercostales y de la rama supraclavicular del plexo braquial. A nivel del complejo areola-pezón existe una importante red nerviosa que le confiere especial sensibilidad y es responsable de la erección del pezón ante los estímulos sexuales y la succión, así como del reflejo de la lactogénesis y lactopoyesis<sup>3</sup>.



#### 4. Drenaje linfático de la mama.

La glándula mamaria está provista de una rica red de **vasos linfáticos**, constituidos en dos plexos, uno superficial o subareolar y otro profundo o aponeurótico. Ambos plexos proceden de los espacios interlobulares y de las paredes de los conductos galactóforos. El plexo superficial actúa como colector de los linfáticos procedentes de la porción central de la glándula, de la piel, de la areola, y del pezón, y se dirige hacia la axila, desembocando en primer lugar en el grupo ganglionar pectoral anterior<sup>2</sup>.

El plexo profundo o aponeurótico se extiende a través de los músculos pectorales hasta alcanzar los ganglios de Rotter, situados por detrás del músculo pectoral mayor, para progresar a continuación hacia los ganglios subclavios. Este trayecto recibe el nombre de vía linfática de Groszman. Existen otras vías de drenaje linfático procedentes de la porción inferior y media de la mama. Una de ellas es la llamada vía para-mamaria de Gerota, que atraviesa los linfáticos abdominales para dirigirse a los ganglios hepáticos o sub-diafragmáticos. Otra es la vía trans-mamaria, que, a través de los linfáticos superficiales, se dirige a la mama contralateral y a la axila del lado opuesto. Desde la porción media inferior de la glándula, algunos de los linfáticos del grupo aponeurótico se dirigen, por debajo del esternón, a los ganglios mediastínicos anteriores<sup>3</sup>.

La dirección preferente del flujo linfático desde todos los cuadrantes es hacia la axila, 97% y sólo el 3% hacia la mamaria interna. Los ganglios linfáticos axilares, según su relación con el músculo pectoral menor, se clasifican en:

► **Nivel I:** Grupo Axilar Inferior.  
Ganglios linfáticos localizados por fuera del borde externo del pectoral menor.

► **Nivel II:** Grupo Axilar Medio.  
Ganglios situados por detrás del pectoral menor.

► **Nivel III:** Grupo Superior (Infraclavicular).  
Ganglios situados por dentro del borde interno del pectoral menor.

#### 5. Anomalías del desarrollo.

Las alteraciones en el desarrollo de la mama pueden tener un origen embriológico, durante los cambios hormonales de la pubertad, o bien tratarse de la manifestación de enfermedades hereditarias o adquiridas. **Tabla 8.II**

##### ► Alteraciones del número.

###### Por defecto:

- Agenesia.
- Amastia.
- Atelia.
- Ausencia de Areola.

###### Por exceso:

- Polimastia.
- Politelia.

##### ► Alteraciones del tamaño.

###### Por defecto:

- Hipoplasia mamaria o hipomastia.
- Hipoplasia del pezón o hipotelia.
- Atrofia.

###### Por exceso:

- Hipertrofia mamaria.
- Hipertrofia del pezón.
- Hipertrofia de la areola.

###### Por desigualdad:

- Anisomastia.
- Anisotelia.

##### ► Alteraciones de la forma.

- Mama areolata.
- Pezón Umbilicado.
- Asimetría mamaria.

##### ► Alteraciones de situación.

- Sinmastia.
- Mama en escudo.

Tabla 8.II. Anomalías del desarrollo mamario más frecuentes.

### ▼ **Agenesia.**

Ausencia completa de todos los elementos, incluyendo el tejido glandular, la areola y el pezón. En la pared torácica anterior sólo encontramos la piel que lo recubre. Suele acompañarse de disgenesia gonadal<sup>7</sup>.

### ▼ **Amastia.**

Ausencia del tejido glandular, con presencia o no del complejo areola pezón. Esta anomalía puede acompañarse de una hipoplasia regional de los músculos pectorales. Puede tener origen iatrogénico.

Antes de confirmar el diagnóstico de una amastia, hemos de dar un margen de cuatro años, pues debemos asumir que este retraso puede ser debido a un retraso en el normal desarrollo de la adolescente<sup>7</sup>.

El diagnóstico se establece mediante la exploración clínica que permite comprobar si se trata de una agenesia o una amastia. Deben solicitarse: Determinación hormonal, estudio genético y TC de silla turca. El tratamiento va a depender de su etiología y requiere cirugía reconstructiva.

### ▼ **Atelia. Agenesia areolar.**

Ausencia del pezón o de la areola uni o bilateral. La ausencia de pezón o de areola de forma aislada, con presencia de tejido glandular en localización normal, es una excepción<sup>8</sup>. En ocasiones la areola puede presentar una hipopigmentación, siendo difícil reconocer si se trata de una areola normal o de una falta de esta. La estimulación de la zona provocará la contracción de los músculos areolares y arrugas en la piel, lo que confirmará su presencia.

El diagnóstico de estas entidades es clínico, siendo aconsejable un estudio hormonal. El tratamiento consiste en la corrección plástica cuando se haya completado el desarrollo corporal.

### ▼ **Polimastia.**

Presencia de más de dos mamas en una persona. La polimastia puede presentarse clínicamente como mamas supernumerarias completas o como polimastia atética. Según localización las clasificaremos como:

- **Aberrantes** cuando se encuentran fuera de la línea mamaria.

- **Ectópicas** cuando el esbozo mamario se encuentra en la línea mamaria.

La polimastia más frecuente es la presencia de tejido mamario, sin la presencia de areola ni pezón a nivel de axila. Puede ser bilateral. El desarrollo más acelerado tiene lugar durante el embarazo. Puede presentar patología benigna o maligna, como una mama normal. En la exploración clínica, a la palpación, se notará una tumoración de consistencia semi-elástica, blanda, móvil y de superficie finamente nodular. El diagnóstico requiere de una ecografía y/o una punción ecoguiada para estudio citológico. La conducta terapéutica a seguir va a depender de la clínica<sup>7</sup>.

### ▼ **Politelia.**

Presencia de uno o más pezones accesorios, supernumerarios o ectópicos.

La politelia se puede asociar con disgenesias urológicas al coincidir el tiempo de regresión de la cresta mamaria con el del desarrollo del sistema urogenital<sup>8</sup>.

El tratamiento es quirúrgico por motivos estéticos o por molestias sobre todo si la localización es en el surco submamario. No existe evidencia de que el tejido ectópico tenga mayor riesgo de cáncer.

### ▼ **Hipoplasia mamaria.**

También denominada **hipomastia**, es el desarrollo menor al que corresponde a una mujer adulta. La hipoplasia mamaria de una adolescente que menstrúa normalmente es debida a la formación imperfecta del botón mamario antes del nacimiento, o por factores que actúan después de la pubertad. Se trata de una anomalía muy alarmante para la adolescente. Se puede asociar a alteraciones congénitas como el síndrome de Poland<sup>9</sup>. El diagnóstico de la hipoplasia es clínico. Debe hacerse un estudio hormonal en los casos que se acompañan de signos de androgenización. El tratamiento es la corrección quirúrgica tras el desarrollo corporal completo.

### ▼ **Atrofia mamaria.**

Se presenta en pacientes con anorexia nerviosa. Clínicamente tienen el aspecto de unas mamas seniles.

### ▼ Hipertrofia mamaria.

Desarrollo excesivo de la glándula mamaria. Habitualmente es bilateral y puede ser de origen familiar, con herencia autosómica dominante. Es rara la hiperplasia bilateral extrema, llamada macromastia o gigantomastia. Se distinguen dos tipos de hipertrofia mamaria:

- **Hipertrofia mamaria virginal**, la glándula presenta una consistencia firme, de distribución simétrica y crecimiento persistente.
- **Hipertrofia mamaria grasa**, propia de la adolescente obesa.

Clínicamente se pueden asociar alteraciones psicológicas por pérdida de la imagen corporal.

La mama normal tiene un volumen entre 250 y 300 cc; entre los 300 y 600 cc existe una hipertrofia moderada y cuando alcanza un volumen mayor de 1500 cc se denomina gigantomastia. En la hipertrofia mamaria también se valora la ptosis acompañante y se clasifica en base a la longitud del descenso (Tabla 8.III). Se describe un triángulo ideal formado por la línea que une ambos pezones que debe medir entre 20 y 21 cm y las que unen los pezones a la escotadura esternal, que deben medir entre 17 y 18 cm.

Clínicamente la hipertrofia puede provocar alteraciones locales por infecciones en el surco submamario y por problemas de irrigación pudiendo existir disminución de la sensibilidad areolar. El tratamiento es la mamoplastia de reducción<sup>10</sup>.

▶ Ptosis grado 1	Descenso hasta 5 cm
▶ Ptosis grado 2	Descenso entre 5 y 10 cm rebasando el reborde costal
▶ Ptosis grado 3	Descenso entre 10 y 20 cm alcanzando el ombligo

Tabla 8.III. Clasificación de la ptosis mamaria en base a la longitud del descenso.

### ▼ Hipertrofia de la areola.

Areolas extremadamente grandes, ocupando gran parte de la superficie mamaria. Después del primer parto suele ser habitual el crecimiento de la areola, pero ocasionalmente, este agrandamiento ya se presenta desde la adolescencia. El tratamiento es la reducción quirúrgica<sup>10</sup>.

### ▼ Anisomastia.

Tamaño, forma o situación de una mama diferente a la contralateral.

Las asimetrías mamarias sutiles de diferentes formas y volúmenes son aceptadas como normales, pero las grandes o notables asimetrías causan problemas físicos y psicológicos importantes. Aproximadamente el 25% de las mujeres desarrollan asimetría mamaria visible que persiste hasta la edad adulta<sup>10</sup>.

### ▼ Mama Areolata.

Se caracteriza por tener una base más o menos amplia sobre la que se sitúa como una segunda mama en forma de tubo, cubierta por el tejido areolar muy amplio y dilatado. Tiene numerosas denominaciones: mama tuberosa, en bellota, en forma de ocho. Puede ser considerada como una herniación del complejo areola-pezón de etiología desconocida. Es una entidad frecuente durante el desarrollo y puede normalizarse espontáneamente por lo que el tratamiento quirúrgico se destinará a casos persistentes<sup>7</sup>.

### ▼ Alteraciones de la forma del pezón.

El pezón umbilicado congénito se debe al acortamiento de los ductos y bandas fibróticas de la mama o al crecimiento hipoplásico del sistema ductal<sup>8</sup>. Es muy importante no confundir con la retracción del pezón por patología maligna. Su corrección estética es posible.

### ▼ Sinmastia.

Se caracteriza por la presencia de una membrana a través de la línea media que une las mamas. Puede asociarse a otras anomalías de origen ectodérmico. Clínicamente el problema es estético<sup>10</sup>.

### ▼ Mamas en escudo.

Alteración de la implantación de las mamas, en sentido lateral excéntrico, que suele afectar a las dos mamas, encontrándose estas en una posición muy externa. No requiere tratamiento, salvo el quirúrgico por razones estéticas<sup>10</sup>.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Conocer el patrón morfológico normal de la mama es imprescindible para poder hacer un diagnóstico correcto de las anomalías del desarrollo u otra patología mamaria.
- En la mujer, la mama es mucho más que un simple órgano productor de leche, es un órgano erógeno, de expresión corporal. Simboliza fecundidad, feminidad, maternidad y belleza.
- El tejido glandular de la mama es el resultado del desarrollo de glándulas sudoríparas de la piel adaptadas para la producción de leche.
- En el neonato, la mama está formada por un sistema rudimentario de conductos, sin que todavía exista la diferencia notoria en el desarrollo que se evidencia entre la mujer y en el varón. Hasta el inicio de la pubertad son estructuralmente semejantes, desarrollándose en ese momento la femenina por la acción coordinada del ovario (estrógenos y progesterona) y la hipófisis (complejo lactogénico).
- La mama adulta es una estructura glandular, par y simétrica, situada en la parte anterior del tórax. Presenta una prolongación hacia el hueco axilar, cola de la mama o de Spencer.
- El aporte sanguíneo de la mama procede de las arterias mamaria interna y torácica lateral. El drenaje venoso discurre por las ramas perforantes de la vena torácica interna y las ramas perforantes de las venas intercostales posteriores. Estas últimas en continuidad directa con el plexo venoso vertebral (plexo de Batson).
- La glándula mamaria está provista de una rica red de vasos linfáticos: un plexo superficial o subareolar y otro profundo o aponeurótico. Una vía paramamaria de Gerota, que atraviesa los linfáticos abdominales para dirigirse a los ganglios hepáticos o subdiafragmáticos. Y otra vía transmamaria, que, a través de los linfáticos superficiales, se dirige a la mama contralateral y a la axila del lado opuesto.
- Las alteraciones en el desarrollo de la mama pueden tener un origen embriológico, durante los cambios hormonales de la pubertad, o bien tratarse de la manifestación de enfermedades hereditarias o adquiridas.

## 📖 Bibliografía:

- [1] Prats Esteve, M. Los fundamentos de la Senología. Master en patología mamaria-senología: curso de especialización de postgrado de Universidad de Barcelona. Universitat de Barcelona. 2007.
- [2] Hamilton NJ, Boyd JD, Mossman HW. Human embryology. Cambridge UK:Heffer. 1968:428-32.
- [3] García-Faura A, Monzo M, Mezquita C, et al. Desde el desarrollo a la enfermedad. Visión integradora de la morfología, la fisiología y la biología molecular. Master en patología mamaria-senología: curso de especialización de postgrado de la Universidad de Barcelona. Universitat de Barcelona. 2009.
- [4] Osborne MP, Boobol SK. Anatomía y desarrollo de la mama. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, y Osborne CK I. Enfermedades de la mama 4 a edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011:1-26. ISBN 978-84-96921-62-7.
- [5] Vorherr H. The breast: morphology, physiology and lactacion. New York: Academic Press, 1974. 1:1-19.
- [6] Tanner JM, Growth and endocrinology of the adolescent. In Endocrine and Genetic Diseases of Childhood, Ed by L Gardner Saunders Phyladelphia and London. 1969:19.
- [7] Duran Sacristan H. Malformaciones y anomalías mamarias. En: Tratado de Patología y Clínicas Quirúrgicas. Vol. 1. 2o edición. Madrid: MC Graww-Hill-Interamericana; 1997:1107-25.
- [8] Brown J, Schwartz RA. Supernumerary nipples: an overview. Cutis 2003;71(5):344-6.
- [9] Ravitch MM. Poland's syndrome: a study of an eponym. Plast Reconstr Surg 1977;59(4):508-12.
- [10] Fernandez-Cid A. Trastornos del desarrollo. En: Fernandez-Cid A, editor. Patología mamaria infanto-juvenil. Salvat editores. Barcelona: Salvat, 1989;35-58. ISBN 84-345-2976-9.

## ► Capítulo 9

# Dolor mamario.

Miquel Prats de Puig, Antonio Tejerina Bernal.

El dolor, como síntoma aislado, es el motivo de consulta más frecuente en patología mamaria<sup>1-4</sup>. Pese a ello, no siempre es bien diagnosticado y tratado, dado que se da más importancia al cáncer de mama. En este capítulo se intentará brevemente sentar unas buenas bases para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad tan frecuente, que pese a su escasa gravedad, suele ser motivo de preocupación para la mujer.

El dolor es patológico cuando interfiere en la vida normal de la mujer y así, en un estudio de Ader<sup>1</sup> sobre una población de 1.171 mujeres, el dolor mamario estaba presente en un 36% de las mismas, e interfería con la actividad sexual normal en el 48%, con su actividad física en el 37%, con su actividad social en el 12% y con su trabajo normal el 8%. Un 10% refieren padecerlo durante más de la mitad de sus vidas<sup>5</sup>.

Para comprender el dolor mamario es útil recordar que la arquitectura sensorial de la mama está construida alrededor de la función nutricia. Predomina la sensibilidad a la presión y el tacto en areola, pezón y galactóforos terminales. Existe una densidad de receptores sensitivos en la piel mamaria, superior a la de la piel normal, con un gran predominio de la sensibilidad a la presión y frío/calor en la zona de pezón y areola. En los galactóforos terminales también se identifica este tipo de receptores<sup>6,7</sup>. La inervación mamaria se basa en:

- Raíces supraclaviculares de tercera y cuarta ramas del plexo cervical.
- Ramas de los nervios intercostales (responsables de la mayor parte) tanto de ramas laterales como de ramas mediales (originadas en las ramas cutáneas anteriores de segundo al sexto nervios intercostales).
- Ramas cutáneas anteriores del segundo al sexto intercostales internos, nervios sensitivos en disposición radial y subcutánea y sensibilidad profunda de origen torácico.

Esto explica los dolores con irradiación desde o hacia la parte lateral del tórax, espalda, escápula, cara medial del brazo y cuello.

### 1. Clasificación.

Históricamente el dolor mamario no recibió mucha atención hasta el siglo XIX. En 1829 Astley Cooper acuña el término mastalgia y lo atribuye a una predisposición nerviosa (mujeres nulíparas, frustradas e infelices). Entrado el siglo XX Haagensen aún abonaba esta teoría insistiendo en que aparecía en pacientes inestables, hipocondríacas y francamente psicóticas. Afortunadamente a partir de la segunda mitad del siglo XX se empieza a estudiar el dolor mamario de una manera estructurada, lo que da lugar a distintas teorías etiopatogénicas y clasificaciones.

La clasificación más aceptada del dolor mamario es la propuesta por la Clínica del Dolor Mamario de Cardiff (Cardiff Mastalgia Clinic): Mastalgia o dolor no cíclico (verdadera mastalgia y otros) y mastodinia o dolor cíclico<sup>5,6</sup>. Esta última se subdivide en verdadera no cíclica, de origen músculo esquelético, traumatismo, adenosis esclerosante y miscelánea. La mastalgia cíclica se define como pronunciada para diferenciarla de los dolores mamarios premenstruales leves, que se consideran fisiológicos.

Desde un punto de vista práctico y docente, en este capítulo se propone una clasificación derivada de la clásica de la Cardiff Mastalgia Clinic, dividiendo el dolor mamario en cuatro grupos:

**A Dolor cíclico:** La mastalgia cíclica pronunciada.

**B Dolor no-cíclico:** La mastalgia no-cíclica, no cíclica verdadera, adenosis esclerosante, traumatismo mamario.

**C Dolor torácico/extra-mamario:** Dolores referidos.

**D Dolor mixto (dolor de componente mixto):** Coexisten dos o más causas.

Finalmente describiremos otros dolores situados en la mama pero difíciles de encajar en esta clasificación, como son el dolor en la mama masculina, el dolor en las pacientes con prótesis y en la mama fantasma.

### **A Dolor cíclico.**

El dolor mamario premenstrual es relativamente frecuente, y se considera fisiológico siempre que sea leve y dure pocos días. Cuando se hace más intenso y duradero en el período pre-menstrual o durante el pico ovulatorio hablamos de dolor cíclico. Los criterios empleados para definirlo en la literatura requieren un dolor que se mida como de intensidad superior a 4/10 en una escala visual (subjetiva), y que tenga una duración de al menos 5 a 7 días cada mes. Normalmente éste dolor es bilateral y se acompaña de sensación de tensión mamaria y/o nodularidad, aunque puede ser más acentuado en uno de los lados. Su asociación al Síndrome Premenstrual se ha descrito en menos del 20% de las mujeres<sup>1-6,8</sup>.

Es muy útil el uso de **“calendarios”** del dolor para medirlo en un contexto clínico o de investigación. El dolor cíclico es más frecuente entre la tercera y cuarta décadas de la vida y se ha calculado que afecta al 20% de todas las mujeres pre-menopáusicas. Por definición es un dolor asociado a cambios hormonales. Se ha referido su remisión tras la menopausia en al menos el 40% de los casos<sup>8</sup>.

A largo plazo, puede desaparecer de manera espontánea, normalmente en relación a un suceso hormonal, aunque según algunos estudios esto ocurre en menos del 15% de todas las mujeres que lo padecen. Puede afectar seriamente a la actividad y calidad de vida de la mujer y paralelamente hace que en estas mujeres se inicien las mamografías a una edad más temprana y tengan mayor incidencia de consultas relacionadas con otros aspectos de la mama, lo que lleva a reportar en algunos trabajos un mayor número de biopsias con resultados benignos en este grupo de mujeres<sup>5,6,8</sup>.

No se ha podido demostrar una base histológica o asociación a algún tipo de alteración estructural del parénquima. A pesar de múltiples teorías propuestas en cuanto a su etiología, (hormonal, psiquiátrica, alimentaria, histológica), en este momento no existen evidencias de que ninguna de ellas sea la causante del dolor cíclico. El único hecho demostrado en este grupo de mujeres es un aumento de la secreción de prolactina inducido por tirotrópina<sup>9</sup>. No se ha encontrado ninguna alteración psicológica o psiquiátrica más prevalente en este grupo de mujeres, aunque

pueden presentar mayores niveles de ansiedad y distrés emocional y se ha descrito que tras un tratamiento con resultados positivos mejoran en las escalas de depresión y adaptación social.

Ni la mamografía, ni la ecografía muestran patrones típicos. Solamente la termografía, actualmente en desuso, es capaz de demostrar de manera inespecífica los cambios en vascularización y subsecuente hipertermia relacionados con el dolor<sup>5,6,8</sup>.

### **B Dolor no cíclico.**

El dolor no cíclico se define como un dolor mamario constante o intermitente no asociado al ciclo menstrual ni a cambios hormonales. Su frecuencia es menor que la del dolor cíclico, causando aproximadamente un tercio del dolor mamario y es unilateral con más frecuencia. La edad media de estas pacientes se sitúa alrededor de la cuarta y quinta décadas y el porcentaje de mujeres menopáusicas afectadas es mayor<sup>5,6</sup>.

Su duración es variable desde minutos a varios días. No se acompaña tan a menudo de nodularidad y la intensidad, cuando se comparan los registros de dolor, es inferior a la de la mastalgia cíclica.

En algunos casos el dolor es muy localizado y se desencadena por la presión en un punto concreto (**“trigger point”** o **“punto-gatillo”**), normalmente relacionado con etiologías concretas: Un traumatismo previo, una cicatriz (cirugía, punción), proceso inflamatorio, etc. Puede variar con los cambios de tiempo o la presión directa sobre la zona. Según Mansell, es frecuente que nódulos selectivamente dolorosos que persisten durante tiempo correspondan posteriormente al diagnóstico de adenosis esclerosante. También se ha descrito una clínica similar en otras patologías como la hiperplasia pseudoangiomatosa. Peters refiere haber encontrado relación entre la dilatación ductal medida por ecografía y el dolor mamario, demostrando además que el dolor era más intenso en la zona del conducto dilatado<sup>10</sup>.

El cáncer de mama se acompaña de dolor en el 2-7% de los casos<sup>11</sup>. El dolor asociado a cáncer es unilateral, localizado, constante e intenso. La probabilidad de que exista un cáncer en una mujer con un dolor localizado y mamografía y exploración clínica negativas se estima inferior al 0.5%; de todos modos, por su coste-efectividad, se recomienda realizar siempre

una ecografía mamaria en el estudio del dolor mamario focal a cualquier edad<sup>11</sup>. El carcinoma adenoide quístico de baja incidencia (menor al 1%) y excelente pronóstico, puede presentarse típicamente como masa dolorosa.(Ghabach et al., 2010)<sup>12</sup>

### C Dolor torácico/extra-mamario.

El dolor de origen torácico es causa de consulta por dolor mamario en no pocas ocasiones, la mayoría de las veces este dolor es unilateral y no cíclico. Para la escuela de Cardiff hay dos grandes grupos: El síndrome de Tietze y el dolor torácico lateral<sup>5,6,13</sup>. El síndrome de Tietze es la inflamación de la unión costochondral -con más frecuencia del segundo o tercer cartílago y en el lado izquierdo-. Puede notarse una tumefacción que a veces se confunde con un nódulo mamario doloroso. Es fundamental en la exploración desplazar el tejido mamario por delante de la lesión. El examen radiológico del tórax no muestra ninguna anomalía, aunque en casos dudosos la gammagrafía ósea puede ser diagnóstica.

Una **clasificación** más amplia de los dolores torácicos sería:

- **Condrocostales:** Sumando al síndrome de Tietze la condrodinia (similar, sin tumefacción); las condritis (infecciosas muy raras), las de origen traumático por esguinces a este nivel y que se exploran con la maniobra de desplazar la costilla hacia arriba o hacia abajo con el dedo pulgar introducido en el espacio intercostal (esta maniobra sostenida durante 4 o 5 movimientos respiratorios a veces soluciona el problema); de origen tumoral pues aunque con muy poca frecuencia existir tumoraciones a este nivel que deben entrar en el diagnóstico diferencial.

- **Musculares:** Se ha descrito la mialgia del pectoral mayor que se explora pinzando el músculo y a veces se palpa un cordón indurado con uno o dos puntos electivamente dolorosos. El dolor es referido muchas veces a una amplia zona de la mama que sobrepasa incluso el cuadrante súpero externo. Su origen puede ser muscular, generalmente de origen mecánico y posiblemente con alguna ruptura fibrilar o también de origen radicular.

- **Cutáneos:** Sería la llamada celulalgia. Formando parte de un síndrome de paniculitis general o localizado. Se explora con la maniobra de pinzamiento a nivel subcutáneo que detecta un engrosamiento doloroso.

- **De origen raquídeo:** Serían las auténticas neuralgias de origen cervical o dorsal alto que generalmente se acompaña de una clínica con una afectación segmentaria bastante clara. Es de notar que muchas veces la radiología de la columna no aclara esta etiología. Se ha descrito una disminución de la cifosis dorsal.

- **Dolores referidos de origen esofágico, pleural, biliar, etc...**

Para comprender los dolores radiculares y su exploración es necesario recordar el esquema de la composición de la metámera o segmento espinal del que salen las raíces nerviosas derechas e izquierdas que contienen las fibras matrices sensitivas y autónomas. En la mama interesa sobretodo la D4 y la D5.

Se explora a partir de la espalda pasando por la región axilar hacia la mama con una maniobra de pinza y deslizamiento de la piel y tejido subcutáneo que puede detectar no sólo cambios de sensibilidad sino engrosamiento, fijación profunda, cambios de secreción, piloerección y temperatura. El dolor puede aparecer a la presión o al separar la piel de los planos profundos. Si la presión progresiva ejercida con un dedo o palpación de los procesos espinosos de D<sup>4</sup>-D<sup>5</sup> provoca dolor, puede pensarse que hay una disfunción en la metámera correspondiente.

### D Dolor de componente mixto.

El interés de este grupo es resaltar que pueden coexistir varias causas de dolor mamario en la misma mujer. No identificarlas todas será motivo de fracaso terapéutico. Las causas coexistentes más habitualmente negligidas son: Las radiculopatías cervicales, las fuentes exógenas de actividad estrogénica (yatrogenia y fito/xeno-estrógenos), y alteraciones emocionales. Reconocer que el dolor mamario puede obedecer a más de una causa y que la interacción de varios mecanismos potencia la sensación dolorosa, ayuda a elegir el mejor tratamiento de inicio.

## E Otros tipos de dolor.

Hay una serie de circunstancias en las que también predomina el dolor mamario pero que por sus características deben tratarse separadamente de la clasificación ofrecida:

### ► La mastalgia en el varón:

Muchas veces relacionada con las fases de crecimiento de la ginecomastia, por lo que puede ser motivo de consulta incluso antes de que el aumento de volumen mamario sea evidente. No hay que olvidar los dolores yatrogénicos, por toma de fármacos capaces de activar esbozo glandular del varón.

 **Ver capítulo 10 / página 86**  
*Ginecomastia.*

Es frecuente la consulta por dolor, tanto a nivel del pezón, como de la región mamaria producida por microtraumatismos repetidos –tirantes, cartera, bolígrafo, móvil, - sin que llegue a evidenciarse el cuadro típico de la mastitis del varón por esta etiología<sup>11</sup>. Deben recordar que en el varón, salvo el dolor cíclico, pueden darse casi todas las otras variantes de dolor mamario.

### ► Dolor en pacientes portadoras de prótesis:

En muchas de las complicaciones de los implantes mamarios estará presente el dolor como un signo más del cuadro clínico, pero también puede ser el único motivo de consulta.

El dolor tras el aumento mamario con prótesis se puede relacionar con los siguientes aspectos:

1/ El volumen aumentado: Cuanto mayor es el implante mayor riesgo de lesión directa –por estiramiento de las fibras– o indirecta –por el peso– sobre los diversos nervios sensitivos mamarios.

2/ A mayor extensión de la cirugía, más probabilidad de dolor. Se pueden ordenar de menor a mayor: Aumento con implantes, mastectomía subcutánea con colocación de prótesis, mastectomía ahorradora de piel con resección cutánea e implantación de prótesis y reconstrucción en caso de radioterapia previa. Se ha descrito la presencia de neuromas dolorosos a nivel externo, que pueden causar dolor focalizado<sup>13</sup>.

- 3/ La contractura capsular puede ser indolora en fases iniciales, suele ser molesta y puede ser dolorosa en los estadios III y IV de Baker, independientemente de lo que se determine en relación a la patología capsular<sup>14</sup>.
- 4/ La mastodinia preoperatoria puede aumentar tras la cirugía de aumento por la relativa compresión en que se encuentra la glándula.
- 5/ Aspectos psicossomáticos. Dolor como respuesta a la insatisfacción por la intervención en relación al resultado estético no apetecido, volumen no deseado, ausencia de efecto en la mejoría de su estima personal o de la apreciación por los demás, incluso franco “rechazo psicológico” a la prótesis.

Relacionado con la prótesis puede haber dolor en relación a la ruptura espontánea o traumática de una porción de la cápsula fibrosa, la aparición de líquido peri protésico, de necrosis grasa e incluso la irritación por coágulos de fibrina organizados. Con más frecuencia en las prótesis de situación retropectoral, puede aparecer dolor causado por contracturas musculares, e incluso la posible ruptura fibrilar con aparición de derrames hemorrágicos.

Hay pacientes que aquejan hipersensibilidad, sensaciones de parestesia e incluso anestesia a nivel cutáneo con mayor o menor intensidad en la zona de la areola o pezón llegando a veces al concepto de pérdida de sensibilidad mamaria difícil de valorar (este extremo es más frecuente en grandes aumentos, por tracción cutánea y lesión de los tractos nerviosos).

### ► La mama fantasma:

El dolor fantasma es bien conocido como secuela de amputación de extremidades. Fue descrito ya en el siglo XVI por Ambrosio Paré y en el siglo XIX por Weir Mitchell, quien hace una descripción más detallada en la que incluye también la mastectomía.

La mama fantasma se define como una sensación que la paciente percibe como si la mama reseca aún estuviera presente. A veces es simplemente la sensación propioceptiva de seguir teniendo mama, pero otras veces es una sensación molesta que



puede cursar con escozor, quemazón, sensación de estrujamiento o de pellizco, pinchazos, etc. Llegando en algunos casos aislados a ser francamente un dolor intenso; se han descrito también sensaciones placenteras incluso eróticas. Pueden ser desencadenadas por actividad física, por el cambio de tiempo o temperatura y también aparecer espontáneamente. Pueden durar desde algunos segundos a convertirse en una sensación continua. Casi la mitad de los casos abarca toda la mama y en un 19% solamente se refiere a la areola y el pezón. Un cuadro semejante puede ser la sensación que describen algunas pacientes en que al ingerir bebidas excesivamente frías o calientes notan como si el líquido se les desplazara hacia la herida de mastectomía provocando molestias. La frecuencia es variable en los pocos trabajos publicados, entre el 17 y el 64%, la prevalencia aumenta con el paso del tiempo y su etiología es desconocida<sup>15</sup>. Se ha hablado de mayor probabilidad en pacientes más jóvenes, premenopáusicas, que hayan presentado edema de brazo, que padezcan una depresión postmastectomía, en aquellas que tienen un mal soporte de su entorno. Hay evidencia de que las mujeres que padecían dolor mamario previo a la mastectomía pueden presentar estas sensaciones con más frecuencia. No se ha descrito relación con el tipo de tratamiento recibido: Tipo de cirugía, radioterapia o quimioterapia complementaria. En las mujeres que tienen sensación de mama fantasma o dolor post-mastectomía hay más toma de ansiolíticos, depresión y trastornos del sueño, sin diferencia significativa en la capacidad de desarrollar la actividad diaria normal<sup>15</sup>.

## 2. Diagnóstico.

### A Anamnesis.

El dolor es un síntoma subjetivo, por ello el interrogatorio sistematizado es fundamental para el diagnóstico. Debe recabarse la historia menstrual y la relación del dolor con el ciclo u otros factores a los que la paciente relacione con el dolor y su aparición.

El interrogatorio sobre hábitos dietéticos e ingesta de fármacos u otros compuestos permite la identificación de algunos agentes causales. Muchos psicofármacos como los antidepresivos, hipotensores, anovulatorios y otros tratamientos hormonales, amén de la ingesta excesiva o desproporcionada de alimentos y sustancias ricas en metil-xantinas (chocolate, plátano, queso curado, cafeína, teína...) han sido asociadas al dolor mamario. Niveles altos de prolactina pueden dar dolor mamario con o sin la concurrencia de galactorrea y amenorrea. Conocer los hábitos de vestuario y ejercicio: El “**jogging pain**” o “**dolor de la corredora**” (distinto del “**jogging nipple**” o “**pezón de la corredora**”) aparece debido al movimiento incontrolado de la mama durante el ejercicio, que tracciona los ligamentos de Cooper y la glándula, especialmente en la base de la mama causando dolor por elongación y estimula (elevando la prolactinemia) o traumatiza el pezón por roce con la ropa o un sujetador excesivamente laxo. El proporcionar un adecuado consejo y orientación sobre la correcta elección y uso del sujetador permite aliviar curar estos casos<sup>16</sup>.

La Breast Mastalgia Clinic de Cardiff recomienda en sus criterios de valoración del dolor mamario intentar objetivar dentro de lo posible la frecuencia, intensidad, variabilidad y ciclicidad del dolor. La paciente es animada a recoger en un calendario la intensidad y variación diaria del síntoma, así como los eventos del ciclo menstrual cara a valorar si existe relación entre ciclo y dolor. Esta escala se convierte en una útil herramienta para concretar el cuadro, orientar el tratamiento, realizar el seguimiento y valoración de la efectividad de los tratamientos propuestos.

Es importante investigar todos los puntos expuestos a continuación durante el interrogatorio:

▸ **Localización:** Unilateral, bilateral, localizado, difuso, en el pezón (telotismo).

▸ **Relación:** Cíclica, esporádico, con movimientos, con fármacos, con el sujetador, estacional, etc....

▸ **Duración:** Continuo (con variación cíclica o no), discontinuo largo, discontinuo corto.

▸ **Irradiación:** Transfixiante en el tórax, hacia la axila, espalda, brazo, cervical.

▸ **Modificaciones:** Con presión, movimiento, postural, frío, calor, ropa.

▸ **Clínica acompañante:** Tumefacción, endurecimiento, nodularidad, enrojecimiento, cicatriz, punto selectivo (trigger spot).

▸ **Tipo de dolor:** Pinchazo, quemazón, inflamatorio, simple molestia, sensación de subida de la leche, sensación de peso.

▸ **Intensidad:** Preocupa, altera la vida normal, sólo a la presión, etc....

Una buena y completa anamnesis mamaria correctamente orientada hacia el dolor mamario y sus causas puede permitir en el 80% de las ocasiones llegar al diagnóstico sin necesidad de exploraciones y tratamientos innecesarios, como demostró y por lo que lo recomienda el grupo de Cardiff. Por ello, también se valorará el estado emocional de la paciente en relación con el síntoma (cancerofobia, hipocondriasis), su relación con el entorno personal y situación afectiva (ansiedad, neuroticismo, depresión...) e incluso su relación con sí misma (rechazo de la propia imagen, sentimientos de inferioridad, inseguridad...).

## **B Exploración física.**

La exploración física de la mama buscando los signos acompañantes y también la localización de los puntos dolorosos es de gran interés. El simple hecho de que el dolor sea más intenso en ambos cuadrantes súpero-externos, sobre todo si se presiona “**selectivamente**” la glándula – pellizco suave que la separa del tórax- es indicativo de un dolor de predominio glandular, probablemente de origen hormonal: Bilateral, centrado en la glándula y más intenso donde más abunda el tejido glandular.

Iniciar la inspección con el sujetador puesto permite identificar problemas relacionados con la mala adaptación de esta prenda. La inspección de la columna dorsal y cervical orienta sobre la existencia de escoliosis y cifosis, así como su combinación con la exploración y el interrogatorio nos hablarán de contracturas, posible patología vertebral y otras causas de radiculalgia con manifestaciones mamarias, que pueden asociarse a parestesias y dolor en brazo, hombro y mano homolateral. La palpación de la pared costal, desplazando la mama y presionando únicamente tórax ayuda a catalogar el dolor y diagnóstica procesos radiculares o musculares intercostales y pectorales así como la patología de la articulación condro-costal o síndrome de Tietze, localizada a este nivel extramamario-paraesternal, pero que la mujer suele percibir como mamario.

En la enfermedad de Mondor el aspecto de la mama es muy característico, con el clásico cordón fibroso subcutáneo, cruzando la glándula en dirección a la axila o hacia la zona caudal correspondiéndose al trayecto de la vena tóraco-epigástrica.

Si el dolor se acompaña de signos inflamatorios, deformación de la mama, nodularidad, etc., hay que pensar en causas específicas. La necrosis del fibroadenoma normalmente coincide con cambios hormonales como el embarazo o los tratamientos hormonales y representa un dolor agudo e intenso en un fibroadenoma previamente conocido o diagnosticado en ese momento, que acostumbra a tener una consistencia heterogénea y aumentar discretamente de tamaño. Debe controlarse pues muchas veces el tratamiento es quirúrgico.

### C Estudios complementarios.

La exploración complementaria servirá fundamentalmente para descartar cáncer de mama utilizando los protocolos habituales en función de la edad de la paciente.

En cuanto a los métodos exploratorios específicos, no existe un método fiable que permita objetivar el dolor, aunque la termografía en su momento tuvo un papel, al demostrar un aumento de vascularización debido a los fenómenos congestivos que acompañan al dolor de origen glandular, es discutible si la ecografía con doppler y la resonancia magnética mamaria (RM mamaria) pueden dar una información similar.

La determinación de la prolactinemia es igualmente útil y puede, unida a una analítica hormonal básica, orientar el problema en ocasiones.

La incidencia de cáncer de mama en mujeres con dolor mamario focal se ha descrito entre el 0.5 y el 1.5%. Dada la alta tasa de falsos negativos de la mamografía (25% en una serie), se recomienda la ecografía mamaria selectiva como procedimiento más coste-efectivo, sin renunciar a la mamografía en caso necesario<sup>11,17</sup>. A pesar de esto, actualmente se debe recomendar a toda mujer sintomática con más de 40 años realizar una mamografía y ecografía, salvo que tenga un estudio completo muy reciente. No realizarlas podría suponer una problemática médico-legal, si transcurridos unos meses se diagnosticase un cáncer de mama, dado que la paciente podría argumentar un retraso en el diagnóstico y como consecuencia una pérdida de oportunidad terapéutica<sup>18</sup>.

En dolores de origen extramamario o mecánico pruebas como la radiología convencional, RM, TC, electromiografía y gammagrafía pueden ser útiles para el diagnóstico de certeza de determinadas causas, que están de todos modos más en el mundo de la traumatología y la reumatología que en el de la senología.

Son útiles las denominadas cartas de dolor, como las empleadas en Cardiff, donde sobre un calendario la paciente marca los días de la regla, los días sin dolor, los días con dolor moderado y los días con dolor intenso. Igualmente se puede valorar la intensidad del dolor en una escala numérica de 0-10 en una línea.

### D Tratamiento.

El tratamiento del dolor mamario será etiológico y en función de la intensidad del síntoma, escalonado progresivamente desde las opciones con menor perfil de efectos secundarios. El tratamiento del dolor mamario es, ha sido y probablemente seguirá siendo durante bastantes años, un tema controvertido: A las múltiples líneas etiológicas que se han propuesto se les suma una gran variedad de tratamientos que se han ensayado con mayor o menor acierto a lo largo de la reciente historia médica<sup>19-21</sup>.

Se debe recordar que el efecto placebo se ha demostrado en todos los estudios realizados, variando entre un 10 y un 40%, cifras bastante altas que pueden dificultar la identificación de tratamientos realmente activos en ensayos clínicos.

En primer lugar deben valorarse diversas medidas **“no farmacológicas”**, que dada su inocuidad son muy atractivas como primera línea de tratamiento. En segundo lugar, los tratamientos puramente farmacológicos, que ya pueden tener morbilidad.

La medida más inofensiva que ha demostrado efectividad en el tratamiento del dolor mamario es **tranquilizar a la paciente**: Varios trabajos demuestran que el descartar cáncer y explicar a la paciente que se trata de un proceso benigno, por sí mismo puede mejorar el cuadro en hasta un 85% de los casos<sup>8,20,21</sup>.

Un segundo elemento es aconsejar un **correcto uso del sujetador**: Aún muchas mujeres no conocen la talla correcta de sujetador –que como es sabido no sólo es el perímetro torácico a nivel del surco submamario, sino la letra que define el volumen de las copas–, ni como elegir el más adecuado. Usar un sujetador que se ajuste bien, que no comprima en exceso ni deje la mama demasiado suelta, que no se clave ni deforme la mama, es una medida de eficacia probada que puede mejorar el dolor en la mayoría de casos.

La **aplicación de calor y/o frío**, de efectos anti-inflamatorios y descongestionantes conocidos también puede tener efectividad en episodios agudos como adyuvante.

Están en marcha intentos de estudiar en ensayo clínico el efecto de la **acupuntura**, que parecer ser podría ser positivo, al menos en algunos casos.

El grupo del Guy's Hospital de Londres publicó un trabajo piloto sobre el efecto de la kinesiología –un tipo de reflexología– que demostró reducir y mejorar los síntomas en un grupo de 88 mujeres, pero se precisan estudios más amplios<sup>22</sup>.

El uso de la **homeopatía** y otras medicinas “**alternativas**” goza hoy de gran predicamento y prestigio, pero la ausencia de ensayos clínicos pone en duda la efectividad real de su efecto sobre el dolor mamario.

Otro aspecto atractivo para el tratamiento ha sido la **modificación de la dieta**, reduciendo o aumentando la proporción de determinados nutrientes. En este campo existen bastantes aportaciones sobre el efecto de la restricción de metil-xantinas: A pesar de una base teórica sobre un mecanismo paracrino con efectos en el AMP cíclico y las catecolaminas, los trabajos publicados hasta el momento no aportan suficiente evidencia de un efecto positivo sobre el dolor mamario tras restringir su ingesta. Lo mismo ocurre con los suplementos de vitaminas E, B1 y B6: A pesar de que clásicamente se identificó un efecto positivo –y en base a ello se prescriben aún hoy en día– debemos decir que los estudios realizados hasta la fecha no demuestran beneficio de ninguna de las tres vitaminas enfrentadas al placebo<sup>19-21,23</sup>.

En **fitoterapia**, existen dos alternativas: El aceite de Onagra y el extracto de Vitex. El aceite de Onagra (Efamast, Evening Primrose Oil, Aceite de Prímula) está en estos momentos considerado en muchos lugares como fitoterapia de elección para el dolor mamario. Hay controversia en la literatura: Dos pequeños estudios randomizados defienden su eficacia, dos ensayos randomizados recientes ponen en duda su eficacia. Posteriormente, un estudio extenso demuestra que no es más efectivo que el placebo<sup>24</sup>. Éste enfrenta por un lado aceite de Onagra y aceite de pescado versus placebo de aceite de maíz y aceite de germen de trigo, en el otro estudio se enfrenta la Onagra con o sin vitamina E y el aceite de coco (placebo) con o sin vitamina E. La falta de diferencia con el placebo, a pesar de que ambas líneas fueron efectivas para tratar el dolor obliga a pensar que o bien el efecto placebo es igual al efecto de la Onagra, o bien los placebos utilizados que contienen vitamina E y aceites vegetales puedan tener también efecto terapéutico<sup>24-26</sup>.

Dadas estas circunstancias existe aún hoy en día base suficiente para usar cualquier suplemento de ácidos grasos esenciales –por qué no la Onagra que es fácil de obtener– o realizar una restricción lipídica importante –más difícil por el sacrificio que supone para la paciente–. Por último, recordar que el aceite de Onagra ha demostrado una gran seguridad farmacológica, pero se recomienda no usarlo en pacientes epilépticas, pues puede disminuir el umbral de convulsiones.

En los últimos años ha irrumpido con fuerza el **tratamiento con extracto de Sauzgatillo** (Vitex agnus castus) –extracto del fruto de esta planta verbenácea–, un compuesto del que se tienen datos sobre su efecto sobre el síndrome premenstrual y que la escuela alemana ha utilizado desde los años 50 del siglo pasado y sigue recomendando ampliamente<sup>27-35</sup>. A diferencia de los anteriores, que pertenecen al grupo de ácidos oleicos, el Vitex parece tener un efecto a nivel central, actuando sobre los niveles de prolactina y dopamina –se ha demostrado una acción agonista de la dopamina in vitro e in vivo–, lo que ha llevado a que se le denomine “**fito-SERM**”, aunque el mecanismo exacto de acción sigue siendo poco conocido. También se ha demostrado un efecto inhibitorio de la liberación de acetil-colina y su unión a receptores opiáceos y endorfinicos endógenos<sup>34</sup>. En numerosos trabajos se demuestra su efecto beneficioso sobre el dolor mamario cíclico y el síndrome premenstrual –actuando incluso a nivel de las alteraciones del estado de ánimo por su efecto central<sup>33</sup>–. Se recomienda de todos modos realizar un tratamiento de 6 meses a razón de un comprimido diario al no tener datos de seguridad más allá de este espacio de tiempo y no asociarlo a agonistas o antagonistas dopaminérgicos. En cuanto a los efectos secundarios se han descrito reacciones alérgicas, cefalea e hipermenorreas en un pequeño número de pacientes.

Al hablar de tratamientos farmacológicos es justo hablar de los **anti-inflamatorios** en primer lugar. Su uso tiene aún poco predicamento, pero han demostrado eficacia, especialmente en el dolor no cíclico. Hay un estudio espectacular con Nimesulida oral, en el que 60 mujeres mejoran todas de su dolor tras dos semanas de tratamiento en estudio no controlado<sup>36</sup>.

El problema de los AINEs –anti-inflamatorios no-esteroideos- orales– son los efectos secundarios, por ese motivo se ha estudiado su aplicación tópica (especialmente diclofenaco y piroxicam) que en varios estudios han demostrado una alta eficacia, tanto en dolor cíclico como no cíclico. Es significativo un trabajo en el que se enfrentan un AINE tópico y aceite de Onagra, con un 92% de mejoría con AINE, frente a un 62% únicamente con Onagra<sup>12</sup>. Evidentemente faltan estudios, pero la falta de efectos secundarios unida a su acción sobre dolores mecánicos de origen torácico lo hacen una alternativa atractiva, especialmente en dolores mixtos. Existe evidencia de que anti-inflamatorios de uso tradicional y con respaldo científico como el extracto de árnica montana, se pueden usar también en éste contexto de manera tópica, alternativa que puede ser atractiva en algunas pacientes reacias a los fármacos “químicos”.

La **progesterona** es uno de los tratamientos clásicos de la Escuela Francesa, pensando en un exceso de estrógenos a nivel local como causa del dolor. Por vía tópica existen varios estudios no controlados que demuestran su eficacia.

El **danazol** es probablemente el tratamiento con el que hay más estudios disponibles y es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor mamario. Actúa bloqueando la secreción de gonadotropinas, evita el pico de LH e inhibe a nivel ovárico la síntesis de esteroides. Su eficacia ha quedado reflejada en numerosos trabajos con un buen nivel de evidencia (59 a 92%), siendo útil incluso cuando otros tratamientos han fracasado<sup>37</sup>. El gran problema del danazol y de la gestrinona, que es un fármaco más nuevo pero con perfil similar, son los efectos secundarios presentes en al menos el 30%, que en el 15% de los casos hacen que la paciente suspenda el tratamiento a pesar de su efectividad sobre el dolor. Con dosificaciones más bajas (menos de 800 mg/mes) y administración en fase lútea, la tasa de efectos secundarios disminuye. Los efectos secundarios son principalmente androgénicos, desórdenes menstruales, cefalea y alteraciones psicológicas. Otro problema es su potencial teratogénico, que obliga a usar métodos anticonceptivos fiables.

Otro grupo de fármacos con un cierto predicamento son los **agonistas dopaminérgicos**, como la bromocriptina, y más recientemente la quinagolida y la lisurida. Su uso se fundamenta en las alteraciones encontradas en la secreción de prolactina<sup>38,40</sup>. Su efectividad no es tan alta como la del danazol, tienen un perfil de efectos secundarios molestos y no son útiles tras el fracaso de otros fármacos, por lo que su uso está bastante limitado, a pesar de publicaciones que demuestran su eficacia.

Los SERMs, en especial el **tamoxifeno**, han sido objeto de numerosas publicaciones y han demostrado efectividad similar a la del danazol en el control del dolor mamario, con la ventaja de su potencial de disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres de riesgo y un perfil de efectos secundarios algo más tolerable. De todos modos, efectos secundarios poco frecuentes pero potencialmente graves como el tromboembolismo y el cáncer de endometrio, por lo que su uso debe reservarse tras el fracaso de terapias menos tóxicas. Se usan dosis bajas (10 mg/día) y son efectivos como segunda línea tras el fracaso de otros fármacos<sup>39,40,41</sup>. El raloxifeno tiene un perfil de toxicidad más favorable y ha demostrado efectos similares, aunque el número de estudios es menor.

Otro estudio demostró la utilidad de los **antihistamínicos** (clorfeniramina, dexclorfeniramina) en el tratamiento del dolor cíclico y no cíclico, especialmente en casos de componente vascular congestivo<sup>42</sup>. Dado un perfil de efectos secundarios mucho más leve que los grupos anteriores (somnia), permite indicar su uso en casos seleccionados, aceptando que se necesitan más estudios para establecer de una manera más fiable su utilidad.

Como último recurso los agonistas de la **GnRH** (goserelina, buserelina) son un método de alta efectividad, pero con importantes contraprestaciones por su bloqueo completo del eje hipofiso-gonadal, con caída de todos los niveles hormonales y causando una menopausia química. Hay pocos estudios hasta la fecha, y no son controlados, pero demuestran una efectividad del 100% en el dolor mamario crónico y hasta un 56% de efectividad tras el fracaso de otros tratamientos como danazol y tamoxifeno<sup>12</sup>.

A pesar de sus efectos secundarios potencialmente importantes, es un recurso defendible en última línea para casos refractarios a otros tratamientos y con gran alteración de la calidad de vida por el dolor.

El papel de la cirugía es extremadamente limitado, pues salvando el dolor debido a la macromastia, y que no cede tampoco en todos los casos tras la intervención, no existe demostración de que pueda mejorar el dolor mamario. La excepción serían patologías focales que cursan con dolor y que mejoran tras la extirpación: Placas fibro-quísticas, granulomas postquirúrgicos dolorosos...pero en todo caso su uso debe considerarse anecdótico.

#### 📌 Take-Home messages: Ideas a retener.

- Historia clínica con anamnesis exhaustiva.
- Exploración física completa y tranquilizar a la paciente.
- Es necesario descartar siempre malignidad mediante estudio de imagen complementario.
- Realizar un tratamiento escalonado: En primer lugar ofrecer lo más simple e inofensivo, dejando los tratamientos con más efectos secundarios potenciales para ser usados sólo ante el fracaso de las primeras medidas. Este enfoque justifica emplear en primera línea tratamientos que pueden ser discutibles metodológicamente, a los que se suman seguro un efecto placebo notorio, pero que pueden ser suficientes para muchas mujeres reservando opciones más agresivas para los casos que realmente las necesiten:
  - Medidas físicas (sujetador apropiado).
  - Control de la alimentación y suplementos (vitamina E,B1,B6).
  - Tratamientos “naturales” (aceite de Onagra y el extracto de Vitex).
  - Fármacos tópicos.
  - Fármacos orales.

## Bibliografía:

- [1] Ader, DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclical mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):126-32.
- [2] Ader DN, Shriver CD. Cyclical mastalgia: prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample. *J Am Coll Surg* 1997;185(5):466-70.
- [3] Ader DN, South-Paul J, Adera T, et al. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001;22(2):71-6.
- [4] Scurr J, Hedger W, Morris P, et al. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J*. 2014;20(5) 508-13.
- [5] Mansel, CBE MB MS FRCS, D.J.T. Webster, MD FRCS, and H.M. Sweetland, MD FRCS. En: Hughes, Mansel & Webster's Benign Disorders and Diseases of the Breast, 3e: Concepts and Clinical Management. Ed 3. Saunders Ltd;2009. ISBN: 978-0702027741.
- [6] Hughes L.E., Mansel R.E., Webster DJT. Benign Disorders and Diseases of the Breast London: W.B. Saunders; 2000.
- [7] Vorherr H. The Breast: Morphology, Physiology and Lactation. New York: Academic Press; 1974.
- [8] Kataria K, Dhar A, Srivastava A, et al. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg*. 2014; 76(3):217-22.
- [9] Kumar S, Mansel RE, Scanlon MF, et al. Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotropin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia. *Br J Surg* 1984;71(11):870-3.
- [10] Peters F, Diemer P, Mecks O, et al. Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):54-60.
- [11] Leddy R, Irshad A, Zerwas E, et al. Role of breast ultrasound and mammography in evaluating patients presenting with focal breast pain in the absence of a palpable lump. *Breast J*. 2013;19(6):582-9.
- [12] Ghabach B, Anderson WF, Curtis RE, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): a population-based cohort study. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):R54. doi:10.1186/bcr2613.
- [13] Smith, RL, Prudthi S, Ftizpatrick LA. Evaluation and Management of Breast Pain. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(3):353-72.
- [14] Wong L. Intercostal neuromas: a treatable cause of postoperative breast surgery pain. *Ann Plast Surg*. 2001;46(5):481-4.
- [15] Spear SL, Baker JL Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg*. 1995;96(5): 1119-23.
- [16] Ahmed A, Bhatnagar S, Rana SP, et al. Prevalence of phantom breast pain and sensation among postmastectomy patients suffering from breast cancer: A prospective study. *Pain Pract*. 2014;14(2):E17-28.
- [17] Hadi MS. Sports brassiere: is it a solution for mastalgia? *Breast J* 2000;6(6):407-9.
- [18] Delgado Bueno, S. Tejerina Gómez A, Bandres Moya, F; Tejerina Bernal.: Aspectos medico legales en patología mamaria. Retraso en el diagnóstico de cáncer de mama. En: S Delgado Bueno. Tratado de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Barcelona: Editorial Bosch;2012. Tomo 4º. p223-248.
- [19] Maltz A, Bjerke W, Belanger M, et al. Evaluation and treatment of breast pain: An integrative medicine learning activity. *Explore(NY)* 2013;9(4):255-9.
- [20] Noroozian M, Stein LF, Gaetke-Udager K et, al. Long-term clinical outcomes in women with breast pain in the absence of additional clinical findings: mammography remains indicated. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(2):417-24.
- [21] Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(7):451-61.
- [22] Gumm R, Cunnick GH, Mokbel K. Evidence for the treatment of Mastalgia. *Curr Med Res Opin* 2004;20(5):681-4.
- [23] Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, et al. Evidence-based management of mastalgia: A meta-analysis of randomised trials. *Breast*. 2007;16(5):503-12.
- [24] Gregory WM, Mills SP, Hamed HH, et al. Applied kinesiology for treatment of women with mastalgia. *Breast*. 2001;10(1):15-9.
- [25] Gateley CA, Miers M, Mansel RE, et al. Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. *JR Soc Med* 1992;85(1):12-5.
- [26] Goyal A, Mansel RE. A randomized multicenter study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. *Breast* 2005;11(1):41-7.
- [27] Blommers J, de Lange-De Klerk ES, Kuik DJ, et al. Evening primrose oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1389-94.
- [28] Cheung KL. Management of cyclical mastalgia in oriental women: pioneer experience of using gamolenic acid (Efamast) in Asia. *Aust NZ J Surg* 1999;69(7):492-4.
- [29] Amann W. Prämenstruelle Wasserretention. Günstige Wirkung von agnus castus (Agnolyt) auf prämenstruelle Wasserretention. *Z Allg Med* 1979;55:48-51.
- [30] Amann W. Amenorrhoe. Günstige Wirkung von Agnus castus (AgnolytR) auf amenorrhoea. *Z Allg Med* 1982; 58:228-231.
- [31] Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinaemia. Results of a randomized placebo-controlled double blind study. *Arzneimittelforschung* 1993;43(7):752-6.
- [32] Gorkow C et al. Evidence of efficacy of Vitex agnus castus preparations. En: Loew D, Blume H, Dingerthann TH, Phytopharmaka V. Forschung und Klinische Anwendung. Darmstadt: Steinkopf Verlag, 1999: 189-208.
- [33] Halaska M, Beles P, Gorkow C et al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double blind study. *Breast*. 1999;8(4):175-81.
- [34] Schelleberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322(7279):134-7.
- [35] van Die MD, Burger HG, Teede HJ, et al. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013;79(7):562-75.
- [36] Webster DE, He Y, Chen SN, et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. *Biochem Pharmacol* 2011; 2011;81(1):170-7.
- [37] Dinc T, Coskun F. Comparison of fructus agni casti and flurbiprofen in the treatment of cyclic mastalgia in premenopausal women. *Ulus Carrahi Derg* 2014;30(1):34-8.
- [38] Gabbrielli G, Binazzi P, Scaricabarozzi I, et al. Nimesulide in the Treatment of Mastalgia. *Drugs*. 1993;46(Suppl 1):137-9.
- [39] O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:18-23.
- [40] Mansel RE, Dogliotti L. European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet* 1990;335(8683):190-3.
- [41] Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, et al. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *Br J Surg* 1988;75(9):845-6.
- [42] Prats Esteve M, Basilio B, Herranz M, et al. Étude physiopathologique et clinique d'un type de mastodynie hystaminique. *Senologie* 1980;3:246-50.

## ► Capítulo 10

# Ginecomastia.

Màxim Izquierdo Sanz, José Manuel de León Carrillo,  
Carmen Chacón Aguilar.

La ginecomastia es una proliferación benigna del tejido glandular mamario en el varón, pudiendo ser asintomática o con presencia de síntomas clínicos. La ginecomastia asintomática es frecuente en los hombres mayores, su estudio histológico muestra conductos dilatados con fibrosis periductal, hialinización del estroma y aumento de la grasa subareolar<sup>1,2</sup>.

La ginecomastia que presenta síntomas clínicos, dolor y aumento de la sensibilidad, es de aparición más reciente. Su estudio histológico muestra una hiperplasia del epitelio ductal, inflamación del tejido periductal con células inflamatorias y aumento de la grasa subareolar<sup>1,2</sup>.

Clínicamente se puede clasificar la ginecomastia en<sup>3</sup>:

► **Grado I:** Pequeño aumento visible de la mama sin redundancia de la piel.

► **Grado IIA:** Aumento moderado de la mama sin redundancia de la piel.

► **Grado IIB:** Aumento moderado de la mama con redundancia de la piel.

► **Grado III:** Marcado aumento de la mama con abundante redundancia de piel.

La presencia de tejido mamario se puede agrupar en tres grupos en función de la edad:

- **Periodo neonatal:** El tejido mamario es palpable transitoriamente en el 60%-90% de los recién nacidos, debido al paso trasplacentario de los estrógenos.
- **Pubertad:** Aumenta a partir de los 10 años siendo más frecuente entre los 13 y 14 años, disminuyendo en los últimos años de la adolescencia. Durante la pubertad hay un aumento de los estrógenos y de la testosterona, esto conduce a una proliferación transitoria de los conductos y del estroma, con una posterior involución y atrofia.

- **Edad adulta:** Ante la presencia de una ginecomastia unilateral o bilateral, con una historia y exploración física que no revelan la causa, se deben evaluar las hormonas HCG, LH, testosterona y estradiol, para realizar una pauta diagnóstica<sup>4</sup>.

La fisiopatología de la ginecomastia implica un desequilibrio entre el estrógeno libre y el andrógeno libre en el tejido mamario, pudiendo ser debido a múltiples causas<sup>5</sup>.

La testosterona y los esteroides secretados por los testículos se unen a una globulina y en menor medida a la albumina y tan sólo una pequeña cantidad circula en estado libre. Tanto los esteroides libres como los unidos a la albumina forman la fracción biodisponible, que puede entrar en los tejidos extragonadales como el tejido adiposo, donde la enzima aromataasa convierte la testosterona en estradiol. También convierte la androstendiona de origen suprarrenal en estrona y a través de la 17 alfa deshidrogenasa en estradiol.

### 1. Diagnóstico.

Ante un aumento del volumen mamario se debe hacer el diagnóstico diferencial entre<sup>6</sup>:

- **Pseudoginecomastia o lipomastia:** Aumento de volumen debido a tejido graso.
- **Ginecomastia:** Aumento de volumen debido a tejido glandular.
- **Proceso neoplásico.**

El diagnóstico se hace mediante exploración física, pruebas de imagen, y punción con aguja fina (PAAF) y/o punción con aguja gruesa (BAG, BAV).



Ante un diagnóstico de ginecomastia debe realizarse un estudio mediante la determinación en suero de HCG (gonadotropina corionica), LH (hormona luteinizante), testosterona (T) y estradiol (E2)<sup>3</sup> para orientar la pauta diagnóstica y un posterior tratamiento de la siguiente forma:

- ▶ **HCG aumentada:** Realizar una ecografía testicular, cuyo resultado puede ser:
  - Existencia de un nódulo, lo que orientará a la existencia de un tumor germinal.
  - Normal, orientando a la existencia de:
    - Tumor de células germinales extragonadales.
    - Tumor secretor de HCG no trofoblástico, siendo necesario solicitar una TC abdominal.
- ▶ **LH disminuida o normal y testosterona (T) disminuida:** Se determinará la prolactina (PRL) en suero pudiendo ser:
  - Elevada, orientando a un prolactinoma.
  - Normal, orientará a un hipogonadismo secundario.
- ▶ **LH elevada y T disminuida, orientará a un hipogonadismo primario.**
- ▶ **LH elevada y T elevada, será preciso determinar las hormonas tiroideas TSH y T4:**
  - Normales, orientará a una resistencia a los andrógenos.
  - Elevadas, orientará a un hipertiroidismo.
    - E2 elevado, LH disminuida o normal; se realizará una ecografía testicular:
  - Aprecia una masa, orientara a la existencia de un tumor de Leydig o un tumor de células de Sertoli.
  - Normal, se solicitará una TC o RM adrenal:
    - Tumor adrenal.
    - Normal, orientando a un aumento de la actividad de la aromatasas extraglandular.
  - LH, T, E2, HCG, normales, orientando a una ginecomastia idiopática.

La presencia de una ginecomastia obliga a preguntar por la ingesta de fármacos, dado que muchos de ellos pueden originarla.

En la **Tabla 10.1** se indican los fármacos asociados a ginecomastia.

<b>1 Hormonas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Andrógenos y esteroides anabolizantes.</li> <li>&gt; Gonadotropina coriónica.</li> <li>&gt; Estrógenos y agonistas de los estrógenos.</li> <li>&gt; Análogos de la GnRH (goserelina y leuprorelina).</li> <li>&gt; Hormona del crecimiento.</li> </ul>
<b>2 Antiandrógenos o inhibidores de la síntesis de andrógenos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Ciproterona.</li> <li>&gt; Flutamida.</li> <li>&gt; Bicalutamida.</li> </ul>
<b>3 Antibióticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Isoniacina.</li> <li>&gt; Ketokonazol.</li> </ul>
<b>4 Protectores gástricos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Cimetidina.</li> <li>&gt; Ranitidina.</li> <li>&gt; Omeprazol.</li> </ul>
<b>5 Citotóxicos antineoplásicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Vincristina.</li> <li>&gt; Metrotexate.</li> <li>&gt; Nitrosoureas.</li> </ul>
<b>6 Medicación cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Amiodarona.</li> <li>&gt; Captopril.</li> <li>&gt; Digoxina.</li> <li>&gt; Diltiazem.</li> <li>&gt; Enalapril.</li> <li>&gt; Metildopa.</li> <li>&gt; Nifedipino.</li> <li>&gt; Reserpina.</li> <li>&gt; Espironolactona.</li> <li>&gt; Verapamilo.</li> <li>&gt; Furosemida.</li> </ul>
<b>7 Medicación psiquiátrica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Diacepam.</li> <li>&gt; Haloperidol.</li> <li>&gt; Fenotiacina.</li> <li>&gt; Antidepresivos tricíclicos.</li> </ul>
<b>8 Abuso de drogas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Alcohol.</li> <li>&gt; Anfetaminas.</li> <li>&gt; Heroína.</li> <li>&gt; Marihuana.</li> </ul>
<b>9 Otros:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Fenitoína.</li> <li>&gt; Penicilamina.</li> <li>&gt; Domperidona.</li> <li>&gt; Inhibidores de la 5 a reductasa (finasteride y dutasterida).</li> <li>&gt; Antirretrovirales (estaduvina, indinavir, saquinavir).</li> </ul>

Tabla 10.1 Fármacos asociados con ginecomastia. Modificado de Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11:779-95.

La actividad de la aromatasa aumenta con la edad y con un aumento de la grasa corporal. Dado que la grasa corporal también aumenta con la edad, es probable que un aumento fisiológico en la actividad de la aromatasa con un envejecimiento normal sea responsable de muchos casos de ginecomastia asintomática en hombres mayores. De hecho, hay un aumento progresivo en la prevalencia de ginecomastia con un aumento del índice de masa corporal, lo que probablemente refleja los efectos paracrinos locales de la producción de estradiol en la grasa subareolar en el tejido glandular de la mama<sup>7-8</sup>.

Aproximadamente en la mitad de los hombres con cáncer de mama puede haber una ginecomastia<sup>9</sup> previa. Sin embargo, no se cree que la ginecomastia sea un factor de riesgo de cáncer de mama en los hombres<sup>10</sup>.

En la exploración clínica, en la verdadera ginecomastia se aprecia un tejido concéntrico retroareolar, que no se aprecia en la pseudoginecomastia.

El carcinoma mamario generalmente es duro, se encuentra fuera del complejo areola pezón y en la mayoría de los casos es unilateral<sup>1</sup>. La telorragia está presente en el 10% de los hombres con cáncer de mama, no presentándose en la de la ginecomastia<sup>11</sup>.

## 2. Tratamiento.

Si se puede identificar la etiología de la ginecomastia durante la fase proliferativa, que es la fase dolorosa, puede haber una regresión con el correcto tratamiento. Esta regresión es frecuente cuando es por causa farmacológica y se interrumpe el tratamiento.

Al cabo de un mes de interrumpir el fármaco comienza a ser evidente la disminución del tamaño y de la sensibilidad. Si la ginecomastia ha estado presente más de un año es poco probable que regrese debido a que hay una fibrosis, siendo necesario un tratamiento quirúrgico con mastectomía subcutánea o una liposucción<sup>3</sup>. Aunque no está aprobado para el tratamiento de la ginecomastia el tamoxifeno a dosis de 20 mg/día durante 3 meses ha demostrado ser eficaz en diversos estudios, dando lugar a una regresión parcial en el 80% de los pacientes y una regresión completa en el 60%<sup>12-13</sup>.

El anastrozol no demostró ser más efectivo que el placebo en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en niños con ginecomastia puberal<sup>14</sup>. En estos momentos no hay datos suficientes para recomendar el uso de raloxifeno<sup>3,15</sup>. El danazol se asocia a una mejoría clínica de los síntomas, con una disminución de los niveles de LH, pero los efectos secundarios de ganancia de peso, acné y debilidad muscular le hacen ser un fármaco de segundo orden en el tratamiento médico<sup>16</sup>. El tratamiento con tamoxifeno también puede prevenir el desarrollo de ginecomastia en hombres en tratamiento con bicalutamida por cáncer de próstata<sup>17</sup>.

La alta prevalencia de ginecomastia asintomática entre los hombres mayores plantea la cuestión si se debe considerar patológica o como parte del proceso normal del envejecimiento.

▸ La historia clínica y la exploración física son generalmente suficientes en la ginecomastia puberal, inducida por fármacos o por un proceso patológico subyacente, con la excepción del hipogonadismo leve<sup>3</sup>.

▸ La ginecomastia puberal la mayoría de las veces se resuelve con el tiempo<sup>3</sup>.

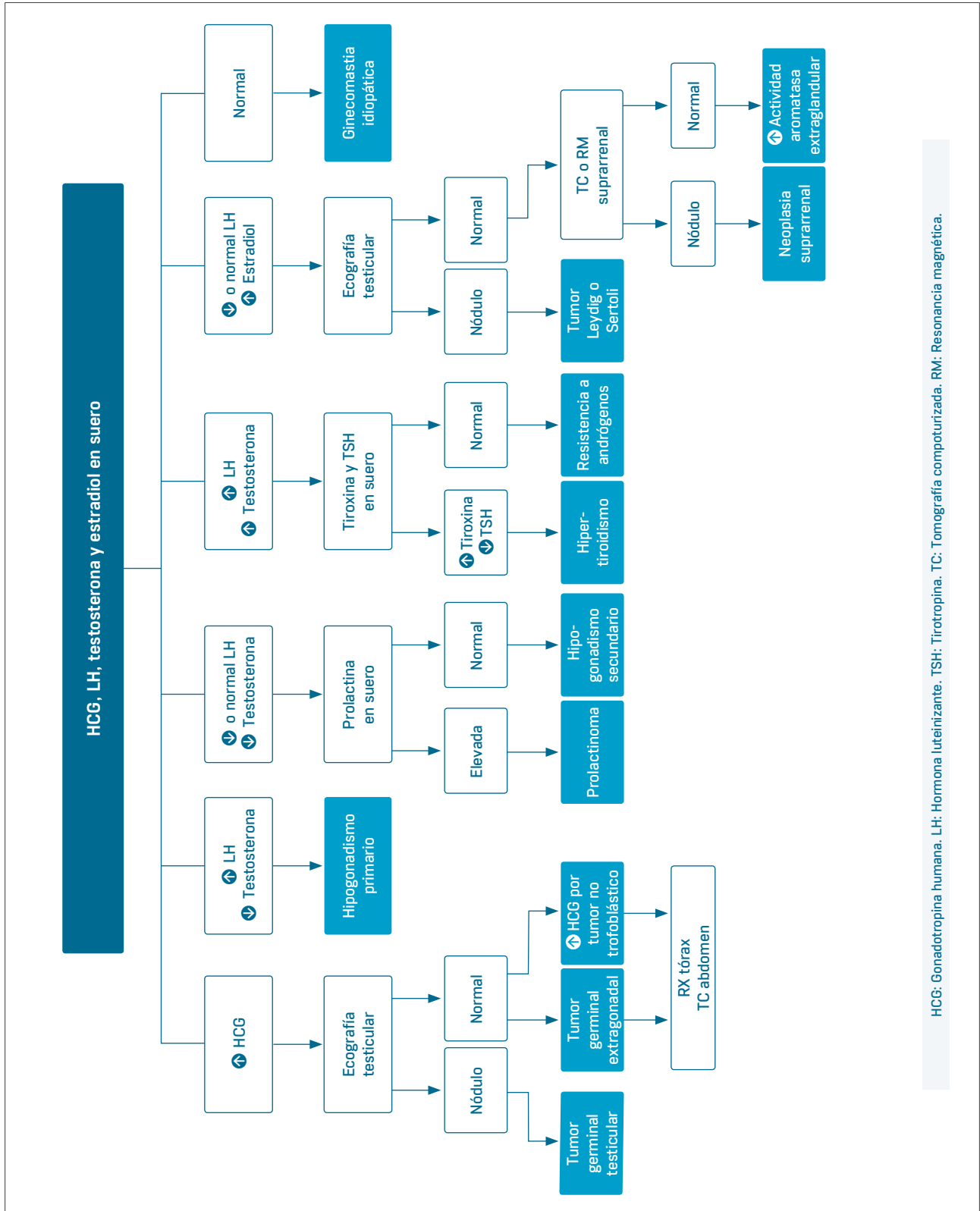
▸ En adultos que presentan un inicio agudo se debe realizar medición de HCG, testosterona, LH y estradiol<sup>3</sup>.

▸ Durante la fase aguda de ginecomastia se puede tratar con tamoxifeno 20 mg durante 3 meses, si no mejora se orientará a tratamiento quirúrgico<sup>3</sup>.

▸ La ginecomastia de larga evolución, si el paciente lo desea, se tratará quirúrgicamente<sup>3</sup>.

▸ En un hombre obeso con una ginecomastia que no molesta con una historia clínica y una exploración física normal, sólo se recomienda el estudio analítico, no se justifica un tratamiento que no sea la reducción de peso<sup>3</sup>.

En la **Fig. 10.1** véase pág. 89 se describe el algoritmo de pauta diagnóstica de la ginecomastia según los niveles hormonales.



HCG: Gonadotropina humana. LH: Hormona luteinizante. TSH: Tirotropina. TC: Tomografía computarizada. RM: Resonancia magnética.

Figura 10.1. Algoritmo de pauta diagnóstica de la ginecomastia según los niveles hormonales. Modificada de Braunstein G D. Ginecomastia. N Engl J Med 1993;328:490-5.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Ante un aumento del volumen mamario se debe hacer el diagnóstico diferencial entre pseudoginecomastia o lipomastia (aumento de volumen debido a tejido graso), ginecomastia (aumento de volumen debido a tejido glandular) y proceso neoplásico.
- En la edad adulta, ante la presencia de una ginecomastia unilateral o bilateral, con una historia y exploración física que no revelan la causa, se deben evaluar las hormonas HCG, LH, testosterona y estradiol, para realizar una pauta diagnóstica.
- La ginecomastia no implica un mayor riesgo de cáncer de mama en los hombres.
- En la ginecomastia relacionada con medicamentos, éstos deben ser suprimidos o sustituidos por otros.
- Aunque no está aprobado para el tratamiento de la ginecomastia, el tamoxifeno a dosis de 20 mg/día durante 3 meses ha demostrado ser eficaz en diversos estudios.
- Si la ginecomastia no desaparece con el tratamiento etiológico y el paciente experimenta dolor, malestar o angustia, puede contemplarse el tratamiento quirúrgico.

## ☞ Bibliografía:

- [1] Carlson HE. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1980;303(14):795-9.
- [2] Andersen JA, Gram JB. Gynecomastia: Histological aspects in a surgical material. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1982;90(3):185-90.
- [3] Morgani E, Cortese G. Ginecomastia. En G. Cortese, Italia J, Lange D, et al. *Enfermedades de la glándula mamaria: Manejo integral de la patología benigna y maligna*. Ed Panamericana 2014.
- [4] Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1229-37.
- [5] Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res* 1997;48(3):95-102.
- [6] Chacón C, León JM. En Izquierdo M. *Signos y síntomas en patología mamaria. Actitudes prácticas*. Ed SESPM; 2018. ISBN 978-84-09-04307-1.
- [7] Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984;77:633-8.
- [8] Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, et al. Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol* 1994;21(6):579-87.
- [9] Evans GF, Anthony T, Turnage RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001;181(2):96-100.
- [10] Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367(9510):595-604.
- [11] Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137(8):678-87.
- [12] Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004;13(1):61-5.
- [13] Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, et al. The role of tamoxifen in the management of gynecomastia. *Breast* 2006;15(2):276-80.
- [14] Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4428-33.
- [15] Lawrence SE, Faight KA, Vethamuthu J, et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145(1):71-6.
- [16] Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB et al. Clinical studies with an antigonadotropin-danazol. *Fertil Steril* 1971;22(2):102.
- [17] Perdona S, Autorino R, De Placido S, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):295-300.

## ► Capítulo 11

# Diagnóstico por la imagen.

Luis Apesteguía Ciriza, Belén Ejarque Sanahuja,  
María Teresa Maristany Daunert, Luis Javier Pina Insausti,  
Melcior Sentís Crivillé.

El diagnóstico por imagen en patología mamaria ha experimentado numerosos y muy importantes avances en los últimos años, manteniendo su carácter de imprescindible en el manejo clínico 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 diferentes:

- 1 El cribado radiológico.
- 2 El diagnóstico loco-regional de enfermedades benignas y malignas.
- 3 El diagnóstico de extensión del cáncer de mama.

Una vez más, excluirémos, necesariamente, el importante tema de la punción percutánea dirigida por técnicas de imagen, que se aborda otro capítulo.

Se considera ya imprescindible que los hallazgos obtenidos en las diferentes técnicas de imagen, sean descritos de acuerdo a un sistema de clasificación de las lesiones en función de su nivel de sospecha de malignidad.

El grado de sospecha de cada lesión será el que, consecuentemente, aconsejará el manejo más adecuado. El sistema más utilizado universalmente es el método BI-RADS, elaborado por el Colegio Americano de Radiología, cuyo resumen actualizado se expone en la **Tabla 11.1**. La última publicación del sistema BI-RADS corresponde a la quinta edición del año 2013<sup>1</sup>. Se considera necesario 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.

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. VPP < 2%. Se recomienda seguimiento de corto intervalo (6-12-24 meses).
4	► Lesión sospechosa de malignidad. Incluye las categorías 4A (VPP>2%-10%), 4B (VPP>10%-50%) y 4C (VPP>50%-95%). Se recomienda biopsia.
5	► Lesión altamente sospechosa de malignidad (VPP > 95%). Se recomienda biopsia.
6	► Hallazgo maligno confirmado mediante biopsia. Se recomienda tratamiento.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

Tabla 11.1. Clasificación diagnóstica BI-RADS.

## Situaciones clínicas.

### 1. Cribado mediante técnicas de imagen en mujeres asintomáticas.

#### 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 superar el 30%<sup>2,3</sup>. Actualmente, la mayoría de 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 su primera ronda (ronda prevalente) y de 3-4% en las rondas sucesivas o rondas incidentes. Los organismos europeos recomiendan la doble lectura independiente de las mamografías de cribado por radiólogos experimentados, aspecto que no siempre resulta posible cumplir. Los sistemas de lectura asistida por ordenador (Computed Assisted Diagnosis o CAD) pueden tener utilidad en esta tarea<sup>4</sup>.

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

La sistemática más aceptada es la realización de dos proyecciones para cada mama (cráneo-caudal y oblicua a 45 grados). Existen otras proyecciones adicionales que se pueden realizar como complemento al estudio estándar y son: La proyección lateromedial, mediolateral, craneocaudal exagerada (o proyección de Cleopatra), craneocaudales rotadas, intermamaria, compresión focalizada, proyección axilar y 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 (esto último sólo es posible 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 45° 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, en la medida de lo posible. Ambas mamas deben proyectarse de manera simétrica.

Aunque durante muchos años la mamografía analógica, primero, y la mamografía digital indirecta, después, han sido ampliamente utilizadas, en la actualidad la técnica estándar es la mamografía digital directa. La mamografía analógica estaba basada en una combinación de pantalla-película alojada en un chasis y posterior revelado de la película. En la mamografía digital indirecta la película era sustituida por una lámina luminiscente fotoestimulable que posteriormente era digitalizada mediante un haz de láser rojo. La mamografía digital directa emplea 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 pre-visualizar la imagen. Esta imagen queda almacenada en el PACS.

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

Las ventajas de la mamografía digital son varias: 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 post-procesado, transmisión a distancia, archivo local o remoto y tele-mamografía. Además 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<sup>5</sup>, objetivo que sí parece estar consiguiendo uno de sus desarrollos tecnológicos, la tomosíntesis. Esta técnica permite la visualización mamográfica por planos milimétricos paralelos al detector, evitando la superposición de estructuras. La tomosíntesis se ha demostrado muy útil para estudiar la forma y los márgenes de los nódulos mamarios así como para la detección de distorsiones de la arquitectura, sobre todo en mamas densas. En el caso de las microcalcificaciones su utilidad es más reducida, aunque puede detectar el componente infiltrante asociado al carcinoma intraductal. Hoy día los equipos permiten reconstruir una imagen de 2D a partir de los múltiples cortes de tomosíntesis, la llamada mamografía sintetizada o mamografía 3D, manteniendo unas dosis de radiación similares a las de un estudio mamográfico convencional. Los ensayos con tomosíntesis han demostrado un aumento significativo en la tasa de detección de cánceres infiltrantes de hasta un 27% y una disminución en la tasa de rellamadas, lo que supone un claro beneficio para el cribado poblacional<sup>6</sup>. Sin embargo, no ha podido demostrarse una disminución significativa de los cánceres de intervalo, lo que unido al aumento del tiempo de lectura puede lastrar sus beneficios<sup>7</sup>.

Hoy día también están disponibles equipos de mamografía capaces de realizar estudios de imagen de la mama tras la administración de contraste yodado. Esta técnica permite la detección de cánceres basándose en la neoangiogénesis, obteniéndose imágenes funcionales de las lesiones mamarias. Al precisar la inyección de contraste intravenoso, esta técnica no puede ser empleada rutinariamente en el cribado sino en el ámbito diagnóstico, ya que sus indicaciones son similares a las de la RM.

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. Es imprescindible realizar estrictos controles de calidad tanto de los equipos mamográficos como en la formación de los profesionales implicados. La

polémica no está completamente resuelta, y son cada vez más los expertos que proponen la realización de cribados más selectivos y ajustados a las características individuales de las pacientes. No obstante, la reducción de las tasas de mortalidad por cáncer de mama que se demuestran en los programas adecuadamente concebidos y realizados constituye un elemento de gran peso para proseguir con su realización.

#### **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. El progresivo aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes, con mamas de mayor densidad, ha conferido a la ecografía un mayor protagonismo en la detección y diagnóstico del cáncer de mama. Los sistemas de ecografía automatizada (ABUS) permiten la realización del estudio ecográfico por parte del técnico de radiología, siendo revisados posteriormente por el radiólogo. Al ser una adquisición tridimensional, las imágenes pueden ser reconstruidas en cualquier plano<sup>8</sup>.

#### **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. Los resultados muestran una discreta mejora en las estadificaciones iniciales de los cánceres detectados y una mejora en la supervivencia de las pacientes<sup>9</sup>. Esta recomendación de realizar RM 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. Se han desarrollado también protocolos abreviados que disminuyen el tiempo de realización de la prueba, acercándolo más a un propósito 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 menores de 30 años, 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 que pueden estar relacionados con patología maligna 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 caso 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<sup>1</sup> incluye nódulos, calcificaciones, casos especiales (microquistes agrupados, quistes complicados, nódulo cutáneo, cuerpos extraños y ganglios intramamarios o axilares) y vascularización de la lesión. En el caso de los nódulos es necesario describir su morfología (ovalada, redondeada o irregular), su orientación con relación a la piel (paralela o no paralela), sus márgenes (circunscritos, no circunscritos), 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. **Tabla 11.11** véase pág. 95

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 (mayor de 3 mm) y contorno de la corteza, su ecogenicidad y el tamaño del hilio<sup>10</sup>.

Otra indicación, cada vez más necesaria, es la evaluación en segunda intención de los hallazgos obtenidos en la RM. 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 aporta información sobre la rigidez de las lesiones, hecho que valorado conjuntamente con los hallazgos morfológicos, permite categorizar mejor las lesiones y seleccionar con más información las indicaciones de biopsia. El uso de armónicos y del Doppler también forman parte de las herramientas disponibles para el estudio de las lesiones mamarias.

▸ Morfología	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Ovalada.</li> <li>&gt; Redondeada.</li> <li>&gt; Irregular.</li> </ul>
▸ Orientación en relación a la piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Paralela.</li> <li>&gt; No paralela.</li> </ul>
▸ Márgenes	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Circunscritos.</li> <li>&gt; No circunscritos.</li> </ul>
▸ Límite	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Abrupto.</li> <li>&gt; Halo ecogénico.</li> </ul>
▸ Patrón ecogénico	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Anecoico.</li> <li>&gt; Hiperecoico.</li> <li>&gt; Complejo hipoecoico.</li> </ul>
▸ Hallazgos acústicos posteriores	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Sin hallazgos.</li> <li>&gt; Refuerzo.</li> <li>&gt; Sombra.</li> <li>&gt; Patrón mixto.</li> </ul>
▸ Tejido circundante	

Tabla 11.II. Semiología ecográfica de los nódulos.

### © 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. Al igual que en otras técnicas de imagen la especificidad es inferior y en cualquier caso variable, en función de la técnica empleada y de la experiencia de los profesionales que la utilizan.

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 como protocolo dinámico, es decir, tras la administración de un contraste paramagnético.

Permite estudios tridimensionales y reconstrucciones multiplanares (axiales, coronales, sagitales y oblicuas). 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, mediante biopsia percutánea dirigida, las lesiones visibles únicamente por esta técnica<sup>11</sup>.

Las secuencias de difusión se basan en el movimiento de las moléculas de agua, que se encuentra restringido en los cánceres mamarios. Resulta útil como técnica adicional al estudio dinámico para reducir los falsos positivos y, por lo tanto, mejorar la especificidad. Además, en un futuro próximo podría emplearse como alternativa al estudio dinámico, con la ventaja de no emplear contraste intravenoso. Otros estudios de interés son la perfusión, para la valoración farmacocinética de los cánceres de mama, y la espectroscopia, que permite un estudio funcional de los cánceres de mama basados en la detección de colina.

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<sup>9</sup>:

- Estadificación loco-regional previa al tratamiento, a fin de detectar posibles focos adicionales<sup>11</sup>. Es una indicación no exenta de polémica.
- 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, den drítico), y su simetría<sup>1</sup>.

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 primera elección. 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<sup>12,13</sup>.

### 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 por enfermedad a distancia. A estos efectos, las técnicas de imagen más utilizadas actualmente son:

#### A Radiografía de tórax:

Permite una evaluación de ambos pulmones así como del mediastino y el 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 aquellas que presentan lesiones más avanzadas desde el punto de vista loco-regional. Las lesiones hepáticas detectadas por ecografía y cuyo carácter metastásico no pueda ser establecido con certeza, deberán ser complementadas mediante TC, 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 equipos más modernos suelen asociar además un TC (PET-TC), fusionando imágenes y sumando las ventajas de ambas técnicas. Estas pruebas se indican en casos de tumores localmente avanzados o cuando exista una sospecha alta de enfermedad metastásica.

**☞ Take-home messages: ideas a retener.**

- Las técnicas de imagen son útiles en tres escenarios posibles: Cribado, diagnóstico loco-regional y diagnóstico de extensión sistémica.
- La técnica de elección para el cribado es la mamografía, siendo la tomosíntesis una técnica en auge.
- La ecografía es una técnica complementaria en el cribado.
- En pacientes de alto riesgo, con mutaciones BRCA, la RM es la técnica de elección para el cribado.
- En el escenario de diagnóstico locorregional debe realizarse un uso adecuado de las diferentes técnicas, comenzando con mamografía-tomosíntesis y complementando habitualmente con ecografía.
- La RM tiene múltiples indicaciones diagnósticas, siendo la estadificación loco-regional uno de los principales, aunque no exento de polémica.
- Para la evaluación sistémica por la imagen, radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea, TC y PET (o PET-TC) son actualmente las exploraciones más útiles y recomendadas.

**☞ Bibliografía:**

- [1] D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, Va. American College of Radiology. 2013.
- [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] Bargalló X, Santamaría G, Del Amo M et al. Single Reading with Computer-Aided Detection performed by selected radiologists in a breast cancer screening program. *European Journal of Radiology* 2014;83:2019-23.
- [5] Lewin JM, Hendrick RE, D'Orsi CJ et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4945 paired examinations. *Radiology* 2001;218:873-80.
- [6] Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013;267:47-56.
- [7] Skaane P, Sebuødegård S, Bandos AI, et al. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(3):489-96.
- [8] Brem RF, Tabár L, Dufy SW et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomInsight Study. *Radiology* 2015;274:663-73
- [9] Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18:1307-18.
- [10] Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S et al. Cortical Morphologic Features of Axillary Lymph Nodes as a Predictor of Metastasis in Breast Cancer: In Vitro Sonographic Study. *AJR American Journal of Roentgenology* 2008;191: 646-52.
- [11] 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.
- [12] Camps J, Sentís M, Ricart V et al. Utilidad de la resonancia magnetica 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.
- [13] Drukteinis J S, 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 12

### Gribado de cáncer de mama.

Nieves Ascunce Elizaga, María Eterra Sanz, Juana Vidán Allí.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado entre las mujeres. Según la Red de Registros de Cáncer en España, en el 2015 se han diagnosticado **27.747 tumores de mama**, representando el **28%** del total de cánceres<sup>1</sup>. En Europa, según el Observatorio Global del Cáncer<sup>2</sup> de los 522.513 casos de cánceres estimados para el año 2018, los cánceres de mama supondrían el 26,4% de todos los tumores.

Aunque la adopción por parte de la población femenina de estilos de vida saludables podría llevar a una disminución de la incidencia, el mayor avance en el control de este tumor se ha conseguido mediante actividades de detección precoz.

Los resultados de los ensayos aleatorizados realizados desde los años 70 y de otros muchos efectuados posteriormente, confirman la reducción de mortalidad específica por este tumor en la población cribada y por tanto su impacto beneficioso en términos de salud. 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 un 25 y 30%.

#### 1. ¿Es eficaz el cribado de cáncer de mama?

Desde hace años hay una continua controversia sobre la eficacia y efectividad del cribado de cáncer de mama. Algunos creen que su eficacia no es tan grande como se esperaba, incluso marginal y que los efectos adversos son considerables. Otros argumentan que el cribado es efectivo y podría serlo más si se intensificara.

De la publicación de los resultados de un estudio canadiense<sup>3</sup>, se concluye que la mamografía en mujeres de 40 a 59 años no disminuye la mortalidad por cáncer de mama y que sin embargo comporta un 22% de cánceres invasivos sobrediagnosticados, ha causado múltiples debates sobre su significado y trascendencia. También la revisión publicada por el centro Cochrane danés<sup>4</sup>, en la que se cuestiona el cribado de cáncer de mama con mamografía debido a los problemas metodológicos de buena parte de los

ensayos revisados tuvo gran impacto. En esta misma línea, la revisión en la que el Swiss Medical Board concluye que no deben ponerse en marcha programas sistemáticos de cribado de cáncer de mama<sup>5</sup>.

En sentido contrario, otras revisiones han concluido que el cribado es efectivo y podría serlo más si se intensificara. Es de gran interés, el análisis del impacto de los programas de cribado que desde hace años se están desarrollando en Europa (EUROSCREEN working group)<sup>6</sup>, en el que se concluye la obtención de una disminución de la mortalidad entre el 25 y 30%, si se consideran las mujeres invitadas a dichos programas en comparación con las no invitadas, y del 38-48% si se tiene en cuenta el efecto que se produce en las mujeres a las que siendo invitadas se han realizado la mamografía.

Numerosos trabajos han llegado a las mismas conclusiones, como la revisión sobre el efecto del cribado en Holanda<sup>7</sup>, en la que se señala que el programa nacional de cribado sigue siendo tan efectivo como inicialmente se estimaba incluso cuando las circunstancias han cambiado, por ejemplo con la incorporación de nuevos tratamientos.

La diferencia entre estas revisiones, no es tanto la discrepancia en la evidencia de los beneficios y efectos adversos del cribado, sino la valoración que hacen los autores de este balance.

Uno de los temas que reiteradamente aparecen y que también se menciona en la revisión suiza, es la posible disminución de los beneficios del cribado en la actualidad, debido a las mejoras de los tratamientos. Cuando se analiza específicamente este efecto se demuestra que el cribado aporta en si mismo beneficios sustanciales; la precocidad del diagnóstico está asociada con su pronóstico y con la posibilidad de aplicar tratamientos mucho menos agresivos<sup>8</sup>, lo que además repercute en la calidad de vida de las mujeres afectadas.

## 2. Beneficios y riesgos del cribado.

La disminución de mortalidad producida por los programas de cribado va asociada, de manera inseparable, a determinados efectos adversos (falsos positivos y sobrediagnóstico). La detección en el cribado de tumores que nunca se hubieran manifestado clínicamente (sobrediagnóstico) y como consecuencia el sobretratamiento que se deriva, es el efecto adverso más importante del cribado. Su magnitud es difícil de establecer, pero los estudios que tienen en cuenta los factores que pueden sesgar su cuantificación consideran hasta un máximo del 10% como cifras más plausible, muy lejos de los valores muy elevados que algunos trabajos han sugerido<sup>9</sup>.

Las mujeres con resultado falso positivo sufrirán un periodo innecesario de ansiedad además del riesgo de efectos adversos asociados a las pruebas confirmatorias. A este respecto, un estudio de los resultados de programas de cribado en España<sup>10</sup> concluye que tras la realización de la mamografía de cribado, alrededor de 20% de las mujeres exploradas en los 20 años que son invitadas a participar en los mismos, precisan nuevas mamografía para descartar la presencia del tumor (alrededor del 1%, pruebas de carácter invasivo), si bien esta proporción puede variar mucho en función de las características de la mujer y del programa. Los casos con resultado falso negativo pueden sentirse engañosamente tranquilizados, lo que podría derivar en retrasos diagnósticos ante la aparición de síntomas.

Aun siendo algo inherente a la realización de cualquier prueba, estos efectos deben tenerse en cuenta como un indicador de calidad en la evaluación de los programas de cribado. En el cribado de cáncer, no hay beneficios sin un cierto nivel de efectos adversos, pero lo importante es valorar su frecuencia e impacto y el balance beneficio/efecto adverso que se produce. El resultado de este balance es el que determinará la conveniencia o no de su realización y de las condiciones en que debe aplicarse. 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.

Según los estudios señalados, el beneficio, medido en términos de disminución de mortalidad, compensa de forma significativa los efectos adversos, resultados falso-positivos y sobrediagnóstico, lo que justifica el mantenimiento de los programas de cribado. Revisiones realizadas por organismos o grupos tan rigurosos como la USPSTF<sup>11</sup>, la CTFPHC<sup>12</sup>, el Independent UK panel on BCS<sup>13</sup> o la del Health Council of the Netherlands<sup>11</sup>, coinciden en la recomendación de mantener el cribado de cáncer de mama.

El mencionado grupo de EUROSCREEN ha cuantificado el balance de disminución de mortalidad/sobrediagnóstico y resultados falsos positivos para una población de 50 a 69 años con una incidencia de cáncer de mama equivalente a la media europea. Por cada 1.000 mujeres europeas de entre 50 y 60 años incluidas en programas de cribado durante 20 años se evitarían 7-9 muertes por cáncer de mama (de 30 muertes esperadas). Como efecto negativo, se estima que 4 de los 71 cánceres de mama detectados serían sobrediagnosticados<sup>6</sup>.

## 3. Bases de un programa de cribado de cáncer de mama.

El efecto neto del cribado de cáncer de mama no es el mismo en todas las mujeres. La edad es un factor determinante.

Desde el año 2015 la European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) se encarga de realizar recomendaciones sobre cribado y diagnóstico de cáncer de mama, basadas en la mejor evidencia. Entre las ya disponibles y publicadas en su página web<sup>14</sup> se incluye con un nivel de “**fuerte recomendación**” la práctica del cribado en mujeres asintomáticas de 50 a 69 años, siempre en el contexto de programas organizados de base poblacional.

A la misma conclusión llegó el grupo de expertos de la International Agency for Research on Cancer (IARC) que ha revisado toda la evidencia disponible con el fin de evaluar el beneficio y efectos adversos de diferentes métodos de cribado de cáncer de mama<sup>15</sup>.

Según estos mismos grupos, no se recomienda el cribado en el grupo de 40 a 45 años. Entre 45 y 50 sigue siendo un tema controvertido, aunque podría considerarse según los datos aportados por algunos estudios, a pesar que los efectos adversos que se derivan del cribado en este grupo de edad son más frecuentes y por tanto el beneficio neto más comprometido<sup>14,15</sup>.

El efecto neto en el grupo de 70 a 74 años tampoco está claro y en consecuencia tampoco la recomendación de realizar con carácter general el cribado. De igual forma que para las mujeres entre 45 y 50, el cribado podría considerarse pero una vez evaluados los efectos adversos que conlleva y teniendo en cuenta la existencia o no de comorbilidad<sup>14,15</sup>.

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. 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. Las últimas recomendaciones realizadas por el ELCBC se posicionan en contra de realizar mamografías anuales con carácter general en ninguno de los grupos de edad señalados, y recogen la posibilidad de aumentar el intervalo hasta los tres años en caso de realizarse el cribado en el grupo de 70 a 74 años<sup>14</sup>.

El cribado debe ser un proceso continuo y no solo la realización de una prueba puntual. Los programas de cribado deben organizarse considerando todos los pasos del proceso de detección y los de confirmación diagnóstica y tratamiento, garantizando la calidad en todas sus fases a fin de maximizar sus beneficios y minimizar los aspectos adversos.

Para conseguir el efecto deseado, debe realizarse en el marco de programas organizados de carácter poblacional, integrados en los sistemas de salud, donde toda la población tiene acceso, se planifica, monitoriza y evalúa todo el proceso y se garantiza la calidad de todas las fases del mismo cumpliendo los principios de eficiencia y equidad.

#### 4. Recomendaciones y situación actual del cribado de cáncer de mama.

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<sup>16</sup>.

Prácticamente todos los países europeos, aun con modelos organizativos diferentes, han puesto en marcha programas de cribado<sup>17</sup>, en todo caso siguiendo las recomendaciones que la guía europea de calidad del cribado y diagnóstico de cáncer de mama establece<sup>18</sup>. En España, el cribado de cáncer de mama está incluido como prestación de carácter básico en la Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud desde noviembre de 2014<sup>19</sup>, aunque, al igual que en otros países europeos, ya se venía realizando con anterioridad.

Hace 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).

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 alcanzando el 100% de cobertura en el año 2009. Todos los programas incluyen como población objetivo el grupo de edad de 50 a 69 años. Cinco Comunidades Autónomas (CCAA) incluyen mujeres a partir de los 45 años. La prueba de cribado en todos los casos 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 con los datos recogidos en el 2018 correspondientes a la actividad del año 2016, los indicadores de proceso evaluados<sup>20</sup> alcanzan los estándares especificados en las directrices europeas:

▸ **Participación:** 74,86%.

▸ **Adherencia:** 90,87%.

▸ **Tasa de detección:** 4,00‰.

▸ **Tumores intraductales:** 13,27%.

▸ **Tumores invasivos  $\leq 1\text{cm}$ :** 30,20%  
sobre total de invasivos.

▸ **Tumores invasivos sin afectación ganglionar:**  
71,75%.

Respecto a su impacto en mortalidad, por ahora se han realizado análisis de tendencias globales<sup>21</sup>. 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<sup>22</sup>.

## 5. El futuro del cribado de cáncer de mama. Cribado personalizado.

Como se ha señalado a nivel poblacional el cribado se ha demostrado efectivo con un balance positivo. Pero ni el beneficio ni el riesgo son iguales para todas las mujeres. Bajo esta premisa, muchos grupos abogan por estratificarlas en función de su riesgo individual, con el fin de ofrecerles estrategias de cribado personalizadas, adaptadas a su nivel de riesgo, modificando la periodicidad, técnica y/o edad en la que se les ofrezca con el fin de optimizar el balance daño/beneficio. A mayor riesgo, cribado más intensivo y viceversa. Además conocer el riesgo da la oportunidad de incluir actividades de prevención primaria<sup>23</sup>.

La probabilidad de desarrollar un tumor a lo largo de la vida para el conjunto de las mujeres es de aproximadamente 1/8. El riesgo individual puede ser mayor o menor en función de la presencia o no de determinados factores y del efecto combinado que todos ellos pueden tener. Para medir y predecir ese riesgo se han desarrollado modelos matemáticos como el de Gail, Tyrer-Cuzick, Barlow, BCSC, Erikson, etc., que por ahora se han demostrado válidos a nivel poblacional pero con poco poder de discriminación a nivel individual (máximo 0,71), que es lo que realmente se precisa para personalizar estrategias de cribado. Además de los clásicos factores relacionados con la aparición de un cáncer de mama, la inclusión en los modelos de factores genéticos (SNPs: Single Nucleotide Polymorphism), densidad y niveles en sangre de algunas hormonas podrían mejorar significativamente su valor predictivo. Se están realizando varios estudios (PROCAS, KARMA, PRISMA) pero se deberían promover estudios que evaluaran el riesgo en el contexto de los actuales programas.

También se están planteando diferentes estrategias de cribado en función del riesgo, en algunos casos incluso aplicándolas sin haber definido bien el riesgo ni demostrado la eficacia y efectividad de las mismas tal como se exigió y exige para las actuales recomendaciones. Actualmente hay 3 ensayos clínicos en marcha (WISDOW, MyPEBS y TBST) que evalúan diferentes modelos modificando la edad de inicio, la periodicidad y la inclusión de pruebas adicionales a la mamografía<sup>24</sup>.

En todo caso, todavía están en fase de reclutamiento por lo que habrá que esperar muchos años para poder tener resultados válidos.

La alternativa a estos estudios es el desarrollo de modelos matemáticos que simulan el resultado dependiendo de los parámetros que los definen<sup>25</sup>. Son una herramienta muy válida para plantear posibles escenarios, pero solo los ensayos controlados podrán corroborar sus hallazgos y consolidar la evidencia sobre la personalización del cribado.

Señalar que aunque lejos de poder concluir sobre la mejor estrategia de cribado personalizado, lo que sí es evidente que, entre otros motivos por su mayor complejidad, deberán seguir aplicándose en el marco de programas organizados de carácter poblacional.

Como conclusión al respecto, el cribado personalizado no es una realidad. Su puesta en marcha requerirá mucha más información y un desarrollo organizativo complejo, en el que se tendrán que tener en cuenta normativas, recursos y preferencias de atención médica, pero es el momento de empezar a planteárselo.

#### Take-Home messages: Ideas a retener.

- Aunque la adopción por parte de la población femenina de estilos de vida saludables podría llevar a una disminución de la incidencia, el mayor avance en el control de este tumor se ha conseguido mediante actividades de detección precoz. A pesar de ciertas controversias sobre su eficacia y efectividad, de la mayoría de los estudios se concluye que la realización de mamografías periódicas conduce a una disminución del riesgo de morir por cáncer de mama entre un 25 y 30%.
- En el cribado de cáncer, no hay beneficios sin un cierto nivel de efectos adversos, pero lo importante es valorar su frecuencia e impacto y el balance beneficio (disminución mortalidad, mejora de la calidad de vida) / efecto adverso (resultados falso positivo y falso negativo y sobrediagnóstico y sobretratamiento) que se produce.
- Está aceptado y asumido por todos los grupos la realización del cribado mediante mamografía bienal en mujeres con edades comprendidas entre 50 y 69 años, grupo en el que claramente el balance es favorable, siempre en el marco de programas organizados de carácter poblacional.
- El cribado, ofreciendo estrategias de cribado personalizadas adaptadas al nivel de riesgo individual, modificando la periodicidad, técnica y/o edad en la que se les ofrezca con el fin de optimizar el balance daño/beneficio, todavía no es una realidad. Su puesta en marcha requerirá mucha más información y un desarrollo organizativo complejo.



## Bibliografía:

- [1] Galceran J, Ameijide A, Carulla M et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol 2017;19(7):799-825.
- [2] The Global Cancer Observatory IARC 2019. Lyon. [Acceso marzo 2019] Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
- [3] Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014;348-66.
- [4] Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet. 2000;355(9198):129-134.
- [5] Organe scientifique Swiss Medical Board. Switzerland: Zollikon;2013. Dépistage systématique par mammographie. [http://www.medical-board.ch/fileadmin/docs/public/mb/Fachberichte/2013-12-15\\_Rapport\\_Mammographie\\_Final\\_rev.pdf](http://www.medical-board.ch/fileadmin/docs/public/mb/Fachberichte/2013-12-15_Rapport_Mammographie_Final_rev.pdf)
- [6] Paci E, EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. Screen J Med.2012;19 Suppl 1:5-13.
- [7] Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Publication 2014/01. Netherlands: The Hague: Health Council of the Netherlands; 2014. ISBN 978-94-6281-011-2.
- [8] Duffy SW, Chen TH, Smith RA et al. Real and artificial controversies in breast cancer screening. Breast Cancer Manage 2013;2(6):519-28.
- [9] Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. Screen J Med 2012;19 Suppl 1:42-56.
- [10] Roman R, Sala M, Salas D. et al. Effect of protocol-related variables and women's characteristics on the cumulative false-positive risk in breast cancer screening. Ann Oncol 2012;23(1):104-11.
- [11] USPSTF. Preventive Services Task Force. Breast cancer screening. [Actualizado 2016; acceso marzo 2019] . Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/breast-cancer-screening>
- [12] The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Breast Cancer Update. Recommendations on screening for breast cancer in women 40-74 years of age who are not at increased risk. [Actualizado 2018; acceso marzo 2019]. Disponible en: <https://canadiantaskforce.ca/guidelines/>
- [13] NHS Breast screening programme. Clinical guidelines for breast cancer screening assessment. Third edition. NHSBSP Publication n° 49. Glasgow: Bell & Bain;2010. ISBN 978-1-84463-068-4.
- [14] ECIBC - European Commission Initiative on Breast Cancer". [Actualizado 2019, acceso marzo 2019]. Disponible en: <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/home>
- [15] Lauby Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Breast-Cancer Screening. Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2015;372(24):2353-8.
- [16] Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC)878. Off J Eur Union 2003;34-38.
- [17] Ponti A, Anttila A, Ronco G et al. Authors and editors. Cancer Screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening. Lyon; 2017. [Acceso marzo 2019]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major\\_chronic\\_diseases/docs/2017\\_cancerscreening\\_2ndreportimplementation\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf)
- [18] Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. 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. ISBN 92-79-01258-4.
- [19] Orden SSI/2065/2014 de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE n° 269, 6 de noviembre 2014.
- [20] Red de programas de Cribado de Cáncer. Programas de Cribado de Cáncer de Mama. Informe de evaluación 2016 (datos: abril 2018). Disponible en: [www.cribadocancer.es](http://www.cribadocancer.es)
- [21] Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980–2007. Ann Oncol 2010;21 suppl 3: iii14-20.
- [22] Ascunce N, Moreno-Iribas C, Barcos Urriaga A, et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. Screen J Med 2007;14(1):14-20.
- [23] Rainey L, Van der Waal D, Jervaeus A et al. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and primary prevention? The Breast 2018;39:24-32.
- [24] Shieh Y, Eklund M, Madlensky L et al. Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial. J Natl Cancer Inst 2017;109(5).
- [25] Vilapriño E, Forné C, Carles M et al. Cost-Effectiveness and Harm-Benefit Analyses of Risk-Based Screening Strategies for Breast Cancer. PLoS One. 2014;9(2).

## ► Capítulo 13

# Aportaciones diagnósticas de la medicina nuclear.

Isabel Roca Bielsa, José Ferrer Rebolleda, Sergi Vidal-Sicart.

La Medicina Nuclear ha evolucionado de forma acorde con el desarrollo de la biotecnología incorporando nuevos equipos y radiotrazadores para valorar el metabolismo celular y los procesos patológicos específicos del cáncer. Las principales guías clínicas internacionales describen las indicaciones de las técnicas de Medicina Nuclear para el diagnóstico, estadificación, evaluación de complicaciones y reestadificación en el cáncer de mama<sup>1,2</sup>.

### 1. Gammagrafía ósea.

Clásicamente se ha utilizado la gammagrafía ósea para detectar las metástasis óseas. Tiene una alta sensibilidad y baja especificidad<sup>2</sup>. Está considerada la herramienta más útil para el diagnóstico precoz y la monitorización de la extensión metastásica ósea del cáncer de mama. Las principales guías la siguen recomendando.

Las metástasis óseas son frecuentes en las pacientes con cáncer de mama avanzado y se presentan en casi el 80% de las pacientes con enfermedad metastásica, lo que pone de manifiesto la predilección del cáncer de mama para infiltrar las estructuras óseas. Las lesiones osteolíticas son comunes en este tipo de cáncer debido a la actividad osteoclástica. La gammagrafía ósea detecta con mayor sensibilidad las metástasis osteoblásticas y la radiología y la TC detectan mejor las osteolíticas. La gammagrafía ósea permite obtener imágenes de cuerpo entero, y si se complementa con imágenes tomográficas SPECT o SPECT-TC mejora la sensibilidad. Las zonas de mayor afectación ósea son las vértebras, costillas, esternón, calota, la pelvis y las zonas proximales de los huesos largos. Las metástasis pueden manifestarse como lesiones frías o osteopénicas (Fig. 13.1). Las metástasis hipocaptantes corresponden a lesiones líticas agresivas de rápido crecimiento o a metástasis medulares. Cuando se observa una lesión única la probabilidad de que corresponda a una metástasis es del 50%, y se recomienda la punción dirigida por TC.



Figura 13.1. Diseminación metastásica en cáncer de mama: Lesiones frías y lesiones hipercaptantes.

En casos muy avanzados con amplia diseminación metastásica, se puede observar un patrón en la gammagrafía ósea llamado “Superscan”, con intensa captación ósea de todo el esqueleto axial y poca o nula visualización de los riñones. Cuando se ha realizado radioterapia, se observan hipocaptaciones de distribución geométrica, coincidentes con el campo de irradiación.

El fenómeno “Flare Response”, o respuesta en llamada, se detecta como un empeoramiento transitorio de la captación ósea (Fig. 13.2 véase pág. 105) de las lesiones metastásicas. Corresponde al proceso de reconstrucción ósea post-quimioterapia y no debe confundirse con la aparición de nuevas lesiones o extensión de las lesiones preexistentes. En caso de duda, la negativización en la PET-FDG es útil para el diagnóstico.

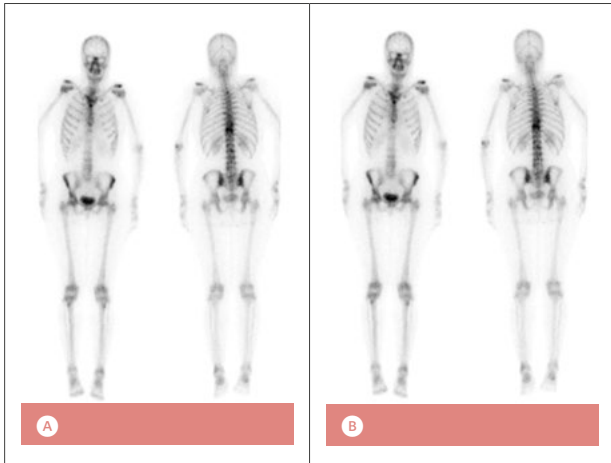


Figura 13.2. Flare response.

La imagen **A** corresponde a la gammagrafía ósea previa a la quimioterapia.

La imagen **B** es de la misma paciente a los 2 meses del inicio de la quimioterapia.

Las indicaciones de la gammagrafía ósea son las siguientes<sup>3,4</sup>:

- ▶ **Estadios I-II B. Para estadificación sistémica en caso de:**
  - Dolor óseo focal.
  - Aumento de fosfatasas alcalinas.
- ▶ **Evaluación del cáncer de mama avanzado:**
  - Tumor > 5 cm
  - > 3 ganglios linfáticos positivos
  - Estadio IV
- ▶ **Re-estadificación en recidiva**
- ▶ **Evaluación de la respuesta a la terapia**
- ▶ **Estadificación previa a la reconstrucción mamaria**
- ▶ **Carcinoma inflamatorio: Al diagnóstico, antes de la quimioterapia.**

En resumen, la gammagrafía ósea está indicada en las situaciones clínicas descritas pero no sistemáticamente o de rutina. Si se ha practicado una PET-FDG y es positiva para metástasis óseas, no está indicado realizar una TC ni una gammagrafía ósea complementarias<sup>5,6</sup>.

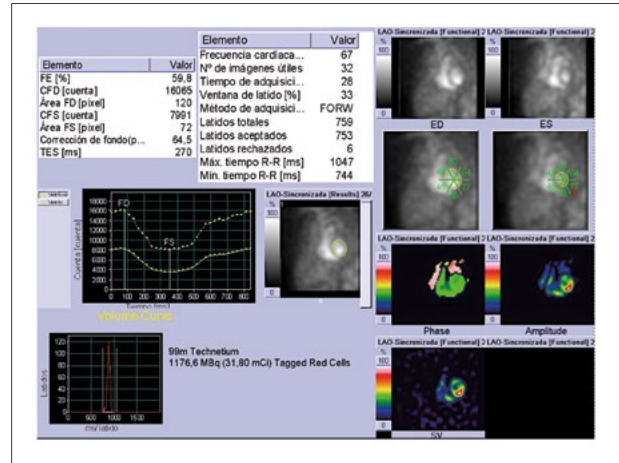


Figura 13.3. Ventriculografía isotópica. Monitorización de la FEVI para la detección precoz de la toxicidad miocárdica de la quimioterapia.

## 2. Ventriculografía isotópica - FEVI – MUGA.

En la ventriculografía isotópica, FEVI (Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo) o MUGA (Multi Unit Gated Analysis), se marcan hematíes con <sup>99m</sup>Tc y se adquieren imágenes ventriculares sincronizadas con el ritmo cardíaco (“Gated”). Utilizando software de cuantificación, se obtiene el cálculo de los volúmenes sistólico y diastólico de ambos ventrículos y se evalúa la contractilidad miocárdica **Fig. 13.3**. Es una herramienta muy exacta y con alta reproducibilidad para detectar precozmente la toxicidad miocárdica secundaria a la quimioterapia, no dependiente de la calidad de la ventana ecográfica<sup>7</sup>. La monitorización con FEVI consigue una disminución significativa de la toxicidad miocárdica.

## 3. Gammagrafía mamaria.

En 1992 se describieron el <sup>201</sup>Tl y el <sup>99m</sup>Tc-MIBI como trazadores oncotropos en el cáncer de mama. El mecanismo de obtención de imagen es mediante la unión con la glicoproteína P intracelular. La sensibilidad y especificidad para la detección tumoral son relativamente altas, del 84-94% y 72-94% según las series, y varían según el tamaño y el tipo del tumor<sup>8,9</sup>. Se ha descrito como complemento a la mamografía, aportando información metabólica y siendo no invasiva y útil en mamas densas, lesiones bilaterales y multifocalidad<sup>10</sup>. Recientemente han aparecido nuevos detectores dedicados a mama que pueden mejorar los resultados especialmente guiando la biopsia a la lesión metabólica más significativa.

#### 4. Ganglio centinela - cirugía radioguiada en cáncer de mama.

Desde finales del pasado siglo la cirugía radioguiada en el cáncer de mama (CM) se ha desarrollado de forma prominente, debido, especialmente, a la implementación de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela (GC) así como la localización radioguiada de lesiones ocultas en la mama, ROLL (Radio Occult Lesion Localization) y SNOLL (Sentinel Node and Occult Lesion Localization).

Las principales guías clínicas y reuniones de expertos están de acuerdo que la estadificación ganglionar exacta es esencial tanto para el pronóstico como para el tratamiento del CM. La linfogramagrafía prequirúrgica y la posterior biopsia del GC se considera el método más fiable para identificar los ganglios con riesgo de presentar metástasis, y se ha convertido en el procedimiento “gold standard” para la estadificación linfática regional del CM<sup>11-13</sup>.

La evidencia científica muestra un amplio consenso 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”.

La linfogramagrafía prequirúrgica, utilizando un radiotrazador marcado con <sup>99m</sup>Tc, desempeña un papel fundamental para discernir qué áreas linfáticas recogen el drenaje del tumor y que ganglios deben extirparse, y presenta unos resultados superiores a los colorantes clásicos utilizados en el inicio de la técnica. La dosis administrada dependerá del tiempo entre la inyección y la detección quirúrgica. En la actualidad el radiotrazador más utilizado en nuestro país es el <sup>99m</sup>Tc-nanocoloide de albúmina, aunque desde septiembre del 2018 se ha comercializado un nuevo radiotrazador, basado en la unión al receptor CD206 presente en los macrófagos de los ganglios, y, por consiguiente más específico para el GC (<sup>99m</sup>Tc-Tilmanocept). La vía de administración de los radiotrazadores puede ser intratumoral (ecoguiada, para ROLL y SNOLL), peritumoral profunda, subdérmica en la proyección cutánea del tumor o periareolar.

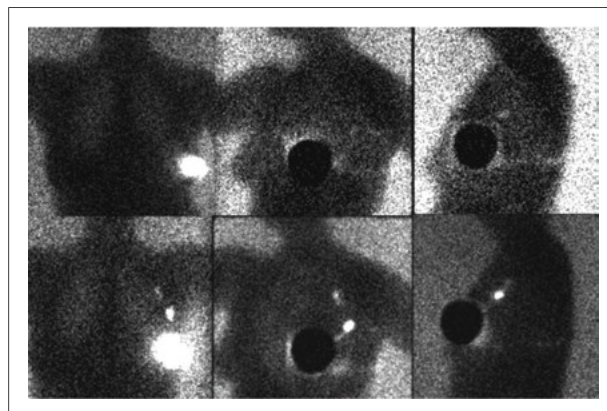


Figura 13.4. Imágenes planares de la linfogramagrafía con biopsia selectiva del ganglio centinela.

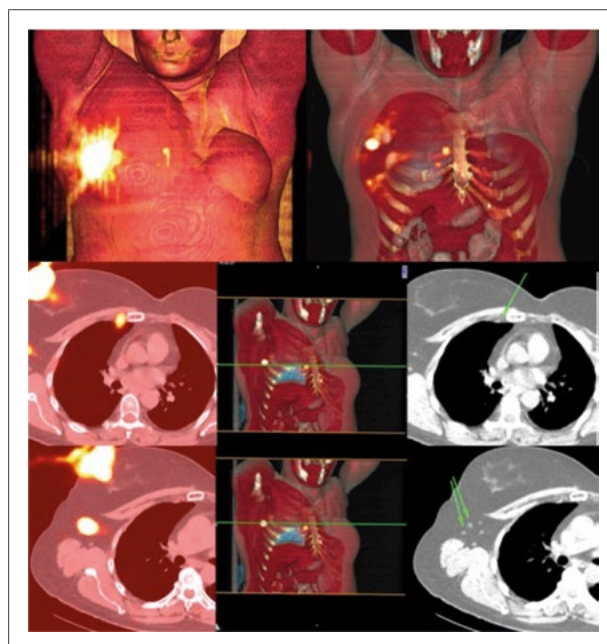


Figura 13.5. Linfogramagrafía. Imágenes SPECT-TC.

A los 30 minutos y 2-4 horas de la inyección del radiofármaco (habitualmente en Europa, <sup>99m</sup>Tc-nanocoloide), se obtienen imágenes en gammacámara. Se realizan imágenes planares [Fig. 13.4](#) y si se dispone de gammacámaras híbridas SPECT-TC es recomendable obtener imágenes fusionadas para una mejor localización del o de los GC [Fig. 13.5](#). Las imágenes tomográficas SPECT o SPECT-TC tienen una mayor sensibilidad para la detección de GC (corrección de atenuación en profundidad) y aportan información útil al cirujano para localizar más rápidamente el GC durante la cirugía<sup>14</sup>.

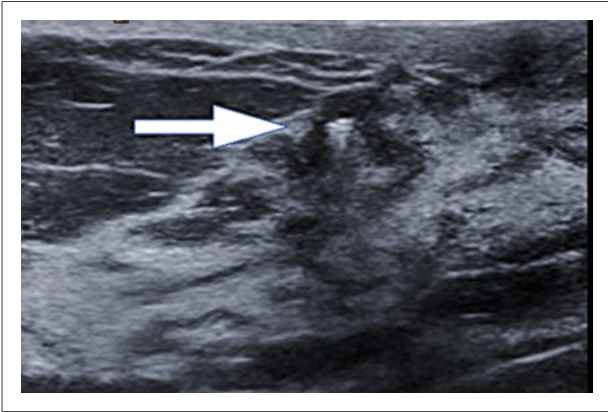


Figura 13.6. Ecografía para ROLL de tumoración mamaria.

## 5. ROLL – SNOLL.

Las técnicas ROLL y SNOLL se basan en la inyección intratumoral de un trazador para la posterior delimitación y exéresis del tumor mediante guía con sonda detectora de rayos gamma o incluso gammacámara portátil. La inyección intratumoral es el punto clave, ya que durante la intervención, la sonda gamma nos indicará los márgenes alrededor de la zona inyectada, y es clave la pericia del ecografista para marcar el centro de la lesión (Fig. 13.6). De esta forma, durante la cirugía se puede realizar la tumorectomía con mejores márgenes de seguridad, mayor concentricidad y menor tamaño de la pieza quirúrgica. Cuando se utiliza  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide, se puede detectar el GC y guiar la tumorectomía con una única inyección de este trazador.

No obstante, estos trazadores no son encapsulados y, por tanto, pueden, potencialmente, difundir por los tejidos adyacentes a la lesión, determinando así, en ocasiones, una resección más amplia alrededor de la lesión y generando piezas quirúrgicas más grandes. Por este motivo se está introduciendo en los últimos años, el marcaje de las lesiones no palpables con semillas radiactivas de  $^{125}\text{I}$  (comúnmente usadas en braquiterapia prostática u ocular). Generalmente, el implante de I-125 se combinará con la administración de  $\text{Tc}^{99m}$ -nanocoloide de albúmina para la técnica del GC, según indicación clínica. La energía del  $^{125}\text{I}$  (27 KeV) es distinta de la del  $^{99m}\text{Tc}$  (140 KeV) como para poder discriminar las dos señales con la sonda detectora. Otros productos sanitarios disponibles para este fin son semillas magnéticas, marcadores ecovisibles, etc..., que tienen buenos resultados, pero a un coste superior.

## 6. Otros marcadores.

Si se utiliza colorante el volumen recomendado es de 2 ml y en el momento de la inyección de 10 a 15 minutos antes de comenzar la intervención. Es recomendable la aplicación de masaje tras la inyección del colorante. Es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides como profilaxis de reacciones alérgicas.

Otro campo en expansión es la utilización de agentes fluorescentes o para la realización del mapa linfático y localización de los GC. El más utilizado es el verde de Indocianina (ICG), constituido por pequeñas partículas que migran rápidamente a través del sistema linfático, lo que provoca un tiempo de detección relativamente corto y la necesidad de una planificación temporal en la cirugía muy estricta para poder identificar los GC. Además, en la práctica se precisa la utilización de dosis elevadas de ICG y, de forma importante, la penetrabilidad de la fluorescencia en los tejidos es escasa (< 1 cm). De este modo, en pacientes con gran panículo adiposo, existen problemas en la visualización y detección de los canales linfáticos y los GC. Teniendo en cuenta estos hechos, se ha desarrollado un compuesto híbrido que combina el radiotrazador utilizado clásicamente en Europa para la linfogammagrafía ( $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide de albúmina) con el ICG. Un reciente estudio ha demostrado su estabilidad y reproducibilidad frente al radiotrazador clásico. Así, se ha observado que se pueden detectar GC fluorescentes hasta 23 horas después de la administración del compuesto híbrido, lo que aumenta el tiempo útil para planificar la cirugía. De este modo, la combinación de propiedades de ambos trazadores (penetrabilidad tisular del trazador y alta resolución de la imagen fluorescente) implica una mayor potencialidad en la detección de los GC en áreas de drenaje complejo<sup>15</sup>.

En el último año, se ha introducido en España el  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept. En Estados Unidos se han realizado varios estudios de comparación entre el sulfuro coloidal y el  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept. Baker et al. aportaron algunos datos iniciales respecto a ambos radiotrazadores con similar tasa de detección de GC junto con la escisión de menos GC en pacientes inyectadas con  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept (media 1.85 GC) comparado con las pacientes en las que se utilizó  $^{99m}\text{Tc}$  sulfuro coloidal (media 3,24 GC). Además, se encontró mayor proporción de GC positivos con  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept<sup>16</sup>.

## 7. Anestesia.

La biopsia del GC puede realizarse mediante anestesia general o anestesia local o loco-regional con sedación como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento quirúrgico del tumor.

## 8. Secuencia temporal de la biopsia del GC en la cirugía de carcinoma de mama.

Iniciar la intervención por la axila a fin de evitar contaminaciones axilares de tejido mamario y optimizar el tiempo si el estudio del GC se realiza por técnica molecular.

Se recomienda concluir la intervención de la biopsia del GC con exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas.

La detección gammagráfica de GC en la cadena mamaria interna debe conllevar la biopsia, siempre que técnicamente sea factible.

Ante la no migración del trazador a la axila y solo hacia la mamaria interna, se puede realizar la inyección con colorante, o el seguimiento clínico con técnicas de la imagen.

Cuando el GC está libre de metástasis, esto implica con más del 95% de probabilidad que el resto de ganglios linfáticos regionales serán también negativos.

La **Tabla 13.1** resume los criterios de inclusión y exclusión para realizar la técnica de la biopsia de GC y reflejan el consenso acordado en la Oncoguía de la SEGO, publicada en 2017.

En la actualidad, no constituyen criterios de contraindicación para realizar la biopsia del GC<sup>17</sup>:

- 1 Biopsia escisional previa (tumorectomía previa).
- 2 Cirugía plástica de aumento o reducción mamaria previa.
- 3 Tumores multifocales y multicéntricos.
- 4 Segundo GC en caso de recidiva mamaria (antecedente de cirugía conservadora con biopsia de GC previa).
- 5 Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 horas. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.
- 6 Radioterapia de mama o axila previa.
- 7 Carcinoma mamario cT4b, en casos seleccionados con infiltración focal de la piel.
- 8 En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante.

### ▸ Indicaciones

- > Carcinomas infiltrantes cT1, cT2 y cT3 cN0, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa.
- > Carcinoma intraductal con indicación de mastectomía. Puede considerarse en casos de alto riesgo de microinfiltración.
- > En el carcinoma de mama del varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

### ▸ Contraindicaciones

- > Cáncer de mama infiltrante con ganglios metastásicos (cN1-cN2).
- > Carcinoma inflamatorio (cT4d).
- > Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
- > Carcinoma localmente avanzado con infiltración ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

Tabla 13.1. Criterios de inclusión y exclusión para realizar la técnica de la biopsia de GC.

## 9. Ganglio centinela en terapia sistémica neoadyuvante (TSN).

En pacientes con axila clínicamente negativa candidatas a TSN, la realización de la biopsia del GC (antes o después de recibir TSN) ha sido objeto de controversia. Sin embargo, después de una década de intensos debates en la comunidad oncológica, parece que la realización de la biopsia del GC posterior a la administración de TSN se ha convertido en el estándar en las pacientes con CM operable. Este enfoque basa su fuerza en el efecto **“downstaging”** de la TSN sobre los ganglios linfáticos con infiltración subclínica. La ventaja principal de la biopsia del GC antes de la TSN es que proporciona información sobre el estado nodal axilar sin los potenciales efectos de la TSN, lo que puede ser útil si el GC es negativo. Sin embargo, su principal limitación es que si el GC resulta ser positivo, se pierde la posibilidad del **“downstaging”** ganglionar por la TSN y las pacientes precisan, por lo general, una linfadenectomía (LDN) axilar antes o después de la TSN<sup>18</sup>.

Además, la biopsia del GC previa a la TSN, requiere finalmente un segundo procedimiento quirúrgico para el manejo definitivo tumoral sea el GC positivo o negativo. El significado pronóstico de los ganglios axilares negativos después de recibir TSN y con una biopsia de GC previa con resultado positivo es cuestionable puesto que la negatividad de los ganglios axilares puede reflejar el **“downstaging”** de la TSN o, simplemente, la eliminación previa de los ganglios positivos mediante la biopsia del GC. El primer metaanálisis de biopsia de GC más LDN axilar previa a TSN incluyó 21 estudios y 1.273 pacientes. La identificación media del GC fue del 90% y la estimación de la tasa de falsos negativos (FN) del 12%. Un segundo metaanálisis incluyó 24 estudios y 1799 pacientes. Se identificó el GC en el 89.6% de los casos con un 8.4% de FN<sup>19,20</sup>.

La TSN reduce la infiltración de los ganglios linfáticos en un porcentaje significativo de pacientes. Por tanto, en las pacientes que presentan infiltración axilar, podría evitarse una LDN axilar si, posteriormente a la TSN, el GC fuese negativo. Este enfoque se basa, obviamente, en la demostración que la biopsia del GC es factible y exacta después de realizar la TSN.

Un análisis retrospectivo del estudio multicéntrico NSABP B-27 que incluyó 428 pacientes tratadas con

TSN y que realizaron GC + LDN axilar mostró una tasa de identificación del GC del 85% con un 11% de FN. El estudio prospectivo y multicéntrico de Francia (GANE [Ganglion Sentinel et Chimiotherapie Neoadjuvante]) evaluó 195 pacientes con cáncer de mama T0-3 N0-1 que se sometieron a mapeo linfático con técnica combinada (radiotrazador + colorante). El GC se identificó en el 90% de los casos con una tasa de FN del 11.5%. Las pacientes con NO clínico pre TSN mostraron una tasa de identificación del GC superior a aquellas con N1, pero no hubo diferencias significativas en los casos FN de ambos grupos<sup>21,22</sup>.

### 9.1. Biopsia de ganglio linfático centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con afectación histopatológica conocida en el momento del diagnóstico.

Actualmente, la mayoría de centros han adoptado la realización de la biopsia del GC después de TSN para las pacientes NO al inicio. Sin embargo, sigue existiendo incertidumbre con respecto a la viabilidad y exactitud de la biopsia del GC en pacientes que presentan infiltración axilar al diagnóstico. Los primeros estudios con este grupo de pacientes produjeron resultados contradictorios.

En pacientes cN1/cN2 de inicio con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia (ycNO), puede realizarse la biopsia del GC después del tratamiento sistémico primario y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo. No obstante, series recientes aportan resultados controvertidos al respecto por la alta tasa de falsos negativos secundarios a la terapia sistémica primaria.

Recientemente, tres estudios prospectivos han aportado datos en este supuesto. Los resultados de estos tres ensayos apoyan que la biopsia del GC después de TSN en pacientes con ganglios positivos previamente a la terapia es factible pero, para optimizar sus resultados, deben seguirse algunos pasos: Seleccionar adecuadamente las pacientes (ycT1-3 ycN1); utilizar la técnica combinada para el mapa linfático (radiotrazador + colorante), extirpar más de 2 GCs, colocación de un clip en el ganglio patológico e identificación y exéresis durante la biopsia del GC de ese ganglio y considerar realizar inmunohistoquímica en el GC y completar la LDN axilar incluso si el resultado del GC son células tumorales aisladas/micrometástasis<sup>23,24</sup>.

## 10. PET en cáncer de mama.

### 10.1. Introducción.

Las células malignas muestran habitualmente un aumento en el metabolismo glucídico por su mayor necesidad de energía para su crecimiento respecto a las células normales.

La medicina nuclear utiliza un análogo de la glucosa, la fluorodeoxiglucosa (FDG) para el estudio de dichas células tumorales, mediante equipos tomográficos PET (Positron Emission Tomography; Tomografía por Emisión de Positrones).

En tumores de mama, el incremento de la vascularización, así como una mayor expresión de receptores de glucosa GLUT-1 y GLUT-3 y una “**upregulation**” de la hexoquinasa, esencial para el metabolismo de la FDG, inducen una mayor captación de la misma por las células tumorales mamarias. Además, existen factores que aumentan o disminuyen la avidéz por la FDG. Es conocida la mayor avidéz en el Carcinoma Ductal Invasivo frente al Carcinoma Lobulillar Invasivo. Igualmente, los tumores Triple Negativos presentan por norma general mayor captación que los tumores luminales o los HER2 positivos. Otros factores que incrementan la captación de FDG son un índice de proliferación elevado, un grado de diferenciación elevado siendo mayor el hipermetabolismo glucídico en tumores de alto grado (grado 3) que en aquellos con grados 1 y 2. Los carcinomas *in situ* por su parte, tienen una baja captación de FDG.

La PET permite la cuantificación de las imágenes con parámetros como el SUV max (valor del vóxel con más SUV), lo cual facilita una valoración objetiva de las imágenes y un control evolutivo del comportamiento tumoral y de los cambios que acontecen tras la implementación de los diferentes tratamientos. Existen otros parámetros cuantitativos de la imagen molecular PET adicionales, como el SUV peak (media de la intensidad de los vóxeles localizados 1 cm<sup>3</sup> alrededor del SUV max), el SUV mean (media de la intensidad de vóxeles en el volumen tumoral) y la TLG (Total lesion glycolysis: Volumen activo tumoral multiplicado por el SUV mean), pero su uso es menos extendido.

### 10.2. Tipos de equipos PET disponibles.

#### A Equipos PET-TC de cuerpo completo.

Presentan una resolución de 5-6 mm. Permiten el estudio del cuerpo completo, muy útil para valorar tanto la enfermedad local como a distancia.

#### B Equipos PET mamodedicados.

Incrementan exponencialmente la resolución espacial llegando a resoluciones físicas inferiores a 2 mm. Permiten la valoración de la enfermedad local mamaria e incluso en algunos diseños la valoración axilar.

#### C Equipos PET-RM.

Sustituyen el equipo TC por la RM, esto reduce la cantidad de radiaciones ionizantes de forma muy importante, además la resolución de contraste y la delineación anatómica en los tejidos de partes blandas es muy superior, por lo que puede sustituir en el futuro el uso de equipos PET-TC, especialmente en aquellas patologías como en el cáncer de mama, en que es muy frecuente la realización de estudios RM y PET-TC por separado. La combinación de RM dedicada para la mama y estudios PET y RM de cuerpo completo hace de estos equipos una técnica muy completa<sup>25</sup>. Además, la mayor capacidad de reducir los artefactos metálicos hace a la PET-RM una herramienta muy útil frente al PET-TC en pacientes con prótesis y osteosíntesis.

### 10.3. Radiofármacos y protocolos.

Los radiofármacos PET actualmente disponibles con regularidad en España son:

#### 1 F18-FDG (Fluorodeoxiglucosa):

Evalúa el metabolismo glucídico celular. Se obtienen imágenes tomográficas 1 hora tras la inyección de 5-10 mCi de F18-FDG. Es el radiofármaco más comúnmente utilizado.

#### 2 F18-FNa (Fluoride):

Permite una valoración de la osteogénesis, similar a los estudios gammagráficos con difosfonatos que se depositan en los cristales de hidroxapatita de la matriz mineral ósea, pero con la mayor resolución que aporta la tecnología PET. Se obtienen imágenes tomográficas 30-45 minutos tras la inyección de 5-10 mCi de F18-FNa.



No están disponibles de forma extensiva otros radiofármacos como el Zr89-trastuzumab (marcador de receptores HER2) o el F18-Fluoroestradiol (marcador de receptores estrogénicos).

#### 10.4. Utilidad de la PET en el screening y en el estudio de extensión.

La PET no suele tener papel en el screening mamario. La detección cada vez más precoz de los tumores, que suele implicar un tamaño inferior a un centímetro de diámetro, en el límite de resolución de los equipos PET de cuerpo completo tradicionales, así como el coste de la exploración y la mayor tasa de radiación no la hacen una exploración competitiva en este entorno clínico.

Respecto al estudio de extensión, para la valoración de la multicentricidad, multifocalidad es más efectiva la utilización de equipos PET mamodedicados de alta resolución. La adquisición en prono similar a la que se usa en RM permite una mejor valoración de la región mamaria.

En la evaluación de los ganglios axilares, la PET FDG no tiene una buena sensibilidad. En diferentes estudios publicados presenta una sensibilidad media del 63%<sup>26</sup>. No sustituye por tanto al estudio del GC. Sí que tiene interés su uso en la evaluación de otras regiones linfáticas, que pueden verse afectadas en el cáncer de mama, como la cadena mamaria interna y las regiones supra e infraclaviculares, cuya afectación condiciona un cambio importante en el estadio y por ende en la terapia a implementar.

En pacientes con tumores mamarios localmente avanzados, con mayor predisposición la PET-TC es muy útil para la detección de las metástasis hepáticas, las óseas y las pulmonares. La combinación de ambas técnicas en la PET-TC hace que ambas se potencien: Por ejemplo, lesiones hepáticas inadvertidas en TC pueden ser apreciadas en PET o lesiones pulmonares subcentimétricas que por el movimiento respiratorio y el efecto del volumen parcial no son visibles en PET si lo son en el componente TC de la exploración. La utilización de la PET es de ese modo recomendable en el estudio de extensión a partir del estadio IIB<sup>27,28</sup>, incluso aunque se trate de tumores luminales y HER2<sup>29</sup>.

Otro papel teórico de los estudios PET es la valoración de la heterogeneidad tumoral, dentro de los primarios (fundamentalmente con los PET mamodedicados) pero también entre los primarios y las metástasis.

En la evaluación de las lesiones metastásicas óseas la PET FDG es muy útil en la valoración de las metástasis osteolíticas y las intramedulares mientras que no lo es tanto en el estudio de las metástasis osteoblásticas. En pacientes con estas últimas una alternativa o incluso un test PET complementario es el estudio con FNa (Fluoruro sódico-Fluoride). Se han descrito estudios combinados, incluso con PET-RM, FDG + FNa<sup>30</sup>.

La utilización de la PET-RM FDG mejora la detección de las metástasis óseas, especialmente las localizadas en la médula ósea fundamentalmente por las secuencias potenciadas en T1 del componente RM<sup>31</sup>, así como la de metástasis hepáticas incipientes y de las metástasis cerebrales, mientras el componente PET incrementa la especificidad en lesiones primarias respecto a la RM en solitario<sup>32</sup>.

#### 10.5. Monitorización de la respuesta al tratamiento.

Se ha incrementado en los últimos años el uso de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. La PET FDG es una buena modalidad de imagen para valorar la respuesta al tratamiento, tanto al final del mismo como tras 1 o 2 ciclos. Permite diferenciar aquellos pacientes respondedores (con una disminución del valor SUV) de los no respondedores. No existe un valor absoluto SUV que separe ambos grupos.

Es especialmente útil en terapias dirigidas pues en muchas ocasiones éstas no van a alterar el tamaño del tumor, pero sí van a volverlo metabólicamente inactivo<sup>33</sup>. También puede valorar mejor las respuestas heterogéneas (zonas que responden y otras que no) y permite valorar el cuerpo completo en una exploración cuando existe enfermedad diseminada. Su uso puede reducir la toxicidad y el coste de tratamientos no efectivos y redefinir las estrategias terapéuticas.

Es fundamental reproducir los tiempos de adquisición tras la inyección del radiofármaco F18-FDG que se utilizaron en el PET basal (habitualmente 60 minutos después de la inyección) pues el comportamiento tumoral se puede ver alterado con un mayor periodo de reposo. El grado de captación de FDG pretratamiento debe ser significativo para poder beneficiarse posteriormente de este tipo de imagen funcional.

No obstante, en la literatura, la falta de consenso sobretodo en los estudios interim (tras 1 o 2 ciclos de QT), la falta de estudios diferenciados por subtipos tumorales, la utilización en los estudios de diferentes esquemas terapéuticos hace difícil la valoración de los parámetros y criterios metabólicos, fundamentalmente los cuantitativos, por lo que el empleo de la PET FDG se reserva actualmente para los ensayos clínicos.

En aquellas pacientes metastásicas igualmente es útil la PET FDG, dado que la TC requiere en ocasiones varios ciclos de tratamiento, y que localizaciones frecuentes de metástasis, como la pleura o el hueso, son difíciles de valorar por pruebas anatómicas. Igualmente, pese a los buenos resultados de la técnica, la falta de estandarización, el coste, la exposición a las radiaciones ionizantes y la necesidad en algunos casos de comprobar con biopsia los falsos positivos, hacen que no se use la PET de forma rutinaria.

#### **10.6. Reestadificación, sospecha de recurrencia.**

Si bien la aparición de recurrencias suele significar un peor pronóstico, su detección temprana puede mejorar la supervivencia, por lo que, técnicas como la PET-CT con F18-FDG podrían ser de utilidad. No se recomienda generalmente el seguimiento por imagen PET en pacientes con cáncer de mama asintomáticas.

Tras la aparición de síntomas, cuando existen dudas en la imagen convencional (TC), o ante la elevación de marcadores tumorales (CA 15-3), la PET puede ser útil<sup>34</sup>.

Igualmente, la utilización de la PET-RM en este contexto clínico puede mejorar las tasas de detección de patología respecto a las técnicas por separado: PET-CT y RM<sup>35</sup>.

#### **10.7. Futuro.**

Con la extensión de los nuevos equipos PET-RM y PET mamodedicados y la generalización de los equipos PET digitales, que aumentan la resolución de la imagen de forma marcada, se incrementarán de forma exponencial los usos de la técnica PET en cáncer de mama.

Nuevos radiofármacos que estudian tanto los receptores HER2, los receptores HER3, como los receptores de estrógenos pueden suponer un estudio molecular in vivo y permitirán dirigir de forma más eficientes las terapias a implementar en cada paciente de forma personalizada, así como monitorizar los resultados de esos tratamientos. En este sentido el concepto de teragnóstico combinando radiofármacos diagnósticos y terapéuticos, ya utilizado ampliamente en cáncer de tiroides y tumores neuroendocrinos, y que está comenzando en el cáncer de próstata, va a tener un papel importante en el cáncer de mama especialmente en el caso de las terapias dirigidas.

Finalmente, el desarrollo en el campo de la cuantificación con los estudios de texturas<sup>36</sup> que estudian la entropía y la heterogeneidad tumoral y el desarrollo subsecuente del campo de la radiómica, pueden cambiar la utilización de la imagen molecular PET en el cáncer de mama.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Se ha utilizado la gammagrafía ósea para detectar las metástasis óseas. Tiene una alta sensibilidad y baja especificidad. Detecta con mayor sensibilidad las metástasis osteoblásticas y la radiología y la TC detectan mejor las osteolíticas.
- La gammagrafía ósea está indicada en situaciones clínicas concretas pero no sistemáticamente o de rutina. Si se ha practicado una PET-FDG y es positiva para metástasis óseas, no está indicado realizar una TC ni una gammagrafía ósea complementarias.
- La linfogammagrafía prequirúrgica y la posterior biopsia del ganglio centinela se considera el método más fiable para identificar los ganglios con riesgo de presentar metástasis, y se ha convertido en el procedimiento “gold standard” para la estadificación linfática regional del cáncer de mama.
- Las técnicas ROLL y SNOLL se basan en la inyección intratumoral de un trazador para la posterior delimitación y exéresis del tumor mediante guía con sonda detectora de rayos gamma o incluso gammacámara portátil, permitiendo también la localización del ganglio centinela.
- Las indicaciones para realizar la técnica de la biopsia de ganglio centinela son: Carcinomas infiltrantes cT1, cT2 y cT3 cN0, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa, carcinoma intraductal con indicación de mastectomía, puede considerarse en casos de alto riesgo de microinfiltración, en el carcinoma de mama del varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.
- Las contraindicaciones para realizar la técnica de la biopsia de ganglio centinela son: Cáncer de mama infiltrante con ganglios metastásicos (cN1-cN2), carcinoma inflamatorio (cT4d), radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy, carcinoma localmente avanzado con infiltración ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.
- No constituyen criterios de contraindicación para realizar la biopsia del ganglio centinela: Biopsia escisional previa (tumorectomía previa), cirugía plástica de aumento o reducción mamaria previa, tumores multifocales y multicéntricos, segundo GC en caso de recidiva mamaria (antecedente de cirugía conservadora con biopsia de GC previa), mujeres gestantes o puérperas lactantes previa retirada de la lactancia 24 horas se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía, estando contraindicado el uso de cualquier colorante vital, radioterapia de mama o axila previa, carcinoma mamario cT4b, en casos seleccionados con infiltración focal de la piel, en pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante.
- El TC PET tiene sus indicaciones en casos concretos.

## Bibliografía:

- [1] Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 1.2019. To view the most recent version, visit NCCN.org.
- [2] NICE guideline. [www.guidelines.co.uk/genetic-conditions/nice-breast-cancer-guideline/238727](http://www.guidelines.co.uk/genetic-conditions/nice-breast-cancer-guideline/238727)
- [3] Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi7-vi23.
- [4] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46.
- [5] Gold LS, Lee CI, Devine B, et al. Imaging Techniques for Treatment Evaluation for Metastatic Breast Cancer. Technical Brief No. 17. AHRQ Publication No. 14-EHC044-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 02014.
- [6] Glendenning J, Cook G. Imaging breast cancer bone metastases: current status and future directions. *Semin Nucl Med* 2013;43(4):317-23.
- [7] Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3429-36.
- [8] Campeau RJ, Kronemer KA, Sutherland CM. Concordant uptake of Tc-<sup>99m</sup> sestamibi and Tl-201 in unsuspected breast tumor. *Clin Nucl Med*. 1992;17(12):936-7.
- [9] Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1994;178(5):491-7.
- [10] Prats E, Aisa F, Abós MD, et al. Mammography and <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med*. 1999;40(2):296-301.
- [11] Riedel F, Heil J, Golatta M, et al. Changes of breast and axillary surgery patterns in patients with primary breast cancer during the past decade. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(4):1043-53.
- [12] Tyagi NK, Dhesy-Third S. Clinical practice guidelines in breast cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(Suppl 1):S151-S160.
- [13] Lyman GH, Somerfield MR, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: 2016 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2017;13(3):196-8.
- [14] Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(12):1932-47.
- [15] Frontado LM, Brouwer OR, van den Berg NS, et al. Added value of the hybrid tracer indocyanine green-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid for sentinel node biopsy in a series of patients with different lymphatic drainage patterns. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(4):227-33.
- [16] Baker JL, Pu M, Tokin CA, et al. Comparison of [<sup>99m</sup>Tc] tilmanocept and filtered [<sup>99m</sup>Tc] sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):40-5.
- [17] Oncoguía SEGO. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Cáncer infiltrante de mama 2017. ISBN: 978-84-612-7418-2.
- [18] AGO; DGS; SGS; ÖGS; Panelists; Executive Board Members et al. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013; 49(10):2277-83.
- [19] Xing Y, Foy M, Cox DD, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93(5):539-46.
- [20] Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy - systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009;16(5):551-63.
- [21] Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2694-702.
- [22] Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of ganglion sentinelle et chimiotherapie neoadjuvante, a french prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27(5):726-32.
- [23] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOGZ1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455-61.
- [24] Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):258-64.
- [25] Kirchner J, Grueneisen J, Martin O, et al. Local and whole-body staging in patients with primary breast cancer: a comparison of one-step to two-step staging utilizing 18F-FDG-PET/MR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2328-37.
- [26] Cooper KL, Harnan S, Meng Y, et al. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(3):187-98.
- [27] Groheux D, Hindié E, Delord M, et al. Prognostic impact of 18FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(24):1879-87.
- [28] Riedl CC, Slobod E, Jochelson M, et al. Retrospective analysis of 18F-FDG PET/CT for staging asymptomatic breast cancer patients younger than 40 years. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1578-83.
- [29] Ulaner GA, Castillo R, Wills J, et al. 18F-FDG-PET/CT for systemic staging of patients with newly diagnosed ER-positive and HER2-positive breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1420-7.
- [30] Sonni I, Minamimoto R, Taviani V et al. Imaging patients with breast and prostate cancers using combined 18F NaF/18F FDG and TOF simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med* 2017;58(Suppl 1):755.
- [31] Botsikas D, Bagetakos I, Picarra M, et al. What is the diagnostic performance of 18-FDG-PET/MR compared to PET/CT for the N- and M-staging of breast cancer? *Eur Radiol* 2019;29(4):1787-98.
- [32] Evangelista L, Cuppari L, Burei M, et al. Head to head comparison between 18F-FDG PET/CT and PET/MRI in breast cancer. *Clin Transl Imaging* 2019;7(2):99-104.
- [33] Humbert O, Riedinger JM, Vrigneaud JM, et al. 18F-FDG PET-derived tumor blood flow changes after 1 cycle of neoadjuvant chemotherapy predicts outcome in triple-negative breast cancer. *J Nucl Med* 2016; 57(11):1707-12.
- [34] Champion L, Brain E, Giraudet AL, et al. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. *Cancer* 2011;117(8):1621-9.
- [35] Sawicki LM, Grueneisen J, Schaarschmidt BM, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/MRI, 18F-FDG PET/CT, MRI, and CT in whole-body staging of recurrent breast cancer. *Eur J Radiol* 2016;85(2):459-65.
- [36] Moscoso A, Ruibal A, Domínguez-Prado I, et al. Texture analysis of high-resolution dedicated breast 18F-FDG PET images correlates with immunohistochemical factors and subtype of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):196-20

## ► Capítulo 14

# Métodos de punción diagnóstica. PAAF. BAG. BAV.

Mercedes Torres Tabanera, Alfonso Vega Bolívar.

El objetivo inicial de las técnicas de biopsia percutánea es la confirmación diagnóstica de las lesiones mamarias clínicamente palpables, así como las no palpables detectadas mediante pruebas de imagen. Estas técnicas son de gran fiabilidad y han reducido de forma drástica la cirugía con fines diagnósticos, permitiendo a la vez una mejor planificación preoperatoria del tratamiento del cáncer de mama. La biopsia quirúrgica es la técnica de confirmación más segura, pero es un procedimiento con mayor grado de morbilidad y estrés psicológico, puede producir defectos por cicatrización y los costes son mayores. Actualmente, gracias a estas técnicas de punción, la biopsia quirúrgica de la mama es excepcional, evitando la cirugía en la mayoría de los casos de lesiones benignas<sup>1</sup>. En los últimos años, la posibilidad de extirpación completa de lesiones mamarias mediante técnicas percutáneas ha hecho posible la introducción de indicaciones terapéuticas en lesiones benignas, de alto riesgo y, más recientemente, se está planteando en casos seleccionados de lesiones malignas.

### 1. Punción aspiración con aguja fina (PAAF).

La punción aspiración con aguja fina (PAAF), es una técnica ampliamente utilizada desde hace décadas en lesiones palpables, ya que permite la obtención de una muestra de células para su análisis citológico. Aunque se aplicó también al estudio de lesiones no palpables, mediante la utilización de la guía ecográfica y estereotáxica, los resultados fueron muy variables por lo que la biopsia con aguja gruesa (BAG) ha ido dejándola relegada en la actualidad a algunas indicaciones específicas<sup>2</sup>.

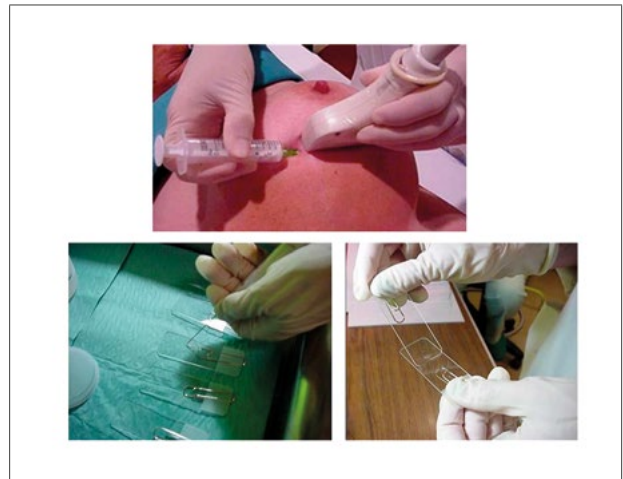


Figura 14.1. Punción aspiración con aguja fina (PAAF). La aguja se inserta en la lesión con guía ecográfica y el material obtenido se extiende en porta-objetos para su envío a Anatomía Patológica.

#### 1.1. Técnica y resultados. Fig. 14.1

La PAAF se debe realizar utilizando la guía ecográfica, independientemente de que la lesión sea o no palpable, ya que este tipo de guía aumenta el rendimiento diagnóstico.

Generalmente se emplea la técnica de aspiración, aplicando vacío mediante una jeringa con aguja de 20G-25G. Para facilitar la aspiración con una sola mano, se puede encajar el protector de la aguja entre el embolo y la jeringa o utilizar dispositivos especiales de soporte de la jeringa (“pistola CAMECO®”).

La punción se realiza sin necesidad de anestesia local. Tras comprobar que la punta de la aguja está en el interior de la lesión, se realizan maniobras de entrada y salida en la misma, manteniendo la aguja en aspiración en todos los planos, con el fin de conseguir una mayor representación celular de la lesión.

Es importante suspender la aspiración antes de extraer la aguja, para evitar por un lado la contaminación con material aspirado del trayecto de la aguja y, por otro, que el material obtenido se aspire hacia la jeringa. Una vez retirada la aguja, el material es expulsado sobre portaobjetos, extendido y fijado de acuerdo con las recomendaciones del laboratorio de anatomía patológica.

Aunque la técnica prácticamente carece de complicaciones, es recomendable comprimir el punto de punción durante unos minutos, para evitar la aparición de hematomas. Excepcionalmente, puede producirse un hematoma de tamaño significativo. La posibilidad de complicaciones más graves, como un neumotórax, es casi inexistente si se realiza una técnica correcta con control estricto del avance de la aguja. Para la obtención de buenos resultados es imprescindible contar con un citopatólogo experto.

La sensibilidad de la técnica es muy variable (70-90%), porque los falsos negativos no son infrecuentes. Ante un resultado atípico o sospechoso de malignidad, siempre es necesario realizar un diagnóstico histológico mediante otra técnica de biopsia percutánea (generalmente una BAG) o quirúrgica. Aunque la especificidad es alta, la técnica no carece de falsos positivos (1-2%), por lo que nunca se toman decisiones quirúrgicas basadas en un resultado de malignidad sin una biopsia previa ya que, además, la PAAF habitualmente no permite la diferenciación entre carcinoma *in situ* e infiltrante<sup>3</sup>. Un resultado de benignidad solo es aceptable en pacientes con lesiones de la categoría BI-RADS® 3, en cuyo caso está justificado el seguimiento radiológico.

## 1.2. Indicaciones.

La PAAF se realiza actualmente en lesiones palpables y no palpables, siendo las indicaciones más frecuentes las siguientes:

▸ **Evacuación de quistes palpables:** Situación clínica muy frecuente que genera gran ansiedad y en la que la PAAF resulta muy eficaz. El drenaje del quiste se realiza con control ecográfico. Algunos radiólogos realizan una mamografía posteriormente, tras la inyección de una cantidad de aire equivalente a los dos tercios del líquido extraído (neumoquistografía). Esta maniobra tiene actualmente poca utilidad diagnóstica gracias a la calidad de la imagen ecográfica y es discutible si es útil reduciendo las recidivas. La neumoquistografía no debe realizarse en los quistes con lesiones sólidas intraquisticas (quistes habitados), por la posibilidad de que el componente sólido de la lesión no pueda ser identificado posteriormente para su biopsia.

▸ **Diferenciación entre lesión sólida y quística:** Los quistes complicados (quistes con contenido ecogénico) pueden simular lesiones sólidas en ecografía con relativa frecuencia. La punción resulta diagnóstica y terapéutica.

▸ **Estudio citológico de áreas palpables:** Especialmente frecuente en el caso de lesiones probablemente benignas en mujeres jóvenes, generalmente fibroadenomas. Puede ser útil también en pacientes con áreas palpables indefinidas, sin clara correlación radiológica o en mamas densas.

▸ **Punción de adenopatías axilares:** Situación frecuente en pacientes con cáncer de mama. La positividad de la PAAF evita la realización de la técnica del ganglio centinela. También es posible realizar la punción de adenopatías supraclaviculares, infraclaviculares y de la región laterocervical, todas ellas fácilmente accesibles al estudio ecográfico.

▸ **Otras indicaciones de la PAAF es la punción y drenaje de lesiones inflamatorias/infecciosas y abscesos, nódulos múltiples BI-RADS® 3 y otras situaciones especiales.**

## 2. Punción biopsia con aguja gruesa (BAG).

La punción biopsia con aguja gruesa (BAG) se ha impuesto como la técnica de elección en el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias, palpables y no palpables, especialmente si son visibles por ecografía. La BAG es una técnica de un alto rendimiento diagnóstico debido a su seguridad, rapidez, ausencia de complicaciones y bajo coste<sup>4,5</sup>.

### 2.1. Técnica y resultados. **Fig. 14.2**

Para la realización de la BAG se utilizan dispositivos automáticos o semiautomáticos, con agujas de corte de tipo trucut de calibre 12-14 G (2.1 mm de sección), con la que se obtiene una pequeña muestra de tejido procedente de la lesión.

La técnica de BAG es muy similar a la de la PAAF y se realiza con anestesia local. En general, se extraen de 3 a 5 muestras, aunque en el caso de la biopsia de calcificaciones y distorsiones es muy recomendable obtener un número superior, utilizando incluso agujas de trucut de mayor calibre (11G). Las técnicas de imagen utilizadas como guía son la estereotaxia y especialmente la ecografía<sup>6</sup>.

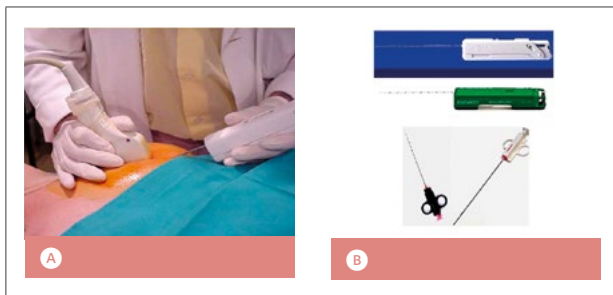


Figura 14.2. Punción biopsia con aguja gruesa (BAG).

- A** Inserción de la aguja con guía ecográfica.
- B** Distintos tipos de dispositivos desechables y no desechables, automáticos y semiautomáticos.



Figura 14.3. Muestras de BAG. La flotabilidad de los cilindros se considera un criterio de calidad de las muestras.

### 2.2. Ventajas.

La principal ventaja es que con la BAG se obtiene un diagnóstico histológico de todo tipo de lesiones, con una probabilidad de obtener muestras insuficientes muy inferior a la citología. La seguridad diagnóstica con guía ecográfica es muy alta, superior al 95%<sup>7,8</sup>. Otra ventaja es que permite diferenciar entre lesión premaligna e infiltrante en la mayor parte de los casos, lo que facilita la toma de decisiones quirúrgicas en un solo tiempo. Además, reduce los costes del proceso de biopsia al disminuir muy significativamente la cirugía diagnóstica.

### 2.3. Inconvenientes.

Los principales inconvenientes de esta técnica están ligados a la biopsia de calcificaciones mamarias<sup>9</sup>:

- **Error en la toma de muestras:** Con la BAG se obtienen unas pequeñas muestras del tejido de la lesión, que pueden resultar no representativas de la verdadera naturaleza de la misma. Por tanto, en lesiones de alta sospecha un resultado de malignidad se asume como correcto. Sin embargo, si el resultado es benigno puede haber duda sobre la validez de la muestra (especialmente en calcificaciones no observadas en los cilindros extirpados), por lo que estará indicado realizar una nueva punción o una biopsia quirúrgica. Una muestra se considera adecuada cuando los hallazgos histológicos son concordantes con la imagen y la exploración clínica. Es muy útil la valoración de la flotabilidad de los cilindros extraídos, ya que los que se hunden en el formol suelen ser representativos de la lesión biopsiada. **Fig. 14.3**

- **Infravaloración histológica:** Un resultado en BAG de hiperplasia atípica (HA) o carcinoma intraductal (CDIS) puede subestimar la existencia de un CDIS o carcinoma infiltrante respectivamente, por lo que se precisa de la confirmación del diagnóstico con una nueva punción o una biopsia quirúrgica. En los casos de calcificaciones, no es infrecuente una infravaloración de la lesión cuando el resultado de la punción es de HA o CDIS (en aproximadamente 50% y 30% de casos, puede tratarse de un CDIS o carcinoma infiltrante respectivamente en la cirugía).

Por otra parte, hay un conjunto de lesiones consideradas también de riesgo, que pueden igualmente ser infravaloradas en la BAG con resultado de: Tumor papilar benigno, cicatriz radial, tumor phyllodes benigno o carcinoma lobulillar *in situ*, siendo necesario recurrir a la cirugía o a una biopsia asistida por vacío (BAV) para conseguir un diagnóstico más concluyente.

#### 2.4. Indicaciones.

La BAG está indicada en todas las lesiones palpables y no palpables de sospecha intermedia o alta (categorías BI-RADS® 4 y 5) y en casos seleccionados en los que este indicado el diagnóstico histológico de lesiones probablemente benignas (categoría BI-RADS® 3) en lugar del seguimiento radiológico. Al igual que en la PAAF, algunos autores prefieren utilizar la BAG en los casos de adenopatías axilares u en otras localizaciones accesibles debido a que aporta un diagnóstico más preciso<sup>10,11</sup>.

Como la PAAF, es una técnica que prácticamente carece de complicaciones, siendo posible incluso realizarla en pacientes en tratamiento con anticoagulantes. La complicación más habitual es la producción de hematomas, generalmente de pequeño tamaño y que, prácticamente en su totalidad, no requieren de ningún tipo de tratamiento.

Al igual que con la PAAF, el neumotórax es extraordinariamente raro si se realiza una técnica de punción adecuada.

La siembra de células malignas en el trayecto de la aguja no es exclusiva de la BAG, ya que puede ocurrir en cualquier procedimiento intervencionista, incluida la biopsia quirúrgica y se considera prácticamente irrelevante.

### 3. Biopsia asistida por vacío (BAV).

La biopsia asistida por vacío (BAV) se introdujo a mediados de la década de los años 1990, con el objetivo de mejorar la alta tasa de infraestimación en la biopsia de microcalcificaciones con BAG, por lo que los primeros dispositivos se diseñaron exclusivamente para biopsia con guía estereotáxica. Poco tiempo después aparecieron dispositivos para guía ecográfica y de resonancia magnética (RM), por lo que en la actualidad es una técnica de amplia difusión en indicaciones en las que la BAG no es resolutive y como alternativa a la biopsia quirúrgica. En los últimos años, la BAV se está utilizando también como alternativa terapéutica en el tratamiento percutáneo de un número creciente de lesiones mamarias<sup>12-15</sup>.

#### 3.1. Técnica y resultados.

El mecanismo de obtención de muestras se basa en la combinación de vacío y corte. El vacío es aplicado mediante una bomba de aspiración localizada en el mismo soporte de la aguja (sistema de vacío interno) o en un módulo independiente (sistema de vacío externo). El corte se realiza mediante un bisturí rotatorio contenido en la aguja de biopsia. En el extremo distal de la aguja se encuentra una cámara que se abre cuando se activa el dispositivo, se aplica vacío que introduce el tejido en la cámara, inmediatamente después se activa el bisturí rotatorio que corta el fragmento de tejido contenido en la cámara, que es aspirado en una segunda aplicación de vacío hasta un reservorio localizado en el extremo posterior del soporte de la aguja (en dispositivos con sistema de vacío externo), o queda en la cámara para ser expulsado al exterior de forma directa (dispositivos con sistema de vacío interno). Los calibres de aguja más utilizados se encuentran en el rango entre 7G y 11G. La ventaja fundamental de la técnica es que permite la obtención de muestras de forma continua y contigua, por lo que el volumen de tejido es alto y el rendimiento diagnóstico muy superior a la BAG, con importante reducción de la tasa de resultados insuficientes e infraestimaciones en lesiones complejas que, en función de las muestras obtenidas y la exactitud en el posicionamiento de la aguja, se aproxima al 0%<sup>16</sup>.



Otra consecuencia de la combinación de grandes calibres (fundamentalmente 7-8G) y el mecanismo de obtención de muestras, es la posibilidad de extirpación completa de la lesión radiológica, lo que abre la posibilidad de utilizarla como técnica terapéutica en determinado tipo de lesiones<sup>17</sup>. La limitación es el coste, muy superior a la BAG, pero inferior a la biopsia quirúrgica, ya que se realiza de forma ambulatoria en una sala de radiología, con anestesia local y no precisa estudios preoperatorios<sup>18</sup>. La morbilidad es similar a la BAG, siempre que se realicen los cuidados post biopsia de forma adecuada, e inferior a la cirugía en cuanto a complicaciones relacionadas con sangrado y cicatriz cutánea. Es una técnica muy bien tolerada por la paciente. Una limitación es que la lesión se obtiene fragmentada, por lo que se puede dificultar en algunos casos el estudio de la arquitectura y los márgenes.

En ambos casos, los resultados mejoran con la utilización de agujas de 7-8G, especialmente si se complementa con obtención de tejido periférico una vez extirpada la lesión radiológica. Dada la probabilidad de extirpación completa, es recomendable insertar marcador en el lecho de la biopsia en aquellos casos que vayan a requerir cirugía. La inserción se puede realizar de forma inmediata al terminar la biopsia, o diferida con guía ecográfica en el hematoma organizado, una vez que se disponga del resultado histológico y se confirme la indicación quirúrgica. En cualquier caso, los cambios en el lecho (hematoma/cicatriz) habitualmente persisten el tiempo suficiente para que sirvan de guía en la localización.

### 3.2. Indicaciones<sup>14-22</sup>.

De forma genérica, la BAV no sustituye a la BAG, sino que es una alternativa a la cirugía en aquellos casos en los que se precise la obtención de mayor volumen de muestra para confirmar un diagnóstico, o bien se plantea el tratamiento de determinado tipo de lesiones. Las indicaciones de la BAV se clasifican en función de la intención del procedimiento y del momento en que se realiza. En función de la intención, las indicaciones pueden ser diagnósticas, diagnóstico-terapéuticas y terapéuticas. En función del momento, pueden ser de primera línea (técnica inicial) o de segunda línea (tras otras técnicas de biopsia percutánea: BAG o BAV de primera línea).

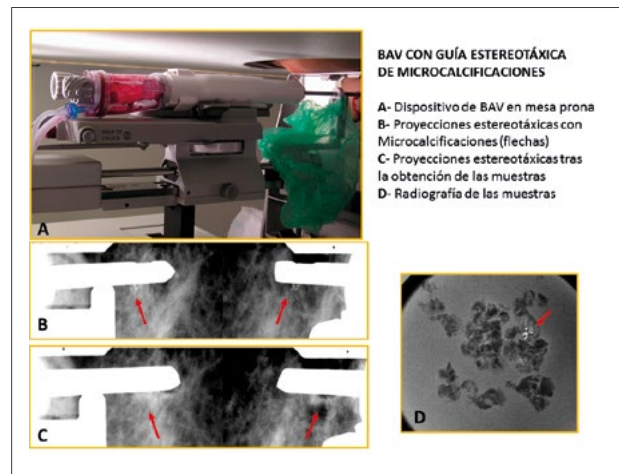


Figura 14.4. BAV con guía estereotáxica en mesa prona, de microcalcificaciones.

• **Indicaciones diagnósticas:** El objetivo es obtener muestra suficiente para garantizar un diagnóstico fiable.

- **Primera línea:** Biopsia de microcalcificaciones y de lesiones únicamente visibles en RM. **Fig. 14.4**
- **Segunda línea:** Biopsia tras resultado radiopatológico no concordante en BAG, o de lesiones BI-RADS® 3 en las que puede haber infraestimación.

• **Indicaciones diagnóstico-terapéuticas:** El objetivo principal es diagnóstico, pero si la lesión radiológica se extirpa en su totalidad y el resultado es benigno y concordante, el procedimiento se considera también terapéutico.

- **Primera línea:** Lesiones papilares intraductales/intraquísticas con o sin secreción patológica asociada, distorsiones arquitecturales con alta sospecha en imagen de cicatriz radial, extirpación electiva de nódulos probablemente benignos sin punción previa.
- **Segunda línea:** Lesiones papilares intraductales/intraquísticas con o sin secreción patológica asociada y distorsiones arquitecturales con alta sospecha en imagen de cicatriz radial con BAG previa con resultado no maligno, lesiones fibroepiteliales en BAG con resultado de fibroadenoma complejo, sugerente pero no diagnóstico de tumor phylloides y fibroadenomas conocidos que aumentan de tamaño en seguimiento.

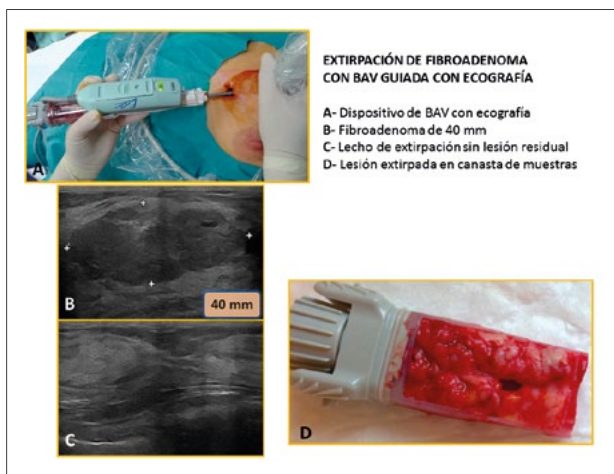


Figura 14.5. Extirpación percutánea de fibroadenoma de 40 mm con BAV y guía ecográfica.

► **Indicaciones terapéuticas:**

- **Segunda línea:** Extirpación electiva de fibroadenomas confirmados en BAG/PAAF **Fig. 14.5**. El tamaño límite de extirpación referido en la literatura es de 3 cm; sin embargo, gracias a la experiencia acumulada y la disponibilidad de grandes calibres de aguja, actualmente es posible extirpar lesiones de hasta 5 cm.

- **Otras indicaciones menos frecuentes pueden ser:** Tratamiento de patología inflamatoria y de la pseudoginecomastia.

### 3.3. Papel de la BAV en el tratamiento del cáncer de mama.

Estudios recientes abordan la indicación de la BAV como alternativa a la cirugía en los siguientes casos:

- Valoración de respuesta completa tras quimioterapia neoadyuvante.
- Selección de pacientes elegibles para ensayos clínicos en CDIS (LORIS, LORD y COMET).
- Escisión de lesiones de pequeño tamaño en paciente con riesgo quirúrgico o edad avanzada, en combinación con otros tratamientos oncológicos.

## 4. BLES (Breast Lesion Excision Sample).

Se realiza escisión de la lesión en una única pieza mediante la utilización de radiofrecuencia. Se está utilizando fundamentalmente en la extirpación de lesiones BI-RADS® 3 con buenos resultados, ya que permite el análisis de la arquitectura de la lesión y de los márgenes. Los inconvenientes son la limitación en el tamaño de las lesiones, la morbilidad añadida por la utilización de radiofrecuencia, lo que limita el tipo de lesiones accesibles a la técnica, y el tamaño de la incisión cutánea.

## 5. Técnicas de guía de los procedimientos intervencionistas.

Las técnicas de imagen utilizadas son la mamografía, la ecografía y la RM. Como norma general, la elección de la técnica se realiza en función de las características de la lesión, la mayor comodidad para la paciente y la experiencia del radiólogo. Es recomendable guiar los procedimientos en todos los casos, incluso en lesiones palpables, para garantizar el control exacto de la localización de la aguja en el momento de la obtención de las muestras.

### 5.1. Guía mamográfica.

La guía mamográfica incluye la estereotaxia y la tomobiopsia.

**A Estereotaxia:**

Técnica basada en el cálculo de las coordenadas de situación de la lesión, a partir de la evaluación de los desplazamientos de la misma en dos imágenes mamográficas obtenidas con angulación a 15°-20°. Se dispone de equipos digitales verticales, que se montan sobre el propio mamógrafo y de mesas pronas que son equipos específicamente diseñados. En los equipos verticales el procedimiento se puede realizar con la paciente sentada o en decúbito (lateral o prono dependiendo del equipo), y en las mesas pronas con la paciente en decúbito prono. La tolerancia de una u otra postura depende de la situación física de la paciente y habitualmente las complicaciones por reacción vaso-vagal son menores en decúbito, el tiempo de exploración es más corto y la menor probabilidad de movimientos de la paciente mejora los resultados.

Es la técnica de elección en lesiones únicamente visibles en mamografía o con dudas en la correlación con otras técnicas. Las técnicas de punción más frecuentemente realizadas con esta guía son la BAV y el BLES. En la BAG se utiliza poco si se dispone de BAV. Es una técnica poco operador-dependiente.

### **B Tomobiopsia:**

Técnica en la que la localización de la lesión se realiza sobre cortes de tomosíntesis. Es superponible en indicaciones a la guía con estereotaxia, con la ventaja de que acorta el tiempo del procedimiento al facilitar la localización exacta de la lesión.

### **5.2. Guía ecográfica.**

Es la técnica ideal en lesiones visibles por ultrasonidos, ya que es más cómoda para la paciente, no utiliza radiaciones ionizantes, es más eficaz en el abordaje de lesiones en cualquier localización y permite el control en tiempo real de la aguja. Al no precisar un equipo dedicado, el coste es menor que la guía por estereotaxia o tomobiopsia. Cualquier técnica de biopsia puede realizarse con control ecográfico, siempre que la lesión se identifique con suficiente seguridad. A diferencia de la estereotaxia o tomobiopsia, la ecografía es una técnica muy operador-dependiente.

### **5.3. Guía por RM.**

La RM es la técnica de elección en lesiones que no se identifican en mamografía y/o ecografía. Se reserva para lesiones categoría BI-RADS® 4-5 únicamente visibles en RM en estudios de estadificación loco-regional, cribado de alto riesgo y carcinoma oculto. El coste es superior al resto de guías y la técnica de biopsia más utilizada es la BAV.

## **6. Preparación de la paciente, material y cuidados postpunción.**

### **6.1. Preparación de la paciente.**

No se precisa preparación especial para ninguna de las técnicas, ni estudios de coagulación. Aunque existe discusión, es recomendable ajustar el tratamiento en pacientes anticoaguladas previamente a la realización de BAV. El protocolo de consentimiento informado, debe seguir las directivas de cada centro.

### **6.2. Material.**

Aparte de los dispositivos de punción y agujas específicos para cada técnica, el material necesario es:

▸ **Campo estéril:** Los procedimientos se realizan en condiciones de esterilidad (fundamentalmente BAG y BAV), para lo que es recomendable disponer de gasas, paños estériles, 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 siempre en BAG y BAV. Se administra con jeringa de 5-10 cc., aguja de 21-23G y en BAV pueden ser necesarias agujas espinales de mayor longitud. Puede ser necesaria la realización de una pequeña incisión en piel con hoja de bisturí del número 11, fundamentalmente en BAV.

▸ **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 y bolsas de gel frío.

▸ **Material para recogida de muestras:** Portaobjetos en PAAF 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 y AINES. Si se han utilizado puntos adhesivos, la paciente los puede retirar en 72 horas.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Con la actividad de los programas de detección precoz de cáncer de mama se han ido desarrollando técnicas de biopsia percutánea guiadas por la imagen para el diagnóstico de las lesiones sospechosas de cáncer de mama.
- Aunque la técnica tradicional de punción con aguja fina (PAAF) sigue teniendo indicaciones, se ha ido sustituyendo por las más modernas técnicas de biopsia con aguja gruesa (BAG) o sistemas de biopsia asistidos por vacío (BAV), con guía ecográfica, estereotáxica o por resonancia magnética. Los resultados de estas técnicas son de una alta fiabilidad, con una sensibilidad superior al 95% y casi carentes de complicaciones.
- La incorporación de las técnicas de biopsia percutánea han supuesto una revolución en el diagnóstico de las lesiones mamarias, reduciendo drásticamente la morbilidad, la ansiedad y los costes que conlleva la realización de la antigua biopsia quirúrgica.

## 📖 Bibliografía:

- [1] Vega Bolívar A. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Radiología* 2011;53(6):531-43.
- [2] López JA, Saralegui I, G de 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 Senol Patol Mamar* 1997;10(3):161-73.
- [3] Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology* 2001;219(3):785-92.
- [4] Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993;187(2):507-11.
- [5] Liberman L. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(5):1191-9.
- [6] Chesebro AL, Chikarmane SA, Ritner JA et al. Troubleshooting to overcome technical challenges in image-guided breast biopsy. *Radiographics* 2017;37(3):705-18.
- [7] Schueller G, Jaromi S, Ponthold 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.
- [8] 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 Am J Roentgenol* 2008;190(1):202-7.
- [9] Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, et al. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2005;33(2):47-52.
- [10] Ting J, McGowan K, Cooley G et al. The role of ultrasound guided core biopsy of axillary nodes in predicting macrometastases and avoiding overtreatment outside ACOSOG Z0011 parameters. *Breast* 2015;24(1):57-61.
- [11] Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA et al. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Br J Surg* 2018;105(10):1244-53.
- [12] Apesteguía Ciriza L, Iribar de Marcos M, López Ruíz JA et al. *Procedimientos Intervencionistas de la Mama*. 1ª ed. Madrid: SEDIM; 2009. ISBN: 978-84-613-2669-3.
- [13] Kettritz U, Rotter K, Schreer I et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: A multicenter study. *Cancer* 2004;100(2):245-51.
- [14] 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 Am J Roentgenol* 2009;192(2):341-51.
- [15] Park HL, Hong J. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. *Gland Surgery* 2014;3(2):120-7.
- [16] Rajan S, Shaaban AM, Dall BJ, et al. New patient pathway using vacuum assisted biopsy reduces diagnostic surgery for B3 lesions. *Clin Radiol* 2012;67(3):244-9.
- [17] Sharma N, Wilkinson LS, Pinder SE. The B3 conundrum-the radiologists' perspective. *Br J Radiol* 2017;90(1071):20160595.
- [18] Alonso Bartolomé P, Vega Bolívar A, Torres Tabanera M, et al. Sonographically guided 11-g directional vacuum-assisted breast biopsy as an alternative to surgical excision: Utility and cost study in probably benign lesions. *Acta Radiol* 2004;45(4):390-6.
- [19] Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(2):279-96.
- [20] Heil J, Sinn P, Richter H, et al. RESPONDER – diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. *BMC Cancer* 2018;18(1):851-8.
- [21] Torres-Tabanera M, Alonso-Bartolomé P, Vega-Bolívar A, et al. Percutaneous microductectomy with a directional vacuum-assisted system guided by ultrasonography for the treatment of breast discharge: experience in 63 cases. *Acta Radiol* 2008;49(3):271-6.
- [22] Grimm LJ, Ryser MD, Partridge A, et al. Surgical upstaging rates for vacuum assisted biopsy proven DCIS: Implications for active surveillance trials. *Ann Surg Oncol* 2017;24(12):3534-40.

## ► Capítulo 15

# Estudio citológico de la mama y ganglios regionales.

Gemma Fabra Pañella, Francesc Tresserra Casas.

La citología es una herramienta poco agresiva y clave en el diagnóstico temprano de tumores malignos de mama<sup>1</sup>. La extensión para estudio citológico se obtiene por punción-aspiración con aguja fina (PAAF), generalmente bajo guía ecográfica o 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<sup>1-3</sup>.

Actualmente la citología mamaria, según una encuesta de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, forma parte de la mayoría de las guías de actuación de las Unidades de Mama a nivel nacional, si bien su indicación principal es el estudio prequirúrgico de la axila para la indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela<sup>4</sup>.

Recientemente se está introduciendo la técnica de citología líquida que permite estudiar la muestra mejor preservada y con menos artefactos que la citología convencional. Con esta técnica se obtienen menos diagnósticos insuficientes y la rentabilidad en el diagnóstico de malignidad es superponible a la de la citología convencional. Con esta metodología pueden efectuarse en la muestra técnicas de inmunocitoquímica que permiten la determinación de factores pronósticos y predictivos<sup>1,5,6</sup>.

La citología líquida permite una mejor preservación de la muestra eliminando los elementos distorsionadores como la sangre, los detritus celulares o la celularidad inflamatoria. No obstante, da lugar a ciertas modificaciones celulares como son la hiper cromasia nuclear y una disminución en su tamaño con tendencia a ser más redondos. Estos cambios han de conocerse e identificarse a través de una curva de aprendizaje para reducir los errores, los cuales son más frecuentes en el diagnóstico de carcinoma mucinoso, tubular y lobulillar<sup>6</sup>.

### 1. 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<sup>1,7,8</sup>.

- **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 que fluye por un solo poro del pezón. Muestra una sustancia de fondo hemorrágica o serohemática con células ductales en disposición pseudopapilar y macrófagos espumosos con hemosiderina. Los núcleos son normocromáticos, en ocasiones con nucleolos. La membrana nuclear es evidente y el citoplasma está bien conservado. Pueden verse ejes conectivo-vasculares. El diagnóstico de lesiones papilares es una de las principales fuentes de error en el diagnóstico citológico al distinguir entre benignidad y malignidad<sup>9</sup>.
- **Fibroadenoma:** Es un tumor benigno mixto en el que se observa una sustancia de fondo serosa o serofibrinosa **Fig. 15.1** véase pág. 124. Hay células ductales que aparecen agrupadas en placas grandes y bien ordenadas, con núcleos ovoides de cromatina variable. Es típico observar placas en forma de “**astas de alce**”. El citoplasma es escaso e irregular y de bordes difusos. También se observan núcleos desnudos bipolares e hiper cromáticos<sup>1,3</sup>.

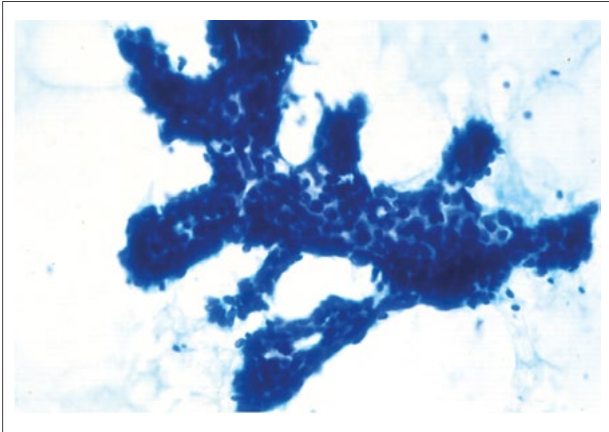


Figura 15.1. Fibroadenoma. Placas grandes de células ductales bien ordenadas, con núcleos ovoideos de cromatina variable.

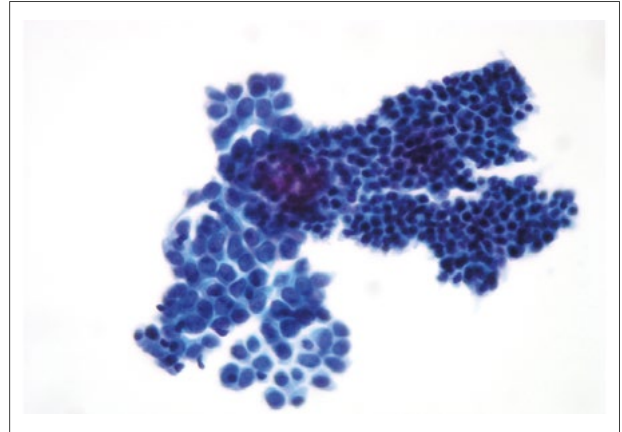


Figura 15.2. Hiperplasia. Placa densa con una doble población celular con discreta alteración núcleo-citoplasmática y presencia de micronúcleolos.

## 2. Diagnóstico de la hiperplasia epitelial.

Se denomina hiperplasia al incremento del número de células debido al aumento de la actividad proliferativa. En el estudio citológico 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. 15.2). La hiperplasia puede asociarse a otras patologías mamarias como el fibroadenoma. Para el diagnóstico citológico de una hiperplasia deben 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 estudio histológico para completar su estudio<sup>3,5</sup>.

## 3. 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 para emitir este diagnóstico.

En las extensiones se aprecian grupos irregulares y células atípicas, presencia de nucléolos y ausencia de núcleos desnudos bipolares (Fig. 15.3 véase pág. 125). Ante un diagnóstico de sospecha debe practicarse una biopsia, que en la mayoría de ocasiones mostrará un proceso maligno<sup>1,10</sup>.

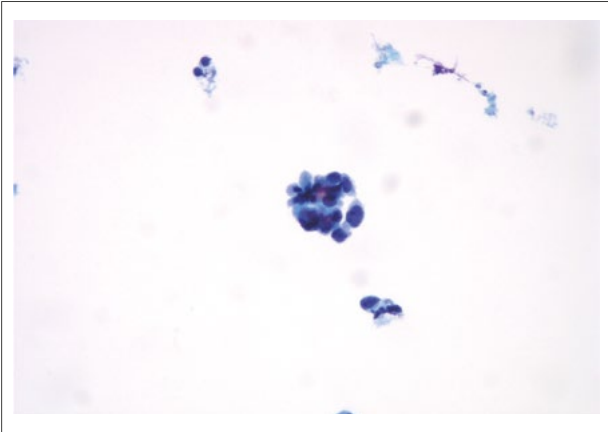
## 4. Diagnóstico de malignidad.

El diagnóstico citológico de las lesiones malignas es muchas veces 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 donde no la hay.

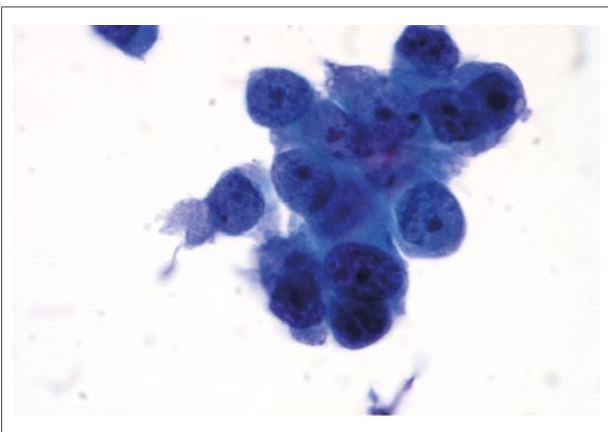
El diagnóstico más frecuente es el de carcinoma ductal, aunque las características morfológicas observadas en las extensiones pueden ayudar a distinguir tipos histológicos concretos, sobre todo si se trata de un carcinoma de Paget, papilar, medular o lobulillar<sup>1,7,8,11</sup>.

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 (Fig. 15.4 véase pág. 125).

El carcinoma de Paget representa la infiltración de la piel del pezón por células de tipo glandular y puede asociarse o no a un carcinoma mamario, el cual puede ser infiltrante o intraductal.



*Figura 15.3. Sospechoso. Grupos irregulares y células atípicas, presencia de nucléolos y ausencia de núcleos desnudos bipolares.*



*Figura 15.4. Carcinoma. Grupos de células de citoplasma granular y núcleos grandes y de contornos irregulares con macronucleolos.*

Habitualmente se diagnostica por impronta del pezón, observándose en un fondo sucio e inflamatorio unas células características de gran tamaño con amplio citoplasma vacuolado que rechaza el núcleo, que también es grande e hiper cromático.

El carcinoma papilar puede cursar con derrame, ocasión en la que se identifican numerosos grupos de células en disposición pseudopapilar, 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<sup>12</sup>.

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<sup>12</sup>.

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 hiper cromáticos e irregulares.

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

A través del estudio citológico es posible asignar un grado tumoral con fines pronósticos. Los sistemas de gradación tienen en cuenta variables arquitecturales, cohesión celular, nucleares, nucleolares, número de mitosis, necrosis y en general muestran buena correlación con el grado histológico<sup>13</sup>.

Las extensiones citológicas permiten en ocasiones efectuar técnicas inmunocitoquímicas para la determinación de factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama, sobretudo los receptores hormonales. La determinación del HER2 es también posible, aunque quedan aspectos técnicos por resolver antes de que esta determinación pueda adoptarse de forma rutinaria. Estas pruebas también pueden llevarse a cabo en el bloque celular<sup>1,5,6,14</sup>.

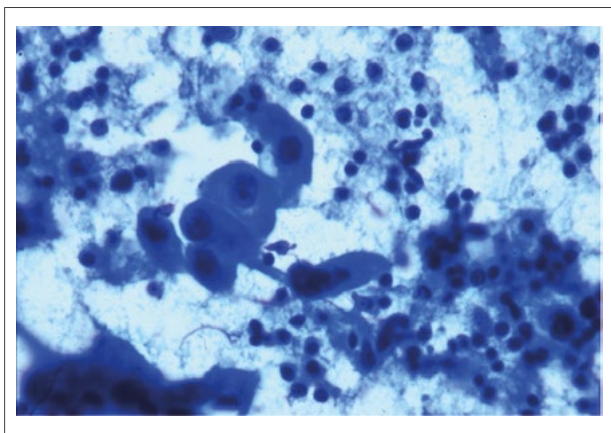


Figura 15.5. Metástasis ganglionar. Grupo de células epiteliales malignas en medio de linfocitos y aisladas representaciones de tejido conectivo.

## 5. 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, con alta especificidad y con alto valor predictivo positivo<sup>1,15-17</sup>.

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, indica la presencia de metástasis (Fig. 15.5). La cantidad de estas células suele estar en relación con el tamaño de la metástasis. Si existen dudas y la muestra lo permite, pueden aplicarse técnicas de inmunocitoquímica en las extensiones o en un bloque celular.

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 muestran procesos reactivos, si las características del tumor primario lo permiten se indicará la técnica de BSGC.

Si la punción ganglionar es positiva, deberá plantearse una linfadenectomía axilar (LA)<sup>4</sup>.

La sensibilidad de la técnica, según demuestran metanálisis, oscila entre el 40 y el 90% (media 63%, 95%CI 61-65%) y la especificidad entre el 93 y el 100% (media 99%, 95%CI 99-99%). Si la punción se lleva a cabo bajo el control ecográfico y este presenta sospecha de afectación ganglionar, la especificidad y el valor predictivo positivo alcanzan el 100%<sup>18</sup>.

Puede efectuarse un estudio citológico intraoperatorio del GC mediante técnica de impronta o raspado.

En la actualidad, y debido a la asociación de prótesis mamaria con el linfoma anaplásico de células grandes, se está estableciendo el estudio del líquido periprotésico. Lo habitual es encontrar macrófagos y celularidad inflamatoria. También es posible el hallazgo de células fusiformes que remedan una metaplasia sinovial. Mas raramente se encuentra una celularidad linfoide atípica que expresa CD30 y ALK1<sup>19</sup>.

Con la finalidad de estandarizar el proceso citológico y para facilitar el diagnóstico, se están imponiendo sistemas para informar el estudio citológico de las lesiones mamarias de forma que sea fácilmente entendible y reproducible. Un ejemplo es el sistema Yokohama de la Academia Internacional de Citología<sup>20</sup> que tiene cinco categorías:

- 1 Material insuficiente.
- 2 Benigno.
- 3 Atipia probablemente benigna.
- 4 Sospechoso probablemente carcinoma *in situ* o infiltrante.
- 5 Maligno.



### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El estudio citológico de las lesiones mamarias permite un diagnóstico rápido y fiable en concordancia con la clínica y la radiología de la lesión.
- La citología líquida permite el estudio de la lesión con menor artefacto y mayor aprovechamiento de la celularidad, permitiendo además la realización de técnicas inmunohistoquímicas para determinar factores pronósticos y predictivos.
- En función de las características celulares, su disposición y la sustancia de fondo se establece el diagnóstico de benignidad, hiperplasia, sospecha o malignidad.
- Recientemente se están introduciendo sistemas estandarizados de clasificación citológica de las lesiones mamarias que permiten una mayor reproductibilidad diagnóstica.

### ☒ Bibliografía:

- [1] Combalia N. Diagnóstico citológico en patología mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2014;27(4):183-9.
- [2] Fernandez-Cid A, López Marin L. Citología ginecológica y mamaria. Barcelona: Masson; 1993. ISBN 84-458-0045-0.
- [3] Valente PT. *Comprehensive cytopathology*. 2ª edición. Philadelphia: Marluce Bibbo, WB Saunders Company; 1997.
- [4] Tresserra F, Castella M, Fernández-Cid C, et al. Encuesta nacional sobre el estado actual del estudio citológico de la patología mamaria. *Rev Esp Patol* 2014(3):142-8.
- [5] Tresserra F, Fabra G, Castella M, et al. Punción aspiración con aguja fina en patología mamaria: evaluación de la utilización de citología líquida. *Rev Senol Patol Mamar* 2015;28(2):66-72.
- [6] Gerhard R, Schmitt FC. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration of breast lesions: a review. *Acta Cytol*. 2014;58(6):533-42.
- [7] Abati A, Simsir A. Breast fine needle aspiration biopsy: prevailing recommendations and contemporary practices. *Clin Lab Med* 2005;25(4):631-54.
- [8] Stanley MW, Sidawy MK, Sanchez MA, et al. Current issues in breast cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2000;113 (5 Suppl 1):S49-75.
- [9] He X, Wang Y, Nam G, et al. A 10 year retrospective review of fine needle aspiration cytology of cystic lesions of the breast with emphasis on papillary cystic lesions. *Diagn Cytopathol*. 2018 Nov 23. doi:10.1002/dc.24123.
- [10] 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*. 2012;40(3):262-72.
- [11] Michael CW, Buschmann B. Can true papillary neoplasms of breast and their mimickers be accurately classified by cytology? *Cancer Cytopathology* 2002;96(2):92-100.
- [12] 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;35(7):408-16.
- [13] Bansal C, Pujani M, Sharma KL, et al. Grading systems in the cytological diagnosis of breast cancer: a review. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(4):839-45.
- [14] Nishimura R, Okamoto N, Satou M, et al. HER immunohistochemistry for breast cancer cell blocks can be used in the same way as that used for histological specimens. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(4):274-9.
- [15] Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Cancer Cytopathol* 2008;114(2):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(1):81-9.
- [17] Marti JL, Ayo D, Levine P, et al. Non image guided fine needle aspiration biopsy of palpable axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Breast J* 2012;18(1):3-7.
- [18] Yu YH, Mo QG, Zhu X, et al. Axillary fine needle aspiration cytology is a sensitive and highly specific technique for the detection of axillary lymph node metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Cytopathology*. 2016;27(1):59-69.
- [19] Ronchi A, Montella M, Argenzio V, et al. Diagnosis of anaplastic large cell lymphoma on late peri-implant breast seroma: Management of cytological sample by an integrated approach. *Cytopathology*. 2018;29(3):294-9.
- [20] Field AS, Schmitt F, Vielh P. IAC Standardized Reporting of Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytology. *Acta Cytol*. 2017;61(1):3-6.

## ► Capítulo 16

# Patología mamaria benigna. Lesiones benignas y proliferativas sin atipias.

Carmen Ara Pérez, José Manuel de León Carrillo, Carmen Delgado Jiménez, Rafael Fábregas Xaudaró.

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

Es un motivo de consulta muy común, más del 80% de las pacientes que acuden al médico por un problema mamario corresponderá a un proceso benigno.

### Clasificación.

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

- 1 Anomalías del desarrollo.
- 2 Trastornos funcionales.
- 3 Procesos inflamatorios.
- 4 Procesos pseudotumorales.
- 5 Lesiones proliferativas.
- 6 Tumores benignos.

Para el diagnóstico de todas estas entidades será necesario:

- A Realizar una correcta anamnesis.
- B Exploración con inspección y palpación mamaria y de áreas ganglionares.
- C Estudios de imagen: mamografía, ecografía, galactografía, ductoscopia, resonancia magnética (RM).
- D Estudios de laboratorio, estudio citológico y/o anatomopatológico.

### 1. Anomalías del desarrollo.

Como resultado de una alteración en los mecanismos que regulan el desarrollo de la glándula mamaria, durante la organogénesis o en el crecimiento puberal, pueden producirse toda una serie de procesos anómalos en el desarrollo mamario. Tienen una frecuencia de hasta un 25% en todos sus grados<sup>1</sup>.

► **Alteraciones de número y tamaño:** Mamas y pezones supernumerarios, agenesia, hipertrofia, hipotrofia, atrofia, macrotelia, microtelia, etc.

► **Alteraciones de la forma, situación, peso y densidad, pigmentación.**

#### ➔ Diagnóstico:

Con la inspección y exploración de las mamas podremos diagnosticar la mayoría de anomalías, en algunos casos serán necesarias pruebas de imagen para descartar alguna patología subyacente acompañante, como tumores en mamas asimétricas, alteraciones musculares (Síndrome de Poland: hipomastia, deficiencia del músculo pectoral mayor, pectum excavatum, e incluso ausencia o hipoplasia de la parrilla costal) y alteraciones renales acompañantes (Polimastia)<sup>2</sup>.

#### ➔ Tratamiento:

Todas estas alteraciones, aunque la mayoría de las veces no revisten ningún tipo de gravedad, pueden producir serios trastornos emocionales y su tratamiento mayoritariamente será quirúrgico. Tan solo la cirugía plástica puede proporcionar soluciones a estos problemas. Bien sea con colocación de prótesis, reducción de tejido mamario o corrección específica de defectos.

 **Ver capítulo 8 / página 68**

*Mama normal y anomalías del desarrollo.*

## 2. Trastornos funcionales.

### 2.1. 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 (exceso de estrógeno o déficit de progesterona).

El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico característico que describe la paciente. La exploración y las pruebas de imagen no aportan datos relevantes pero ayudan a descartar cualquier otro tipo de lesión<sup>1</sup>.

Descartar su origen iatrogénico por el consumo de medicación fundamentalmente hormonales causantes del dolor (Anticonceptivos hormonales, THS).

#### Tabla 16.1

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, té, cola, mate, etc.), Aumento de vitaminas A, B y E, disminución de las grasas y tomar aceite de onagra (rico en ácido graso omega 6, antiinflamatorio natural).

Algunos casos necesitarán tratamiento hormonal, progesterona local, en pomada al 10% o la administración de gestágenos vía oral en la segunda fase del ciclo. Excepcionalmente, se pueden utilizar diuréticos (clortalidona), antidopaminérgicos, análogos de la GnRH, antihistamínicos.

El tamoxifeno a dosis de 10 mg o danazol 200 mg. diarios aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor mamario, pueden utilizarse en mujeres con mastalgia severa<sup>3</sup>, pero estos medicamentos tienen efectos adversos significativos y las pacientes deben ser informadas de los riesgos potenciales antes de su indicación.

#### ▸ Hormonas:

- > Estrógenos.
- > Progesterona.

#### ▸ Combinación medicación:

- > Anticonceptivos orales.
- > Tratamiento hormonal sustitutorio.

#### ▸ Dietilestilbestrol

#### ▸ Clomifeno

#### ▸ Ciproterona

#### ▸ Antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos:

- > Sertralina (y otros inhibidores de la serotonina).
- > Venlafaxina.
- > Mirtazapina.
- > Clordiazepóxido.
- > Amitriptilina.
- > Doxepina\*\*.
- > Haloperidol (y otros antipsicóticos).

#### ▸ Antihipertensivos y medicación cardiológica:

- > Espirilactona\*\*.
- > Metildopa.
- > Minoxidil.
- > Digoxina\*\*.
- > Reserpina\*\*.

#### ▸ Antimicrobianos:

- > Ketoconazol\*\*.
- > Metronidazol\*\*.

#### ▸ Miscelanea:

- > Cimetidina, Famotidina, Ranitidina y Omeprazol.
- > Ciclosporina.
- > Domperidona.
- > Penicilamina.
- > Metadona\*\*.
- > Carboprostona, dinoprostona y otras prostaglandinas.

Tabla 16.1.

Medicación asociada a dolor mamario.\*Información obtenida desde MEDLINE, MICROMEDEX, \*\* Medicación que causa galactorrea y ginecomastia y dolor mamario. Otra medicación no incluida en el listado puede estar asociada a dolor mamario.

## 2.2. Dolor mamario (mastalgia).

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

La mastalgia puede ser debida a<sup>1</sup>:

### ► Origen mamario:

Tumores benignos, procesos inflamatorios, quistes y en ocasiones cáncer (1-3%).

### ► Dolor referido a la mama:

Neuralgia intercostal, procesos musculares, tendinosos o articulares, síndrome de Tietze, posturales, órganos de vecindad pleuropulmonares (pleuritis y procesos inflamatorios del pulmón) digestivos (trastornos motores esofágicos, RGE) y cardíacos (pericarditis y cardiopatía isquémica).

### ► De origen psicógeno:

Derivado de la angustia hacia la posibilidad de tener una enfermedad grave.

### ➔ Diagnóstico:

Se basa en pruebas de imagen, mamografía y ecografía para diagnosticar o descartar patología orgánica de la mama. Consulta al especialista específico en caso de dolor referido.

### ➔ Tratamiento:

- Dolor secundario a procesos mamarios: Tratamiento específico según la causa.
- Dolor extramamario: Tratamiento ortopédico y postural, fisioterapia. Los AINE orales y tópicos consiguen un buen resultado y han sido aprobados por la FDA para el dolor mamario.
- Dolor psicógeno: Explicar ampliamente la naturaleza del proceso, y en casos muy específicos psicoterapia.

La utilización de **un sujetador adecuado**, cómodo, resistente, con la banda inferior elástica y anatómica bajo el pecho, que no le apriete ni le marque, con tirantes anchos y acolchados, que no sean cortantes, con una copa bien ajustada que englobe toda la mama, realizado en tejido transpirable y material antialérgico, con una talla y copa correcta, y aros, en caso de estar presentes, que recojan todo el pecho desde su raíz, sin que se marquen ni claven en la piel.

Si se tienen en cuenta las premisas anteriores, se considera que entre un 70-80% de mujeres no utilizan una talla correcta de sujetador. Solo con el uso de un sujetador adecuado mejoran el 30% de las mastodinias y se evitan patologías derivadas por su mal uso.

## 2.3. Galactorrea.

La galactorrea se define como la secreción de leche a través del pezón (bilateral), en ausencia de embarazo y lactancia. Ante este síntoma pensaremos en la existencia de una disfunción hormonal, en un proceso de causa iatrogénica o en un adenoma hipofisario. De ahí que tras una buena historia clínica, que descarte la toma de sedantes u otras medicaciones capaces de elevar la PRL, solicitaremos prolactinemia, y si esta es francamente elevada ( $>$  de 150ng/ml) se procederá al estudio de la hipófisis, con RM. La existencia de un hipotiroidismo puede ser causa de elevación de la prolactina y causar galactorrea.

Una vez que se han excluido embarazo, hipotiroidismo y medicamentos que elevan los niveles de PRL, la causa más frecuente de hiperprolactinemia es el prolactinoma. Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes, son tumores benignos. Las pacientes pueden presentar, trastornos menstruales, hipogonadismo, disfunción sexual, infertilidad, galactorrea, osteopenia y síntomas derivados del crecimiento local del tumor. La prueba diagnóstica más útil es la RM de silla turca.

### ➔ Tratamiento:

El tratamiento de la galactorrea debe ser causal siempre que sea posible. Cuando el tratamiento es sintomático, debe basarse en el nivel de PRL, la severidad de la galactorrea y los deseos de fertilidad.

En el adenoma hipofisario: Agonistas de la dopamina (cabergolina, bromocriptina), las dosis estarán en función de la desaparición de los síntomas. La cirugía transesfenoidal esta habitualmente reservada para las pacientes que no toleran o son resistentes a los agonistas de la dopamina.

### 3. Procesos inflamatorios.

#### 3.1. Galactoforitis.

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

La etiología puede ser bacteriana (*Staphylococcus aureus*, la mayoría de los casos), química (reacción a cuerpo extraño), física (mecánico-traumática) y funcional (alteraciones de la relación estrógeno/progesterona, hiperprolactinemias).

##### ➔ Cuadro 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. A veces se ven dilataciones ductales (ecografía). Cuando hay absceso puede haber mayor densidad focal (radiológica), imagen anecogénica irregular retroareolar (ecografía). La ductoscopia y la galactografía están contraindicadas en procesos agudos (posibilidad de diseminación al parénquima mamario).

##### ➔ Diagnóstico de laboratorio:

Muestra para estudio citológico, cultivo y antibiograma.

##### ➔ Tratamiento:

Antibiótico (cloxacilina de primera intención hasta conocer antibiograma) y antiinflamatorio. Si hay absceso que persiste a pesar del tratamiento: drenaje quirúrgico.

Galactoforitis crónica supurativa recidivante: Entidad específica de carácter crónico, recidivante y fistulizante<sup>1</sup>. Relacionada con el tabaquismo. Debe tratarse quirúrgicamente con un desbridamiento amplio y la extirpación completa del conducto galactóforo afectado, el absceso y todo el trayecto fistuloso (hasta el pezón por la metaplasia escamosa de los senos galactofóricos, responsable muchas veces del cuadro). Importante insistir a la paciente en la necesidad de abandonar el hábito tabáquico.

#### 3.2. Mastitis.

##### 3.2.1. 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. Entre un 3 y 11% pueden complicarse en forma de absceso, debido a un tratamiento tardío o inadecuado.

##### ➔ Diagnóstico:

Fiebre de 39-40° con escalofríos, dolor, eritema y linfangitis.

Por mamografía: Aumento de la densidad parenquimatosa, engrosamiento dérmico y afectación de la lámina adiposa anterior.

Por ecografía: Área con incremento de la ecogenicidad en las mastitis difusas.

Laboratorio: Toma de muestra de leche (en caso de mastitis puerperal) para cultivo, en caso de absceso cultivo de muestra del pus obtenido por punción ecográfica.

##### ➔ Tratamiento:

Antitérmicos, antiinflamatorios, calor local, restricción hídrica. Tratamiento antibiótico de 7 a 10 días con ciprofloxacino 500mg/12 horas (por alto número de resistencias a cloxacilina), en espera del resultado del cultivo y antibiograma.

### 3.2.2. Mastitis crónicas.

Generalmente suelen ser residuales de una mastitis aguda, por un absceso no abierto o mal drenado, 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 diagnóstico diferencial con el carcinoma inflamatorio.

El tratamiento consiste en la obtención de un antibiograma y administrar el antibiótico más adecuado y si es preciso el desbridamiento amplio de la zona leñosa y multiabscesificada (siempre con toma de biopsia para descartar proceso neoplásico).

La **Enfermedad de Mondor** se caracteriza por fenómenos de índole inflamatoria superficiales, como respuesta a una tromboflebitis superficial de las venas subcutáneas (arteria torácica lateral)<sup>4</sup>, parten de la región areolar, se dirigen a axila, región esternal o epigastrio, la mayoría de las veces es idiopática, algunas veces es de causa traumática.

#### ➔ Cuadro clínico:

Palpación de un cordón arrosariado ligeramente doloroso. Las pruebas de imagen generalmente son negativas, a veces se ha observado en eco-doppler el trombo dentro del vaso.

#### ➔ Tratamiento:

Evitar traumas repetidos, pomadas antiflebíticas; resolución espontánea. No necesita anticoagulación ni antiagregación.

### 3.2.3. 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.

#### ➔ Diagnóstico:

Será radiológico y ecográfico. La ecografía además puede ser terapéutica, drenando el absceso completamente y obtener muestras para cultivo.

#### ➔ Tratamiento:

Se evacuará por punción guiada ecográficamente, si no tiene éxito, debe procederse al drenaje y desbridamiento quirúrgicos, dejando un drenaje, tipo Penrose, con entrada y salida opuestas. En todos los casos se realizará tratamiento antibiótico posterior según antibiograma.

## 4. Procesos pseudotumorales.

### 4.1. Ectasia ductal.

La ectasia ductal es una dilatación excesiva de los conductos galactóforos. En muchas ocasiones presenta derrame a través del pezón de color gris-verdoso.

El diagnóstico lo realizamos por citología de la secreción (característico el hallazgo de células espumosas, inflamatorias y epitelio ductal denudado), ecografía, galactografía y/o ductoscopia.

 **Ver capítulo 11 / página 91**  
*Diagnóstico por la imagen.*

No necesita tratamiento, salvo cuando la secreción es espontánea y muy abundante (quirúrgico, sección y exéresis de conductos secretantes dilatados) y cuando hay complicaciones: galactoforitis, mastitis y abscesos.

 **Ver capítulo 14 / página 115**  
*Dolor mamario.*

## 4.2. Necrosis grasa mamaria.

Consiste en una necrosis de la grasa mamaria relacionada con un traumatismo 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 tumores malignos.

### ➔ Diagnóstico:

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

## 4.3. Quistes.

El quiste es un espacio tapizado por endotelio o epitelio con contenido líquido. No son tumores. Se ven preferentemente en mujeres entre 40 y 50 años. Son muy frecuentes. Son nódulos bien delimitados, lisos y móviles, a veces, cuando tienen un crecimiento rápido pueden ser dolorosos y presentar síntomas inflamatorios.

Se diagnostican por ecografía: nódulo bien delimitado sin ecos en su interior. Se realiza PAAF, evacuación y estudio citológico solo en los casos de crecimiento rápido (para eliminar el dolor) y cuando son complejos o hay proliferaciones en su interior (quiste habitado), en estos últimos hay que evitar vaciar por completo el quiste para su posterior localización quirúrgica.

### ➔ Tratamiento:

Conducta expectante. La punción-evacuación es suficiente como tratamiento en los casos de dolor. Cuando hay proliferaciones en su interior el tratamiento es la exéresis.

## 5. Lesiones proliferativas.

### 5.1. Displasias.

Son proliferaciones del tejido conjuntivo, del epitelial y tienden a la quistificación.

#### ➔ Diagnóstico:

Por la clínica (zonas pseudonodulares, placas), mamografía y ecografía con punción citológica.

No requieren tratamiento. En las displasias que cursan con dolor se pueden utilizar pomadas de progesterona al 10%, algunos casos necesitarán gestágenos por vía oral.

### 5.2. Hiperplasias.

Las hiperplasias no atípicas se caracterizan por un incremento de la celularidad ductal con núcleos ovoides y con necrosis ocasional (hiperplasia intraductal no atípica), cuando se añaden figuras de mitosis atípicas, núcleos redondos y se extiende por varios conductos hablamos de hiperplasia intraductal atípica.

Ante una hiperplasia simple realizaremos control clínico y mamográfico periódico (anual) y ecográfico a criterio del radiólogo.

Este tipo de lesiones se tratan ampliamente en otro capítulo de este libro.

### 5.3. Ginecomastia.

Se caracteriza por un aumento de volumen mamario en el varón debido a proliferación del tejido estromal y glandular, a diferencia de la pseudoginecomastia que el aumento de volumen se debe a un incremento del tejido adiposo. Se debe a múltiples causas: tumorales, endocrinas, estados de deficiencia endocrina, farmacológicas, etc<sup>5</sup>.

### ▼ Estudio etiológico:

Tras detallada anamnesis, exploración clínica completa y estudios de imagen, con mamografía y ecografía, se realizará un análisis hormonal solicitando: LH, Testosterona (T), HCG y Estradiol, TSH y T4 y prolactina (PRL):

- ▶ **Normalidad: Ginecomastia idiopática (tratamiento quirúrgico).**
- ▶ **HCG elevada: Ecografía testicular:**
  - Tumor testicular.
  - Normal: TC Tóraco-abdominal:
    - Normal: idiopático (Tto. quirúrgico).
    - Tumor productor de HCG (adrenal o cáncer de pulmón).
- ▶ **LH elevada y T baja: Hipogonadismo primario (Tto. quirúrgico ginecomastia).**
- ▶ **LH normal o baja y T baja: Solicitar PRL:**
  - Normal: Hipogonadismo secundario (Tto. quirúrgico ginecomastia).
  - Elevada: Prolactinoma.
- ▶ **LH y T altas: Solicitar THS y T4:**
  - Normales: - Resistencia a los Andrógenos: (Tratamiento quirúrgico ginecomastia).
  - THS baja y T4 alta: Hipertiroidismo.
- ▶ **E2 baja y LH normal o baja: Solicitar ecografía testicular:**
  - Si es normal: TC Abdominal:
    - Normal: Aumento actividad Aromatasa (Congénita). Tratamiento quirúrgico.
    - Tumor adrenal.
  - Tumor testicular.

### ➔ Tratamiento:

Eliminar la causa etiológica. Si no se llega a conocer:

En el niño y adolescente: Observación y control clínico periódico. Suelen resolverse espontáneamente.

En el adulto tratamiento quirúrgico<sup>5</sup>.

## 6. 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.

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

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

Trataremos los procesos papilares, fibroadenomas y tumor Phyllodes benigno, el resto de tumores benignos, lipomas, fibroadenolipomas, etc., tan solo requieren control clínico anual, y de imagen (mamografía) dependiendo de la edad de la paciente.

### 6.1. Clasificación. **Tabla 16.II**

▶ <b>Tumores mamarios benignos parenquimatosos.</b>
> Adenoma del pezón.
> Lesiones papilares: <ul style="list-style-type: none"><li>- Papilomas únicos.</li><li>- Papilomas múltiples.</li></ul>
> Adenomas: <ul style="list-style-type: none"><li>- Tubular.</li><li>- Apocrino.</li><li>- Pleomórfico.</li><li>- Otros.</li></ul>
▶ <b>Tumores mamarios benignos mixtos.</b>
> Fibroadenoma.
> Fibroadenolipoma.
▶ <b>Tumores mamarios benignos del estroma y de la piel.</b>
> Del estroma: <ul style="list-style-type: none"><li>- Fibroma, Lipoma, Leiomioma, Angiomas, Histiocitoma fibroso.</li></ul>
> De los nervios: <ul style="list-style-type: none"><li>- Neurofibroma, Neurinoma, Neuroma traumático, tumor de Abrikosoff.</li></ul>
> Con componente epidérmico: <ul style="list-style-type: none"><li>- Hiperqueratosis seborreica, Papiloma, Molluscum, Alteraciones melánicas, Quiste Sebáceo, Adenoma Sebáceo, Adenoma Areolar y Tumores Mixtos.</li></ul>

Tabla 16.II. Clasificación de los tumores benignos de la mama.



## 6.2. Procesos papilares.

 **Ver Capítulo 18 / página 144**  
*Secreciones Mamarias*

### 6.2.1. Adenoma de pezón.

También conocida como papilomatosis subareolar, papilomatosis florida del pezón o adenomatosis erosiva.

Lesión poco frecuente, pero su interés radica en que es una tumoración que por sus características clínicas y estructurales puede confundirse con una enfermedad de Paget del pezón<sup>6</sup>. Su evolución es benigna y lenta.

Se presenta mayoritariamente en mujeres entre 40 y 50 años, aunque puede aparecer a cualquier edad.

#### ➔ Clínica:

Discreta induración subareolar, pezón agrandado, enrojecido y en la parte central, en ocasiones, zona erosiva superficial. Secreción sanguinolenta a través del pezón, a veces pluriorifical, pueden surgir pequeños fragmentos papilares.

#### ➔ Diagnóstico:

Clínico, por citología (impronta de la secreción), mamografía y ecografía.

#### ➔ Tratamiento:

Exéresis amplia, para evitar recidivas. Raramente maligniza (RR 2).

### 6.2.2. Papilomas intracanaliculares.

Lesiones arborescentes constituidas por un eje fibrovascular recubierto por células epiteliales sin atipias. Son una proliferación exofítica intraductal (conductos galactóforos principales). Provocan generalmente una secreción uniorifical sanguinolenta o serosa. Pueden ser únicos o múltiples, solo la forma múltiple se puede asociar con adenocarcinoma (Aumentando el RR de 3,5 a 7 e incluso 13 cuando son múltiples).

#### ➔ Diagnóstico:

Se realiza mediante citología del derrame, ductoscopia<sup>7</sup> (visualización directa endoscópica del conducto secretante) y /o galactografía, a veces pueden visualizarse por ecografía. No se recomienda trucut ni estudio preoperatorio por las dificultades diagnósticas que comporta<sup>8</sup>.

#### ➔ Tratamiento:

Debe ser quirúrgico, mediante galactoforectomía en bloque, extirpación de una cuña retroareolar que englobe todos los conductos; galactoforectomía selectiva, extirpación únicamente del conducto secretante; La papilectomía ductoscópica, exéresis del papiloma mediante microcirugía sin necesidad de cirugía abierta es la cirugía de elección si se dispone de la técnica.

### 6.2.3. Papilomatosis múltiple.

Forma de hiperplasia epitelial (hiperplasia papilar ductal) que suele aparecer en múltiples conductos periféricos. Suele presentarse en mujeres jóvenes. Puede malignizar, RR de desarrollar un cáncer<sup>5</sup>.

#### ➔ Tratamiento:

Exéresis amplia.

#### 6.2.4. Papilomatosis juvenil.

Proliferación multifocal de formaciones papilares con pedículos fibrovascular dentro de múltiples unidades ductos terminales. Se presenta en mujeres jóvenes.

##### ➔ Clínica:

Masa indurada, multinodular y móvil, de tamaño variable entre 1-10 cm.

No es premaligna en la mayoría de casos. Puede desarrollarse cáncer de mama hasta en un 10% en 5-15 años (RR 13)<sup>9</sup>, en pacientes con historia familiar, casos bilaterales y multifocales extensos.

##### ➔ Diagnóstico:

Ecográfico preferentemente (por edad de la paciente). No se recomienda biopsia por Trucut.

##### ➔ Tratamiento:

Exéresis amplia, por la posibilidad de recidiva, en casos de riesgo o recidiva valorar mastectomía simple y reconstrucción.

#### 6.3. Fibroadenoma (FAD).

Es el tumor benigno más frecuente. Se desarrollan predominantemente entre los 15 y 25 años, paralelamente al desarrollo lobular, procediendo de un lóbulo sencillo, aunque en su desarrollo pueda englobar lóbulos adyacentes. Su aparición por encima de los 35 años, finalizado el periodo de desarrollo lobular es rara. Su crecimiento es limitado. Rara vez supera los 3 cm. y estabiliza su crecimiento. Un tamaño mayor (FAD gigante hasta 10 cm.) obliga a diagnóstico diferencial con un tumor Phyllodes.

##### ➔ Diagnóstico:

Mediante ecografía y punción mamaria en caso de fibroadenomas de reciente aparición y edad superior a 40 años, o aumento de tamaño en los ya conocidos<sup>10</sup>. La biopsia por trucut se realizará en caso de duda diagnóstica. En pacientes jóvenes se puede obviar la punción y hacer un control ecográfico en 6 meses.

##### ➔ Tratamiento:

Control periódico y ocasionalmente, en caso de crecimiento, dolor, o alteraciones en biopsia, procederemos a la exéresis quirúrgica.

#### 6.4. Tumor Phyllodes Benigno.

Se trata, a menudo, de un tumor de gran tamaño, de tipo fibroadenomatoso, con oquedades que dividen el tumor en masas foliáceas con excrecencias irregulares. Puede fijarse a la fascia pectoral y ulcerar la piel.

Aparece en edad más avanzada que los fibroadenomas (de 10 a 20 años más tarde por término medio).

Presentan una proliferación de células de aspecto fibroblástico, con una sustancia fundamental mixoide.

Debe asegurarse el diagnóstico anatomopatológico diferido, en los estudios citológicos por punción (PAAF) y e histológicos (BAG/BAV), podría pasar desapercibida una zona sarcomatosa.

Son de crecimiento continuo por lo que es necesario extirparlos. Tienen mayor riesgo de recidiva local que el resto de tumoraciones benignas.

Hecho el diagnóstico con seguridad, la conducta es siempre quirúrgica, con exéresis del tumor y márgenes de seguridad. No requiere otra cirugía mayor.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La patología mamaria benigna constituye un amplio grupo de enfermedades con unas características clínicas, diagnósticas y de tratamientos específicos.
- Más del 80% de las pacientes que acuden al médico por un problema mamario, éste corresponderá a un proceso benigno. El dolor mamario es uno de los motivos de consulta más comunes.
- Es importante el diagnóstico diferencial de las lesiones proliferativas con el cáncer de mama.
- Siempre que exista una duda diagnóstica se efectuará una biopsia percutánea.

### ☒ Bibliografía:

- [1] A. Fernández-Cid y cols. Mastología, 2ª edición. Editorial Masson. 2000.
- [2] Kulkarni D, Dixon JM. Congenital abnormalities of the breast. *Womens Health (Lond Engl)*. 2012 Jan;8(1):75-86.
- [3] Golshan M, Iglehart D, Chagpar AB. Breast pain. *UpToDate*. Ed. Wolters kluwer. 2014.
- [4] Harris JR, Lippman ME; Morrow M, et al. *Diseases of the Breast, 3ª edition volume1*. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
- [5] Charlot M, Béatrix O, Chateau F, et al. Pathologies of the male breast. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(1); 26-37.
- [6] Hernández GA, Gómez A, Paredes RA. Lesiones benignas de la mama. Editorial Panamericana 2012.
- [7] Carabias P, Ara C, Cabero M, et al. Ductoscopy in papillar processes. *Review of 246 procedures*. *Gin Pract*, 2009;68(6):13-9.
- [8] Rizzo M, Lund MJ, Oprea G, et al. Surgical Follow-Up and Clinical Presentation of 142 Breast Papillary Lesions Diagnosed by Ultrasound-Guided Core-Needle Biopsy. *Ann Surgl Oncol*. 2008;15(4),1040-7.
- [9] Mariscal A, Pina LJ. Imágenes diagnósticas de las lesiones premalignas y de las lesiones preinvasoras. Lesiones premalignas y preinvasoras en patología mamaria. Una visión actualizada y práctica. SESPM 2013, pág. 18-27. ISBN: 978-84-695-8622-8.
- [10] Birdwell R, Morris EA, Wang SC, et al. Serie Radiológica Clínica. Los cien diagnósticos principales en Mama. Editorial Elsevier. 2006.

## ► Capítulo 17

### Fibroadenoma.

Carmen Ara Pérez, Beatriz Navarro Guri,  
Rafael Fábregas Xaudaró.

Los fibroadenomas son tumores benignos de la mama que se descubren por su sintomatología o bien como hallazgo casual ante una exploración de control, son los tumores benignos más frecuentes<sup>1,2</sup>. El interés principal de su reconocimiento es precisamente poderlos distinguir de lesiones malignas.

Los síntomas que pueden mostrar éstos tumores son la aparición de un nódulo palpable, el dolor o el cambio en la morfología de la mama. Ante cualquiera de éstos síntomas debe iniciarse una cadena de diagnóstico cuyo objetivo ha de ser la seguridad de la ausencia de malignidad.

#### 1. Diagnóstico clínico.

El diagnóstico debe basarse en los siguientes métodos:

##### 1 Anamnesis:

Los fibroadenomas suelen aparecer en edades jóvenes, entre los 15 y los 30 años. El síntoma más frecuente es la aparición de un bulto en la mama, que no se reduce tras la menstruación y que ocasionalmente puede crecer. A veces se asocia con dolor mamario, más o menos localizado. Más raramente se descubren al observar una asimetría mamaria<sup>1</sup>. Aunque suelen tener un tamaño y estructura constante, pueden modificarse con tratamientos hormonales o con el embarazo<sup>3</sup>.

##### 2 Exploración clínica:

###### ► Inspección:

Los fibroadenomas pueden protruir en la superficie mamaria, sobretodo cuando su localización es superficial. La maniobra de elevar los brazos en la inspección puede descubrirlos.

###### ► Palpación:

Si se palpa, debido a su tamaño, se nota como un nódulo móvil, bien delimitado y no adherido a planos superficiales ni profundos.

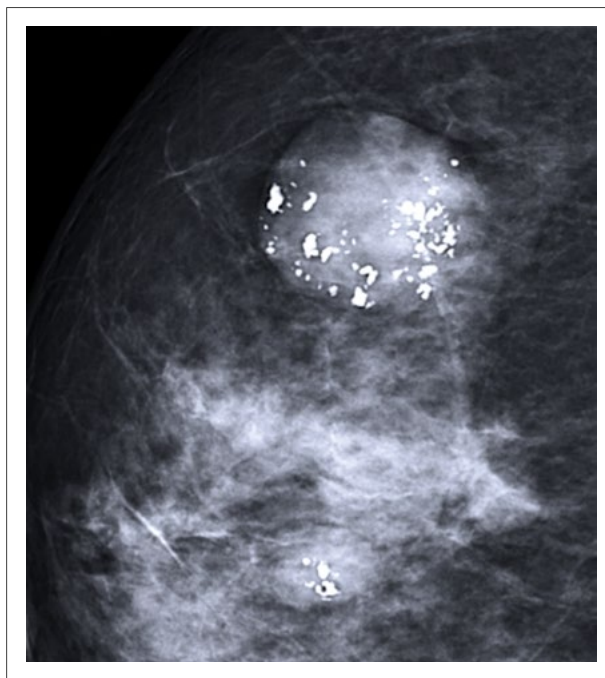


Figura 17.1. Imagen mamográfica de fibroadenomas calcificados.

##### 3 Pruebas diagnósticas:

###### ► Mamografía:

Como suelen aparecer en edades jóvenes, la visión mamográfica suele ser dificultosa, y no debe ser una técnica de rutina en mujeres menores de 40 años. En mujeres mayores de 40 años la mamografía puede no detectar hallazgos patológicos, aunque puede haber un aumento de densidad focal. Se puede presentar como una imagen nodular indistinguible de un quiste excepto si está calcificado (Fig. 17.1), con márgenes circunscritos o parcialmente circunscritos, morfología ovalada o lobulada, con una densidad igual o inferior a la del tejido fibroglandular. Al involucionar presentan calcificaciones groseras típicas (en palomitas de maíz)<sup>4</sup>. Como el crecimiento es por expansión, puede observarse un halo de densidad grasa alrededor de la tumoración (margen de seguridad de Gross).

La Neumooncografía se utiliza de manera muy limitada desde la incorporación de la ecografía en el diagnóstico. Consiste en la introducción de aire en el tumor y la exploración de las imágenes mediante la mamografía. Los fibroadenomas suelen mostrar una doble pared que delimita todo el tumor<sup>1</sup>.

#### ► Ecografía:

La ecografía es la técnica de elección o más adecuada para el diagnóstico por imagen de los fibroadenomas, ya que permite identificar y caracterizar la lesión o lesiones: No sólo diferenciar entre lesión sólida o líquida, sino también entre nódulo sólido benigno o maligno<sup>5</sup>.

Es el método indicado como guía de la Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) y biopsias percutáneas, y también en el seguimiento de los fibroadenomas (control evolutivo de su tamaño y detección de nuevos nódulos, de reciente aparición).

Aunque su aspecto ecográfico es variable, característicamente [Tabla 17.1](#) se presenta como un nódulo hipocogénico, de ecoestructura por lo general homogénea [Fig. 17.2](#), con márgenes circunscritos, de morfología ovalada o lobulada [2-3 grandes lobulaciones, de bordes lisos y curvos y superiores a los 2 mm de tamaño (a diferencia de las microlobulaciones múltiples y pequeñas que constituyen un signo de sospecha)]. Con el diámetro mayor paralelo a la superficie cutánea y presenta una correcta transmisión sónica.

En ocasiones puede observarse una pseudocápsula: Una fina línea hiperecogénica rodeando el nódulo, que corresponde a tejido fibroglandular comprimido por la lesión. En caso de observarse vascularización, ésta será periférica e interlobular. [Fig. 17.3](#)

Hallazgos “atípicos” serían: Márgenes imprecisos, microlobulados, morfología irregular y atenuación posterior.

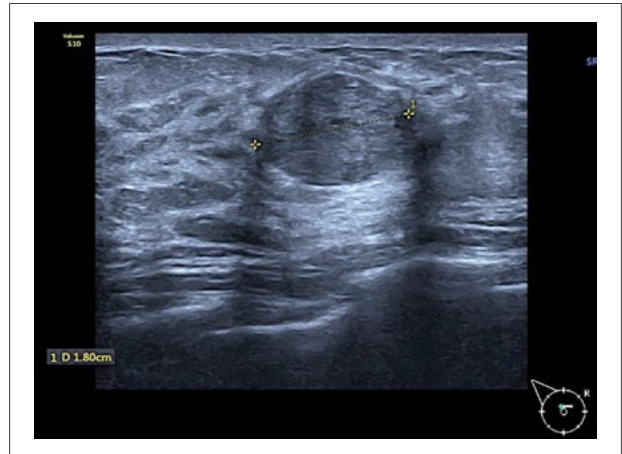


Figura 17.2. Imagen ecografía de fibroadenoma.

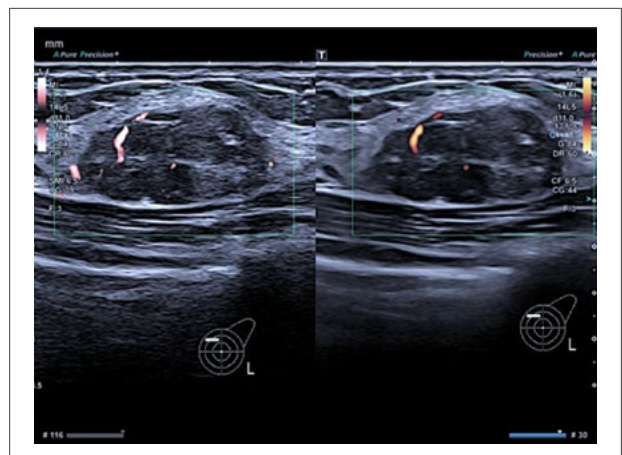


Figura 17.3. Vascularización interlobular de un fibroadenoma.

- Hipocogénicos
- Ecoestructura homogénea
- Márgenes circunscritos
- Morfología ovalada, lobulada
- Orientación paralela a la piel
- Correcta transmisión sónica
- Pseudocápsula
- Vascularización periférica, interlobular

Tabla 17.1. Características ecográficas de los fibroadenomas.

### ► Resonancia Magnética (RM):

La RM mamaria no se utiliza de forma habitual para el diagnóstico de los fibroadenomas, pero éstos pueden ser un hallazgo casual en el estudio de extensión de una lesión maligna o en el cribado de una paciente de alto riesgo.

Generalmente los fibroadenomas presentan una morfología ovalada, lobulada (2-3 lobulaciones) o redondeada y tienen márgenes circunscritos o bien definidos, similares a las características ya descritas en la mamografía y ecografía. **Fig. 17.4**

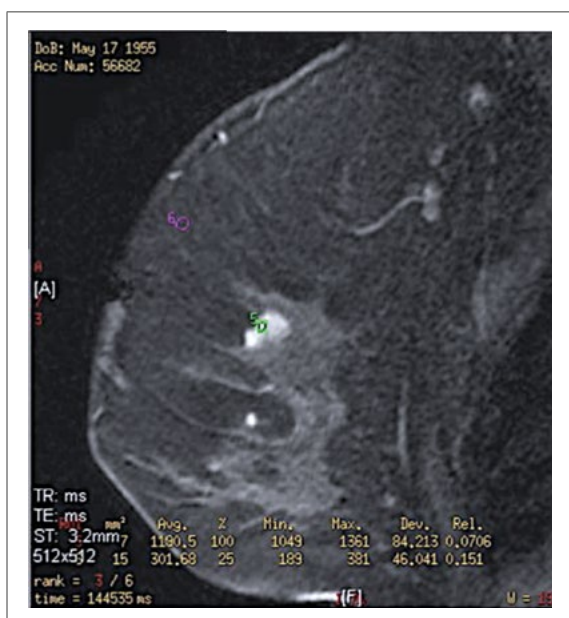


Figura 17.4. Imagen por resonancia magnética de fibroadenoma.

Sin embargo, algunos carcinomas pueden presentar estas características, y deberá valorarse asimismo el patrón interno de captación y las características cinéticas de captación del contraste. El análisis de los márgenes en RM depende de la resolución espacial, que es muy inferior a la de la mamografía. Por ello, algunos carcinomas de pequeño tamaño pueden verse aparentemente circunscritos en RM incluso en estudios con alta resolución. La valoración de morfología y márgenes debe hacerse en la primera imagen postcontraste para evitar el lavado o realce progresivo del tejido circundante<sup>6</sup>.

El patrón interno de captación de contraste puede ser:

- **Homogéneo:** Captación confluyente y uniforme en toda la lesión. Es sugestivo de lesión benigna. Sin embargo, la resolución espacial puede limitar la evaluación de lesiones de pequeño tamaño, y por ello algunos carcinomas pequeños pueden presentar este tipo de captación. La captación heterogénea es más característica de lesión maligna, especialmente si es en anillo.
- **Septos internos no captantes o hipocaptantes,** son sugestivos de fibroadenoma, si el resto de características morfológicas y cinéticas son también benignas. Pero no son patognómicos de benignidad, ya que se han descrito lesiones malignas con este patrón.
- **No captación:** Nódulos no captantes con morfología benigna son casi siempre benignos.

### ► Citología:

La obtención de células para el análisis citológico de los fibroadenomas se realiza mediante punción dirigida con aguja fina. La punción dirigida puede realizarse clínicamente, en los casos de tumoración palpable, o bien ayudada con la ecografía o estereotaxia. Es aconsejable el uso de ultrasonidos incluso en los tumores palpables puesto que mejora la eficacia de la técnica<sup>7</sup>.

Para que un diagnóstico citológico sea válido debe contener material suficiente para el diagnóstico. Las células obtenidas podrán ser fibroblastos y/o células glandulares; en caso contrario deberá considerarse que la prueba no es válida. Aparecen células ductales agrupadas y bien ordenadas de tamaño semejante entre ellas, con núcleos ovoides regulares y citoplasma escaso. También aparecen núcleos desnudos (células bipolares). El fondo es limpio o serofibrinoso<sup>8</sup>.

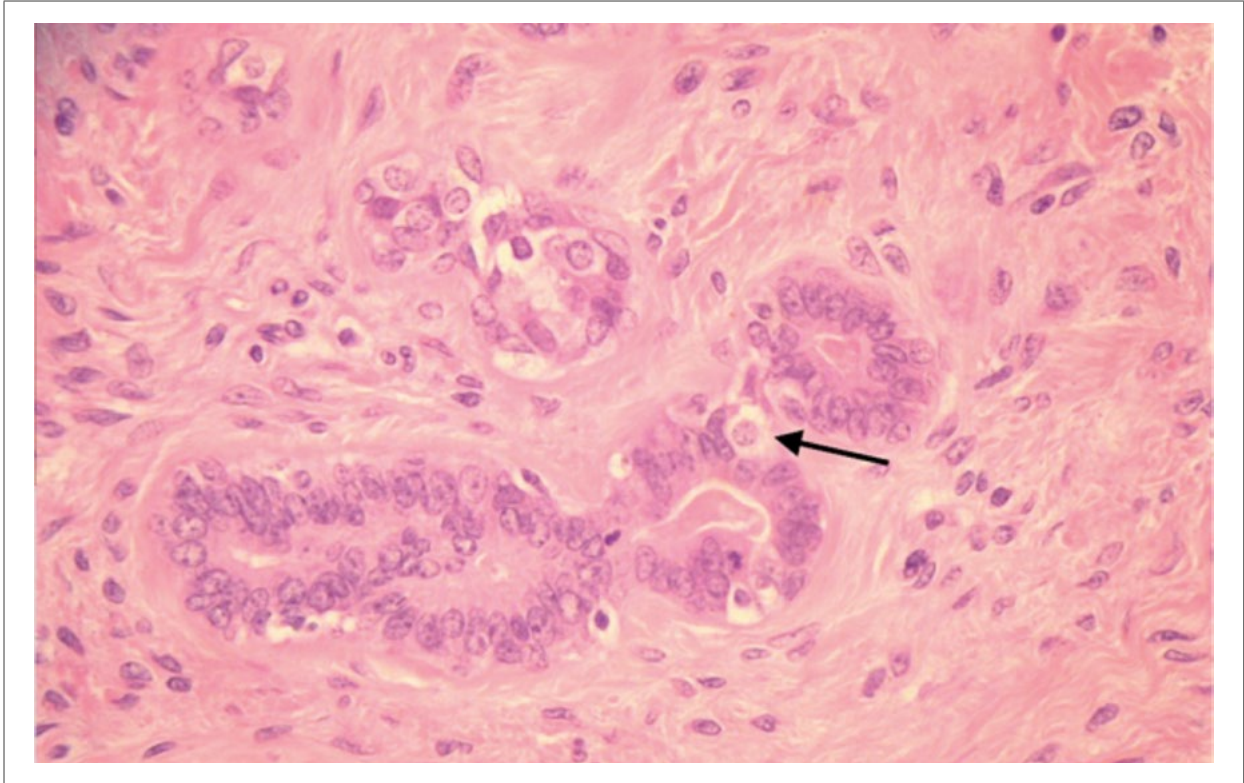


Figura 17.5. Corte histológico de fibroadenoma. Se aprecia el estroma, células mioepiteliales (flecha) y células epiteliales.

► **Biopsia:**

El análisis histológico de los fibroadenomas es el método diagnóstico definitivo, y se realizará siempre que existan dudas diagnósticas o la PAAF no sea concluyente. Se puede realizar mediante técnica quirúrgica cerrada o abierta. Para la primera se utilizan dispositivos mecánicos con aguja gruesa que extrae fragmentos del tumor que se procesan para el análisis. En la biopsia abierta se suele extraer la totalidad del tumor y es por lo tanto una técnica de diagnóstico y de tratamiento.

Macroscópicamente se muestran como nódulos blanco-nacarados, homogéneos. Tampoco es infrecuente que sean polilobulados. En ocasiones pueden estar calcificados en su interior; otras veces pueden presentar zonas hialinas, quísticas o mixoides.

Microscópicamente se observa una tumoración bien delimitada con abundante tejido conectivo y proliferación del epitelio canalicular, en medio de los haces conjuntivos y con forma elongada.

Fig. 17.5

► **Estudio molecular:**

Hay pocos estudios realizados respecto a las alteraciones génicas de los fibroadenomas. En cualquier caso, todos observan que estos tumores se asemejan al tejido mamario normal en la expresión génica.

Algunos se han utilizado para diferenciar los fibroadenomas de los tumores phyllodes, como el análisis de la pérdida de heterocigosidad, que no se pierde en los primeros y sí en los segundos<sup>9</sup>. Un reciente estudio demuestra que los genes relacionados con la proliferación celular, así como el Ki67, no están alterados ni en los fibroadenomas ni en el tejido normal mamario<sup>10</sup>.

#### 4 Tipos de Fibroadenomas:

- **Fibroadenoma:** Puede presentarse en todas las edades pero es más frecuente su aparición antes de los 30 años. No sobrepasa los 3-4 cm.
- **Fibroadenoma juvenil:** Aparece en adolescentes. Puede tener crecimiento más rápido y presenta una histología de hiperplasia florida.
- **Fibroadenoma gigante:** Aparece generalmente en edades jóvenes. Tiene un tamaño superior a los 5 cm. La histología es igual a los fibroadenomas convencionales.

#### 5 Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico diferencial deberá establecerse con:

- Adenoma.
- Fibroadenolipoma.
- Tumor phyllodes.
- Carcinoma circunscrito.

Las características por imagen de estas entidades ayudaran a establecer el diagnóstico diferencial<sup>11</sup>, pero en algunos casos será necesario recurrir a la biopsia percutánea para establecer el diagnóstico definitivo.

#### 6 Manejo:

Los fibroadenomas no requieren ser extirpados, salvo que provoquen ansiedad, dolor o alteración de la estética. En general solo requiere un control cada 6 meses en los dos primeros años tras su descubrimiento y con la intención de detectar un incremento significativo de tamaño. En los casos en los que las pruebas diagnósticas convencionales no sean totalmente concluyentes, se podrá optar por la biopsia, generalmente por punción con aguja gruesa (BAG), que podrá discernir si se trata realmente de un fibroadenoma. En ocasiones puede realizarse una biopsia asistida por vacío (BAV) que incluso puede llegar a ser terapéutica si se extirpa en su totalidad.

Los motivos de biopsia serán:

- Pruebas de imagen mostrando alguna anomalía.
- Citología con signos de actividad celular.
- Discordancia entre la aparición del fibroadenoma y la edad de la paciente.
- Crecimiento progresivo.

Cuando son extirpados por los motivos antes expuestos y tras una biopsia de confirmación de fibroadenoma, se puede optar por una incisión directa de piel (sobre la vertical del fibroadenoma), o bien una incisión indirecta (a nivel periareolar, submama-ria o axilar).

Recientemente se han publicado resultados muy buenos para la destrucción de fibroadenomas mediante la técnica de HIFU (high-intensity focused ultrasound).

La técnica quirúrgica consiste en el acceso al tumor mediante disección roma, apertura de la pseudo-cápsula y posterior enucleación tumoral. Al tener un crecimiento expansivo no requiere la sutura del parénquima<sup>12,13</sup>.

#### 7 Malignización de los fibroadenomas:

El riesgo de malignización de un fibroadenoma es extraordinariamente bajo, semejante o incluso menor al del tejido mamario normal. El porcentaje de casos de fibroadenoma con neoplasia oscila entre 0.002% y 0.125%. En los casos en los que aparece una neoplasia, ésta es en un 50% de tipo lobulillar<sup>14</sup>.



### ☞ Take-Home messages: ideas a retener.

- Los fibroadenomas son los tumores benignos más frecuentes.
- El diagnóstico se realiza a través de la anamnesis, exploración y pruebas de imagen.
- La ecografía es la técnica de elección para el diagnóstico por imagen de los fibroadenomas.
- En los casos dudosos será necesario realizar biopsia percutánea para establecer el diagnóstico.
- En la gran mayoría de los casos no será necesaria la cirugía. Los controles por imagen son suficientes.

### ☒ Bibliografía:

- [1] Fernandez-Cid A. Mastología 2ª Edición. Ed Masson 2000.
- [2] Bland KI, Copeland III EM. La Mama. Ed. Medica Panamericana 1991.
- [3] Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the Breast, 3ª ed. Vol.1. Lippincott Williams & Wilkins; 2004
- [4] D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS breast imaging atlas 5th edition. Reston: American College of Radiology (ACR); 2013.
- [5] Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. Radiology 1989;172(3):671-5.
- [6] Hochman MG, Orel SG, Powell CM et al. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. Radiology 1997; 204(1):123-9.
- [7] Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up. Radiology 2003;229(1):233-8.
- [8] Fernandez-Cid A, Lopez Marín L. Citopatología Ginecológica y Mamaria 2ª ed. Barcelona: Ed. Masson-Salvat;1993. ISBN 84-458-0045-0.
- [9] Wang ZC, Buraimoh A, Iglehart JD, et al. Genome-wide analysis for loss of heterozygosity in primary and recurrent phyllodes tumor and fibroadenoma of breast using single nucleotide polymorphism arrays. Breast Cancer Res Treat. 2006;97(3):301-9.
- [10] Vidal M, Peg V, Galván P et al. Gene expression-based classifications of fibroadenomas and phyllodes tumours of the breast. Mol Oncol 2015; 9 (6):1081-90.
- [11] Stoffel E, Becker AS, Wurnig MC et al. Distinction between phyllodes tumor and fibroadenoma in breast ultrasound using deep learning image analysis. Eur J Radiol Open. 2018;5:165-70.
- [12] Hubbard JL, Cagle K, Davis JW, et al. Criteria for excision of suspected fibroadenomas of the breast. Am J Surg 2015;209(2):297-301.
- [13] Kovatcheva R, Guglielmina JN, Abehsera M, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma-a multicenter experience. J Ther Ultrasound 2015;3(1):18.
- [14] Wu YT, Chen ST, Chen CJ et al. Breast cancer arising within fibroadenoma: collective analysis of case reports in the literature and hints on treatment policy. World J Surg Oncol 2014;12:335.

## ► Capítulo 18

# Secreciones mamarias.

Carmen Ara Pérez, Laia Bernet Vegué,  
Basilio Dueñas Rodríguez.

La gran mayoría de alteraciones intraductales tienen un exponente común: La presencia de un **derrame o secreción** a través del pezón.

### 1. Derrames mamarios.

Definimos como derrame mamario la aparición por el pezón o por la areola de algún tipo de sustancia, fisiológica o patológica.

Durante la gestación y la lactancia la secreción láctea es un proceso fisiológico. Fuera de estos períodos, la secreción de leche no fisiológica se denomina “**galactorrea**”. Hay situaciones patológicas que presentan secreciones no lácteas a las que denominamos genéricamente “**telorreas**”. Cada secreción en particular y dependiendo de sus características, tendrá una denominación diferente, así hablaremos de un “**derrame purulento**” ante procesos infecciosos y de “**telorragia**” cuando la secreción sea hemática.

#### > Aspectos generales.

Entre el 0,5 y el 2% de las mujeres presentan secreción por el pezón que, en el 95% de ellas aproximadamente, corresponden a causas benignas<sup>1</sup>.

Puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría de los casos se dan entre los 25-50 años. Por encima y por debajo de esta edad la incidencia es mucho menor.

#### > Clasificación.

Se pueden clasificar según:

##### ► Lateralidad.

Los derrames pueden ser unilaterales (secreción por una sola mama), o bilaterales (por ambas mamas simultáneamente).

##### ► Aparición.

Los derrames pueden ser espontáneos o provocados. Los derrames espontáneos son más frecuentes que los provocados, y generalmente corresponden a trastornos funcionales o fisiológicos.

##### ► Orificalidad.

Por un solo orificio se trata de un derrame uniorifical, cuando aparece por más de un orificio es un derrame pluriorifical<sup>2</sup>. Generalmente los derrames pluriorificiales suelen ser de tipo funcional, mientras que los uniorificiales suelen corresponder a procesos tumorales.

##### ► Localización.

Pueden producirse a través del pezón o a través de la areola.

##### ► Aspecto.

Por el aspecto macroscópico podemos diferenciar distintos tipos, derrames lechosos, serosos, hemáticos, serohemáticos, purulentos, pastosos, cremosos, etc. El aspecto macroscópico es importante ya que puede orientar en el diagnóstico etiológico.

##### ► Etiología.

Los clasificamos en tres grupos según sean debidos a procesos funcionales, inflamatorios o tumorales. Los procesos funcionales están representados por las galactorreas (hiperprolactinemia, fármacos, estrés, etc.) y por procesos cuyo origen está en desequilibrios estrógeno-progesterona. Los procesos inflamatorios incluyen las galactoforitis. Los procesos tumorales benignos que suelen asociarse a telorrea son los papilomas (únicos o múltiples) y los adenomas de pezón. Los carcinomas (*in situ* o infiltrantes) pueden producir telorragia, que es el síntoma inicial en el 5-8% de estas neoplasias<sup>3</sup>.

► **Diagnóstico.**

Para llegar al diagnóstico etiológico de un derrame mamario es fundamental seguir los siguientes pasos:

► **Anamnesis.**

Constatar, además de los antecedentes familiares y personales generales, la edad, características del ciclo, paridad, traumatismos mamarios, toma de fármacos y hormonas, etc. El motivo de consulta es importante, y debe preguntarse si es por revisión, dolor mamario, nódulo, o que la paciente ya nos refiera que tiene secreción a través del pezón.

► **Exploración física.**

Hay que constatar las características del derrame, si es unilateral o bilateral, si es uniorifical o pluriorifical, su color, transparencia y consistencia.

► **Estudio citológico.**

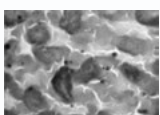
La citología por impronta para descartar la presencia de un carcinoma a partir de un derrame por el pezón fue empleada por Papanicolaou<sup>4</sup>.

A pesar de que la técnica tiene buena especificidad para el diagnóstico de malignidad, su sensibilidad es escasa (<50%)<sup>5</sup>. A pesar de ello tomar la muestra del derrame para estudio citológico es una maniobra muy simple que puede ayudar al diagnóstico.

Tomaremos la muestra directamente del derrame con un portaobjetos mientras realizamos expresión del pezón. Si el derrame es de características purulentas, además, tomaremos muestra para cultivo. La mayoría de frotis procedentes de secreción espontánea por el pezón son hipocelulares o acelulares. La célula más comúnmente observada son histiocitos de citoplasma finamente vacuolado y pequeño núcleo excéntrico. Puede también observarse metaplasia apocrina, células inflamatorias, células escamosas y/o escamas anucleadas. Debido a la escasa sensibilidad del test, un frotis “negativo” no excluye malignidad. La presencia de células ductales, incluso sin atipia, debe ser informada y, si se disponen en grupos papilares o moruliformes, el frotis debe ser diagnosticado como atípico o sospechoso. Existen cuadros citológicos característicos de las diferentes patologías asociadas a derrames mamarios [Tabla 18.1](#).

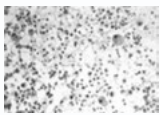
► **Radiología.**

La mamografía aporta poco y en muchos casos es negativa<sup>6</sup>. Aun así, la realizaremos (según edad) para descartar, además, cualquier otra patología concomitante. La galactografía es la técnica de elección en los derrames unilaterales y uniorificiales, a pesar de no tener una imagen patognomónica.



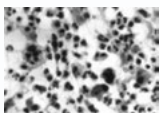
► **Ectasia Ductal:**

Sustancia de fondo espesa de carácter albuminoso-lipídico con células espumosas y escasas células ductales pequeñas.



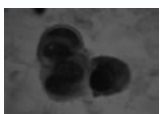
► **Comedomastitis:**

Extensión con fondo sucio y abundantes leucocitos polimorfinucleares neutrófilos.



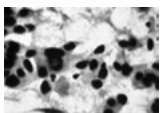
► **Galactoforitis:**

Celularidad inflamatoria, predominantemente leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y aisladas células espumosas.



► **Procesos papilares:**

Fondo serohemático, grupos de células ductales en disposición morular típica.



► **Carcinomas:**

Células epiteliales con núcleos hipercromáticos con variación en el tamaño y la forma y presencia de mitosis atípicas. Citoplasmas de contornos imprecisos y finamente granulares.

Tabla 18.1. Cuadros citológicos característicos.

► **Ultrasonografía.**

Poco útil en los derrames mamarios. No obstante, puede identificar papilomas, ectasias ductales e incluso lesiones malignas intraductales, si éstas se encuentran cercanas al pezón<sup>7</sup>.

► **Ductoscopia.**

Técnica de elección en los derrames uniorificiales, en especial en el diagnóstico y tratamiento de los procesos papilares.

► **Resonancia Magnética hipofisaria.**

En caso de galactorreas, con prolactina elevada, para descartar un adenoma hipofisario.

► **Cultivo.**

Se debe realizar en los casos de derrames purulentos.

► **Estudio histológico.**

En el caso de extirpación quirúrgica del conducto secretor, establecerá el diagnóstico definitivo.

## 2. Procesos patológicos específicos.

### 2.1. Papiloma intracanalicular.

Los papilomas se caracterizan por ser lesiones benignas que se originan en los conductos galactóforos principales. Pueden ser únicos (papiloma intracanalicular solitario o único) o múltiples (papiloma intracanalicular múltiple)<sup>8</sup>. El papiloma único es más frecuente que el múltiple. Se presentan en mujeres a cualquier edad, con una media de 45 años.

Hay que diferenciar los papilomas, únicos o múltiples, de la “**papilomatosis múltiple**” que afecta varios conductos de calibre variable, predominantemente distales. Se presenta en mujeres más jóvenes. A veces cursa con derrame a través del pezón, en otros casos se detectan alteraciones radiológicas de difícil interpretación y a veces pueden encontrarse microcalcificaciones. En ocasiones son un hallazgo casual, en una cirugía realizada por otro motivo. La papilomatosis múltiple lleva asociado un aumento del riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama<sup>9</sup>.

> **Clínica.**

El síntoma principal es la **telorrea**, que puede ser serosa, serohemática o hemorrágica<sup>10</sup>, unilateral y uniorificial.

> **Estudio citológico.**

Cuadro típico citológico del papiloma intracanalicular: fondo hemorrágico o serohemático con elementos celulares de origen ductal, en disposición morular, con núcleos grandes y con la cromatina en forma granular y células espumosas con inclusiones de hemosiderina. La presencia de células espumosas, con hemosiderina en su interior, sin la presencia de células ductales, no es suficiente para el diagnóstico de proceso papilar, pero constituye un signo indirecto que obliga a estudiar más el caso.

> **Estudio radiológico.**

Generalmente, no son visibles en la mamografía convencional.

La galactografía es la técnica radiológica de elección para el diagnóstico. Se observa un defecto de llenado; este defecto de repleción puede ser único o múltiple. Es patognomónico el stop cóncavo a manera de “**pata de cangrejo**” **Fig. 18.1**. Cuando aparecen defectos alargados, múltiples e irregulares sugieren la presencia de una papilomatosis múltiple.

En presencia de un papiloma, las alteraciones son intrínsecas al conducto, en ningún caso tiene que haber roturas, distorsiones ni infiltraciones, que podrían corresponder a lesiones malignas<sup>1</sup>.



Figura 18.1. Galactografía: Stop en “pata de cangrejo”.

### > Estudio ecográfico.

La principal dificultad, para el estudio ecográfico de los papilomas, es su tamaño. Puede ayudar a identificarlos el que se encuentren cerca del pezón.

El aspecto ecográfico es de pequeños nódulos sólidos, hipoeoicos, dentro de un conducto galactóforo dilatado, generalmente es una lesión bien definida y habitualmente lobulada (Fig. 18.2). Otras veces son pequeños nodulillos sólidos de ecoestructura similar al parénquima, con la aplicación del doppler se observa el vaso del pedículo fibrovascular.

### > Ductoscopia.

La ductoscopia es una técnica endoscópica que permite la visualización directa del conducto. Permite el diagnóstico diferencial de patologías intraductales. Proporciona la posibilidad de realizar citología directa de lesiones (Fig. 18.3), lavados ductales<sup>11</sup>, biopsias y microcirugía endoscópica. La técnica se realiza con aparataje específico (ductoscopios (Fig. 18.4)) de manera ambulatoria y con anestesia local.

La ductoscopia es el mejor método para el estudio de los procesos papilares, permite su diagnóstico y en muchos casos su tratamiento<sup>12</sup>.

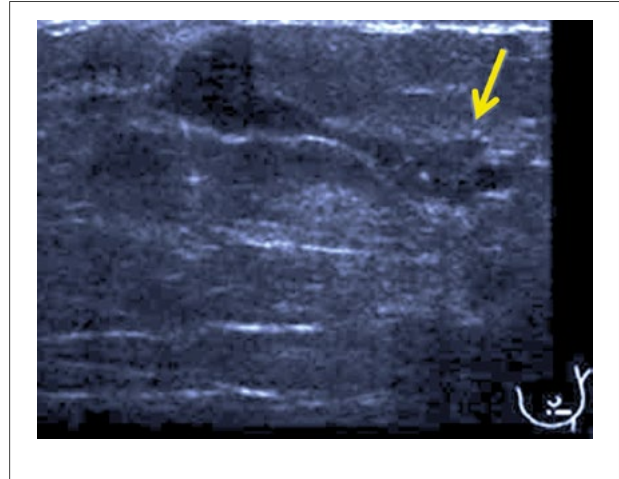


Figura 18.2. Ecografía de papiloma intraductal.

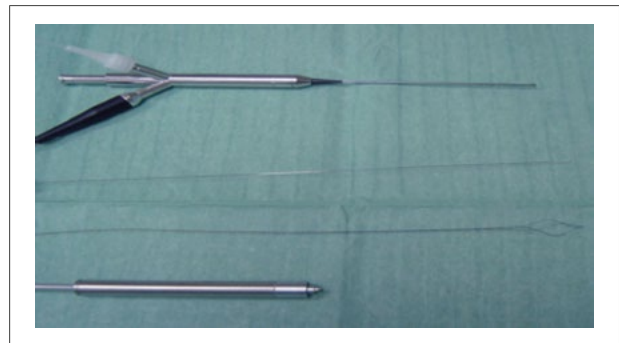


Figura 18.3. Ductoscopio quirúrgico y elementos diagnósticos.



Figura 18.4. Toma de muestra citológica.

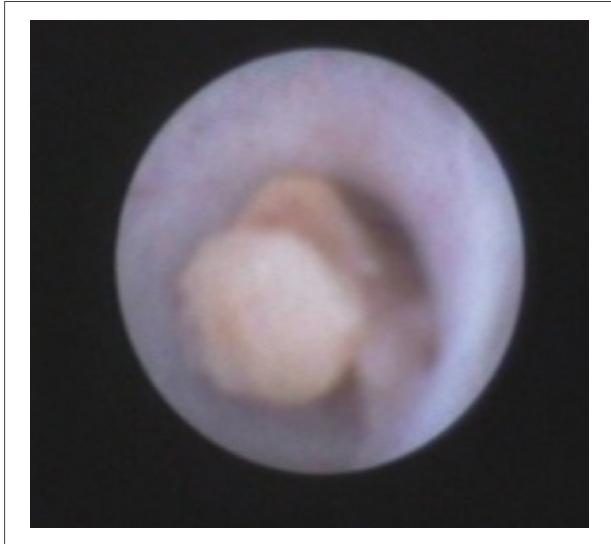


Figura 18.5. Papiloma. Pedículo fibrovascular.

Por ductoscopia, los papilomas se ven como masas arborescentes, polilobuladas, que ocupan parcial o totalmente el conducto, de color amarillento o rojizo, pueden presentar sangrado y en ocasiones se puede visualizar el pedículo fibrovascular que los une a la pared del conducto **Fig. 18.5**.

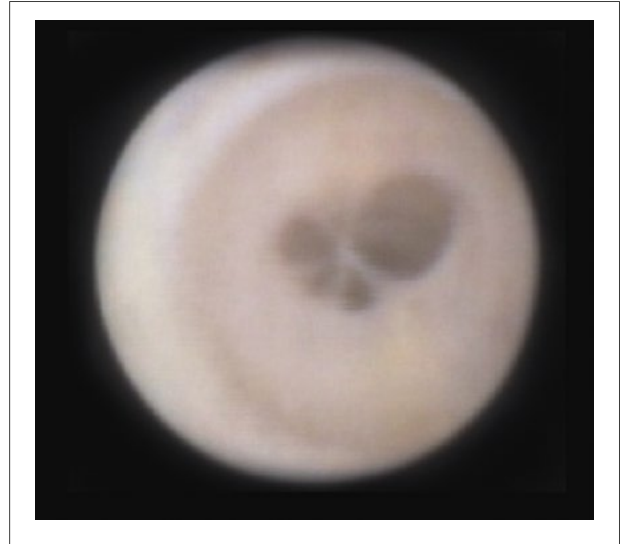


Figura 18.6. Adherencia intraductal.

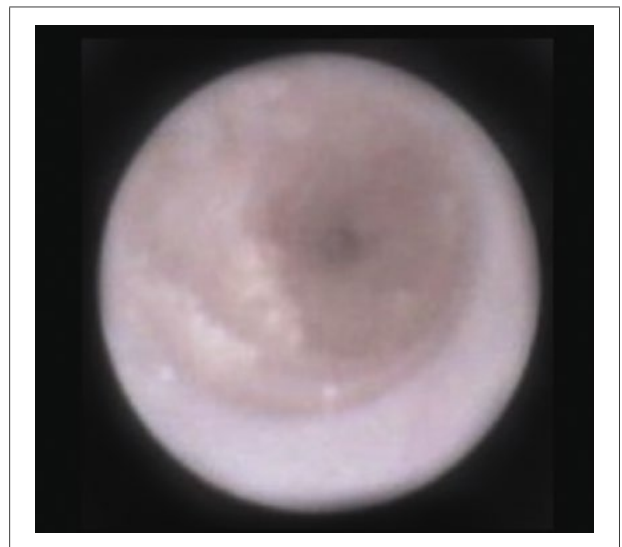


Figura 18.7. Microcalcificaciones intraductales. Histología de carcinoma *in situ*.

Algunas veces, ante una galactografía que presenta un defecto de llenado, con un diagnóstico compatible con proceso papilar, al realizar la ductoscopia observamos un cuadro adherencial que ocluye, parcial o totalmente, el conducto **Fig. 18.6**. Estas adherencias corresponden a procesos inflamatorios antiguos o residuales.

La visualización directa nos permite, además, poder establecer un diagnóstico diferencial, con lesiones, sospechosas o neoplásicas, que en ocasiones presentan secreción por el pezón<sup>13</sup> **Fig. 18.7**.

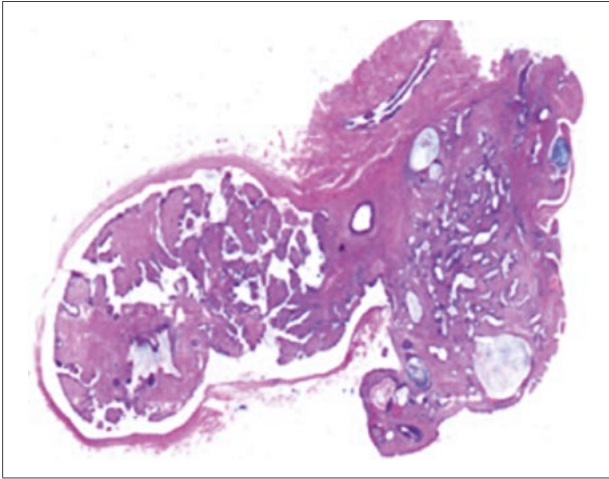


Figura 18.8. Pápiloma intraductal. Lesión constituida por papilas con eje conectivo vascular.

#### > Estudio histológico.

El papiloma consiste en una lesión proliferativa de arquitectura arborescente con un eje conectivo vascular, más o menos denso, recubierto de células epiteliales y mioepiteliales (Fig. 18.8). Pueden presentar focos de metaplasia apocrina, escamosa, mucinosa o sebácea. Puede aparecer incremento del número de capas celulares (hiperplasia epitelial no atípica).

A veces puede existir necrosis hemorrágica (por torsión del pedículo o traumatismo), que puede producir alteraciones arquitecturales y citológicas, debidas a la isquemia, que pueden simular un cáncer. También la fibrosis y la hialinización del estroma, “**papiloma esclerosante**”, producen distorsión y secuestro de una parte del epitelio proliferado, simulando infiltración del mismo.

El riesgo de malignización es similar al del epitelio normal.

Pueden existir dificultades para diferenciar un papiloma de una “**papilomatosis múltiple**”, esta última se presenta con áreas de proliferación epitelial monótona equivalente a lo que puede verse en la hiperplasia intraductal atípica o en el carcinoma intraductal de bajo grado. En muchos casos coexiste papilomatosis con atipias y cáncer papilar intraductal o invasivo, lo que hace considerar a la papilomatosis múltiple como una lesión con riesgo de malignización. En casos de exéresis incompletas, la recidiva puede ser de carcinoma papilar infiltrante.

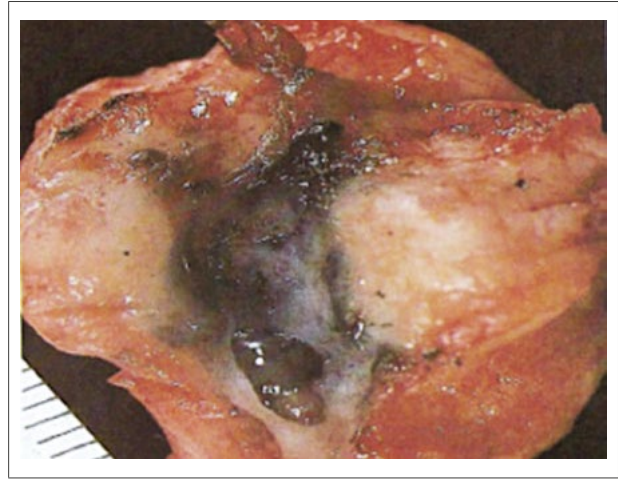


Figura 18.9. Pápiloma intracanalicular marcado con azul de metileno.

No se aconseja el estudio peroperatorio de las lesiones papilares, ya que son frágiles y friables y la congelación puede interferir y distorsionar los detalles estructurales que son de gran valor en el diagnóstico diferencial.

#### > Tratamiento.

El tratamiento es quirúrgico, la conducta ha de ser conservadora, al menos en una primera intención quirúrgica. Dependiendo de la edad de la paciente y de su deseo de lactancia, optaremos por dos tipos de cirugía:

##### ▶ Galactoforectomía selectiva:

Extirpación únicamente del conducto secretante (Fig. 18.9). Se ha de canalizar y localizar el conducto secretante mediante un dilatador palpebral, instilación de azul de metileno o mediante ducoscopia, se procede a la disección y escisión del conducto que contiene el papiloma.

##### ▶ Galactoforectomía en bloque:

Sección y extirpación de todos los conductos. Mediante incisión periareolar se llega a la base del pezón se seccionan todos los conductos y posteriormente se realiza una cuña retroareolar que incluye la extirpación de todos los conductos, la profundidad de la cuña la marcará el punto donde se encuentre el proceso papilar, diseñándolo a partir de las pruebas de imagen.

##### ▶ En los casos de papilomatosis múltiple la exéresis debe ser mucho más amplia.

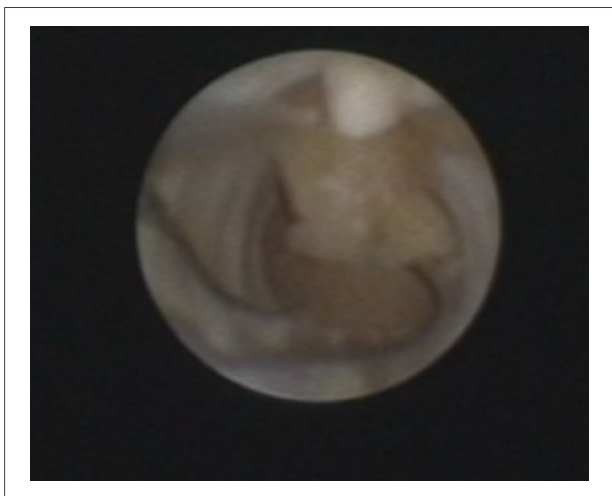


Figura 18.10. Microcirugía ductoscópica.

La ductoscopia es de gran ayuda en el tratamiento de los procesos papilares. Poder realizar una biopsia previa a la cirugía, permite planificar el tipo de cirugía y evitar intervenciones reiteradas. La visualización directa y la colocación de un arpón permiten hacer cirugías mínimas, con cicatrices imperceptibles. En muchos casos de papilomas de pequeño tamaño y cercanos al pezón se puede realizar microcirugía endoscópica **Fig. 18.10**<sup>12</sup>.

## 2.2. Adenoma del pezón.

También conocida como papilomatosis subareolar, papilomatosis florida del pezón o adenomatosis erosiva. Es poco frecuente, se da entre los 40-50 años.

Por sus características clínicas y estructurales puede confundirse clínicamente con una enfermedad de Paget del pezón<sup>14</sup>. Su evolución es benigna y lenta.

### > Clínica.

Discreta induración subareolar, el pezón está agrandado, enrojecido y en la parte central puede apreciarse, en ocasiones, una zona erosiva superficial. De manera espontánea o por expresión durante la exploración, puede aparecer secreción sanguinolenta a través del pezón, en algunos casos pluriorifical. Puede presentarse con dolor, espontáneo o el tacto, poco intenso.

### > Diagnóstico.

#### ▶ Mamografía:

Nódulo radiodenso retroareolar, con asimetría contralateral.

#### ▶ Galactografía:

Imagen lacunar en la porción terminal del conducto galactóforo, y defectos de repleción por retención de secreciones.

En el estudio citológico del pezón, de la secreción o de la ulceración, se observa un fondo sucio, con detritus, pueden verse formacionesseudopapilares constituidas por células monomorfas bien ordenadas.

Por ecografía se ven nódulos sólidos hipocóicos, retroareolares.

El diagnóstico definitivo será histológico. La proliferación de células epiteliales que se origina en los conductos del pezón adoptan diversos patrones:

#### ▶ Patrón papilar:

Hiperplasia papilar florida del epitelio de revestimiento ductal, afecta a más de un conducto (papilomatosis florida)<sup>15</sup>.

#### ▶ Patrón adenósico:

La lesión es nodular y microscópicamente indistinguible de una adenosis esclerosante.

#### ▶ Patrón esclerosante:

Similar, histológicamente, a las alteraciones de una lesión ductal esclerosante de cualquier otra localización en la mama.

Debe establecerse el diagnóstico diferencial con el carcinoma de Paget, cáncer infiltrante<sup>14</sup> y otros procesos papilares.

### > Tratamiento.

El tratamiento del adenoma del pezón es quirúrgico, debiéndose realizar una sección amplia de la zona afectada, para evitar recidivas.



### 3. Procesos inflamatorios.

#### 3.1. Ectasia ductal.

La ectasia ductal galactofórica es una dilatación excesiva de los conductos galactóforos. Casi siempre presenta derrame por el pezón, espontáneo o provocado, uniorifical o pluriorifical y puede ser bilateral. Es una entidad clínica que puede pasar por distintas fases evolutivas. Ha recibido diferentes denominaciones, mastitis plasmocitaria, comedomastitis, mastitis obliterante y ectasia ductal galactofórica, término descrito por Haagensen, que es el más empleado hoy día<sup>16</sup>.

##### ► Fases de la enfermedad.

Fase oculta: Muy frecuente, debida a la descamación del epitelio proximal del pezón, que se acumula en la luz de los conductos y provoca su dilatación.

Fase clínica: Menos frecuente, se caracteriza por derrame espontáneo e intermitente seroso o gris verdoso. La secreción se acumula en los conductos y la dilatación de los mismos se extiende hacia la periferia de la glándula. Estas secreciones pueden obstruir el conducto, produciendo, en algunos casos su ruptura, con salida del contenido al parénquima mamario produciendo una reacción inflamatoria (mastitis plasmocitaria). La curación de esta ruptura produce fibrosis y en episodios repetidos produce invaginación del pezón. La sobreinfección es común. La edad media de presentación varía entre los 40-55 años.

##### ► Clínica.

Casi el 80% de las pacientes presentan secreción a través del pezón, gris-verdosa, en los casos complicados se ve retracción del pezón, induración areolar y otros signos inflamatorios localizados en la zona paraareolar.

##### ► Diagnóstico.

###### ► Citológico.

Fondo de carácter albuminoso y lipídico, puede haber algunos hematíes y leucocitos, y presencia de células espumosas y numerosos detritos. En fase complicada aparecen otros elementos como células plasmáticas, polimorfonucleares y células gigantes, que indican procesos inflamatorios agudos y crónicos.

La galactografía es de elección, observándose la dilatación de los conductos principales, en ocasiones se ven microcalcificaciones lanceoladas intraductales.

Por ecografía se observan los conductos como imágenes tubulares en dirección al pezón.

Por ductoscopia se ven conductos de calibre mayor, a veces grandes cavidades que acumulan secreción y detritos, a veces se visualizan microcalcificaciones de aspecto alargado.

##### ► Tratamiento.

El tratamiento será sintomático, cuando aparezcan complicaciones infecciosas y abscesos, debiéndose realizar desbridamiento quirúrgico extirpando todos los conductos dilatados, drenando el absceso y eliminando trayectos fistulosos si los hubiera.

#### 3.2. Galactoforitis.

Las galactoforitis pueden cursar con secreción purulenta a través del pezón. El diagnóstico debe ser clínico, por estudio citológico y cultivo. El tratamiento será con antibióticos, antiinflamatorios y en ocasiones quirúrgico.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La presencia de un derrame o secreción a través del pezón nos ha de hacer pensar en una patología intraductal, en especial si el derrame es uniorificial, espontáneo, seroso o hemático.
- Los papilomas intraductales son lesiones benignas cuyo síntoma principal es la secreción.
- La ductoscopia es el método diagnóstico de elección de los procesos papilares que cursan con secreción.
- Si no se dispone de ductoscopia, el método diagnóstico de elección es la galactografía.
- El tratamiento ha de ser quirúrgico, el estudio peroperatorio no debe realizarse, la congelación puede interferir y distorsionar los detalles estructurales que son de gran valor en el diagnóstico diferencial.

## ☒ Bibliografía:

- [1] Ambrogetti D, Berni D, Catarzi S, et al. The role of ductal galactography in the differential diagnosis of breast carcinoma. *Radiol Med* 1996;91(3):198-201.
- [2] Fernandez-Cid y col. Atlas de Patología Mamaria. Vol 3. Barcelona: Salvat;1986.
- [3] Ito Y, Tamaki Y, Nakano Y, et al. Non palpable breast cancer with nipple discharge: how it be treated? *Anticancer Res* 1997;17(1B):791-4.
- [4] Papanicolaou GN, Bader GM, Holmquist DG, et al. Cytologic evaluation of breast secretions. *Ann N Y Acad Sci* 1956;63(6):1409-21.
- [5] Groves AM, Carr M, Wadhera V, et al. An audit of cytology in the evaluation of nipple discharge. A retrospective study of 10 year's experience. *Breast* 1996;5:96-9.
- [6] Simmons R, Adamovich T, Brennan M, et al. Non surgical evaluation of pathologic nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2003;10(2):113-6.
- [7] Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg* 2003;196(3):354-64.
- [8] Haagensen CD, Stout APK, Phillips JS. The papillary neoplasms of the breast. I. Benign intraductal papilloma. *Ann Surg* 1951;131(1):18-36.
- [9] Lewis JT, Hartman LC, Vierkant RA et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30 (6):665-72.
- [10] Van Zee KJ, Ortega Pérez G, Minnard E, et al. Preoperative galactography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge. *Cancer* 1998;82(10):1874-80.
- [11] Lang JE, Kuerer HM. Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. *Cancer Control*. 2007;14(4):350-9.
- [12] Carabias P, Ara C, Cabero M, et al. Ductoscopia en procesos papilares. Revisión de 246 procedimientos. *Toko Gin Pract* 2009;68(6):182-5.
- [13] Louie LD, Crowe JP, Dawson AE, et al. Identification of breast cancer in patients with pathologic nipple discharge: does ductoscopy predict malignancy? *Am J Surg*. 2006;192(4):530-3.
- [14] Tavassoli FA. Pathology of the breast. Norwalk: Appleton and Lange; 1992.
- [15] Rosen PP, Caicco JA. Florid papillomatosis of the nipple. A study of 51 patients, including nine with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1986;10(2):87-101.
- [16] Haagensen CD. Diseases of the breast, 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders;1971.

## ► Capítulo 19

# Procesos Inflamatorios.

Ángel De la Orden de Frutos, María Cristina Prado Monzo,  
Gonzalo De Castro Parga.

Las enfermedades inflamatorias benignas de la mama representan un porcentaje importante de la patología mamaria, afectando preferentemente a mujeres en edad fértil, con una incidencia en las distintas series de aproximadamente un 30% en mujeres lactantes y aproximadamente un 10% fuera del periodo puerperal<sup>1</sup>. Aunque el término de mastitis es utilizado frecuentemente como sinónimo de infección, estrictamente hablando, la mastitis es un cuadro inflamatorio de la mama que puede, o no, acompañarse de infección.

Comprende procesos de muy variada etiología, curso clínico, tratamiento y pronóstico, desde procesos banales, a verdaderas urgencias médicas, y en ocasiones deberá realizarse el diagnóstico diferencial con el carcinoma inflamatorio de mama.

Existen clasificaciones diferentes dependiendo de su localización en la mama, su curso clínico, su relación o no con el embarazo y la lactancia, etc.

**Tabla 19.1**

1 Mastitis infecciosas:	► Simple:
	• Puerperal.
	• No puerperal.
2 Mastitis no infecciosas o inflamatorias:	► Complicada:
	• Absceso.
	• Fistulizante.
	► Otros: Quiste infectado, galactocele infectado, seromas infectados...
	► De etiología desconocida:
	• Patología primaria de la mama:
	- Ectasia ductal.
	- Galactoforitis crónica:
	• Mastitis periductal .
	• Absceso mamario subareolar.
• Fístula periareolar recidivante.	
- Mastitis granulomatosa.	
• Pseudotumor inflamatorio.	
► Postraumática: Necrosis grasa.	
► Secundarias a patología sistémica:	
• Mastopatía diabética.	
• Mastitis lúpica.	
• Amiloidosis.	
• Sarcoidosis.	
• Vasculitis: Granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, síndrome de Churg-Strauss...	
► Enfermedad de Mondor.	
► Postradioterapia: Mastitis rádica.	
► Secundarias a cuerpo extraño:	
• Mastitis oleogranulomatosa: Siliconomas y parafinomas.	
3 Patología maligna que simula procesos inflamatorios benignos:	► Carcinoma inflamatorio.
	► Carcinoma abscesificado.

Tabla 19.1. Clasificación de los procesos inflamatorios de la mama.

Nosotros basaremos nuestra clasificación principalmente en la etiología:

## 1. Mastitis infecciosas.

Tanto las mastitis infecciosas como las no infecciosas se presentan con síntomas sugestivos de una infección: Inflamación dolorosa generalmente localizada, con tumefacción, eritema y aumento de la temperatura local. En ocasiones se asocia a síntomas generales: Fiebre, mialgias, escalofríos y malestar general.

El manejo de la infección mamaria se basa en cuatro principios:

- Tratamiento antibiótico temprano, para evitar la formación de absceso.
- Referir al hospital si no hay respuesta a un tratamiento adecuado.
- Si se sospecha un absceso confirmarlo mediante ecografía. Realizar evacuación bajo control ecográfico y en casos complicados asistida por vacío. En caso necesario efectuar desbridamiento y/o colocación de un drenaje.
- Excluir un cáncer mediante Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) en lesiones inflamatorias que no se resuelven con el tratamiento adecuado en un tiempo prudencial (5-10 días).

### 1.1. Mastitis puerperal.

Es la forma más común de mastitis infecciosa, se presenta entre el 2 y 10% de las mujeres lactantes y la mayoría de los episodios ocurren en las primeras 6 semanas después del parto<sup>2</sup>.

Los principales factores predisponentes son la estasis de la leche y el trauma del pezón. Muchas veces en relación a una mala técnica de lactancia o a problemas del lactante como un frenillo lingual corto.

Está causada generalmente por *staphylococcus aureus*, siendo las formas resistentes a la metilina cada vez más frecuentes. Menos frecuentemente se han aislado *streptococcus pyogenes* (grupo A ó B), *escherichia coli*, *bacteroides*, *corynebacterium*, *staphylococcus coagulasa-negativa* (ej. *staphylococcus lugdunensis*)<sup>3</sup>.

Con frecuencia se presenta con dolor, inflamación y enrojecimiento de la mama. Inicialmente, se produce una congestión debido a un drenaje deficiente de la leche, probablemente relacionado con un

traumatismo en el pezón secundario a la succión e inflamación y obstrucción secundaria de uno o más conductos lácteos. Si los síntomas persisten más allá de las 12 a 24 horas, puede desarrollarse una mastitis infecciosa ya que la leche materna puede sobreinfectarse en el proceso de succión y acompañarse de fiebre y disminución de la secreción láctea. La afectación sistémica puede incluir mialgia, escalofríos, malestar y síntomas similares a los de la gripe<sup>4</sup>.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y la ecografía está indicada para descartar la presencia de un absceso subyacente.

Inicialmente el tratamiento es sintomático para aliviar el dolor e inflamación con antiinflamatorios no esteroideos, compresas frías y vaciado de la mama. Si los síntomas no mejoran en 24 horas desde el inicio o empeoran a pesar de la aplicación de las medidas conservadoras recomendadas, debe iniciarse tratamiento antibiótico que debe incluir actividad contra *staphylococcus aureus* con dicloxacilina o cefalexina. En pacientes alérgicas se puede usar clindamicina o eritromicina. En sospecha de *staphylococcus aureus* resistentes a la metilina se puede usar trimetropin – sulfametoxazol (evitarlo en lactantes de menos de 1 mes, prematuros o deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), ciprofloxacino o clindamicina. En infecciones severas (inestabilidad hemodinámica, progresión a pesar de antibióticos), se ingresara a la paciente para tratamiento con aminoglucósidos.

Deba valorarse el cultivo de la secreción láctea de inicio o a las 48 horas si no responde a los tratamientos realizados<sup>5</sup>. Siempre que sea posible debe intentarse continuar la lactancia durante el tratamiento.

Aunque actualmente los probióticos ofrecen una alternativa viable, a pesar de un número limitado de estudios disponibles parece que pueden ser efectivos como profilácticos y terapéuticos. En este último caso, han generado resultados similares o superiores a los antibióticos en ciertos pacientes. De hecho, algunas de las cepas probióticas probadas se han aislado en la leche materna<sup>6</sup>.

## 1.2. Mastitis infecciosas no puerperales.

Las mastitis infecciosas que aparecen fuera del período de lactancia suelen ser secundarias a lesiones previas, como hematomas, infecciones de las glándulas de Montgomery, lesiones cutáneas (heridas, quistes, forúnculos, eccema del pezón o areola, intertrigo...) y son más frecuentes en mujeres inmunodeprimidas o diabéticas. Son menos frecuentes y en ocasiones difíciles de diferenciar del carcinoma inflamatorio y de cuadros benignos inflamatorios, sobre todo cutáneos.

A la exploración la mama presenta un eritema localizado o difuso, edema, aumento de la sensibilidad y calor. Pueden palparse adenopatías axilares inespecíficas secundarias al proceso inflamatorio. Los síntomas sistémicos (fiebre, escalofríos) son infrecuentes.

El diagnóstico es clínico, basado en los síntomas y hallazgos en el examen físico.

Los hallazgos mamográficos [Fig. 19.1 A y B](#) y ecográficos pueden ser muy sutiles. La mamografía (en mayores de 35 años) y ecografía son útiles en caso de sospecha clínica de una colección subyacente (absceso), tumor maligno o si no hay mejoría en los signos y síntomas del tratamiento antibiótico.

El tratamiento consistirá en antiinflamatorios y antibióticos: Amoxicilina/clavulámico o cloxacilina o aminoglucósidos en caso de alergia a beta-lactámicos.

Si la paciente tiene afectación sistémica se tratará vía parenteral y una vez mejore, puede pasarse tratamiento a vía oral.

## 1.3. Mastitis neonatal.

También, aunque poco frecuentes, las mastitis infecciosas pueden ocurrir en las primeras semanas de vida, predisuestas por la hipertrofia mamaria fisiológica debida al estímulo de las hormonas maternas y las infecciones de piel o membranas mucosas que se extienden a la mama a través del pezón.

Clínicamente, se presentan con inflamación unilateral, calor y/o induración mamaria.

Están causadas principalmente por staphylococcus aureus y menos frecuentemente por gram-negativos, anaerobios y streptococcus grupo B. En algunos casos la ecografía puede confirmar o no la presencia de absceso. Si existe secreción por el pezón o absceso suele tomarse muestra para cultivo.

El tratamiento debería instaurarse parenteral, y hasta tener el resultado del cultivo puede iniciarse con cloxacilina. Si es necesario el drenaje debe realizarse con especial cuidado para prevenir posible hipoplasia mamaria posterior, siendo aconsejable la valoración conjunta con el neonatólogo.

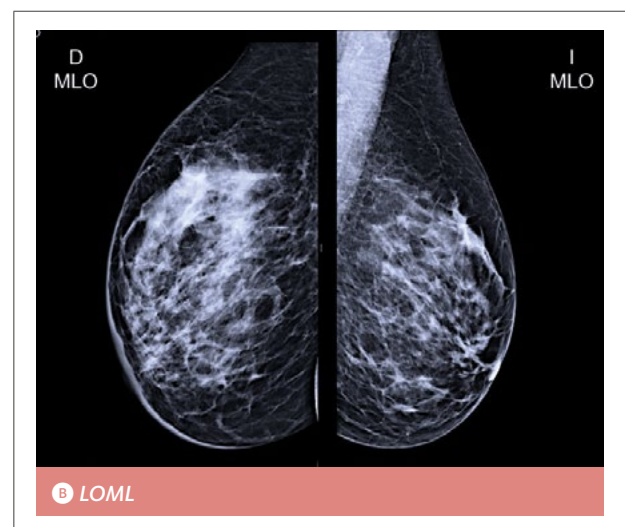
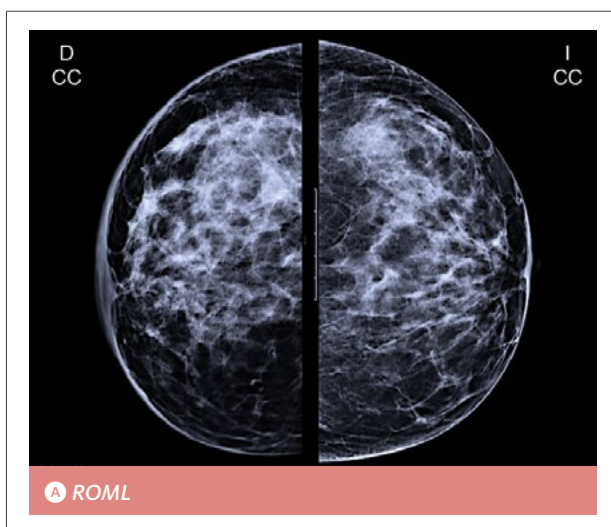


Figura 19.1. A Engrosamiento de la piel con aumento de densidad mamaria de aspecto trabeculado en MD, no presente en MI B.

#### 1.4. Mastitis tuberculosa.

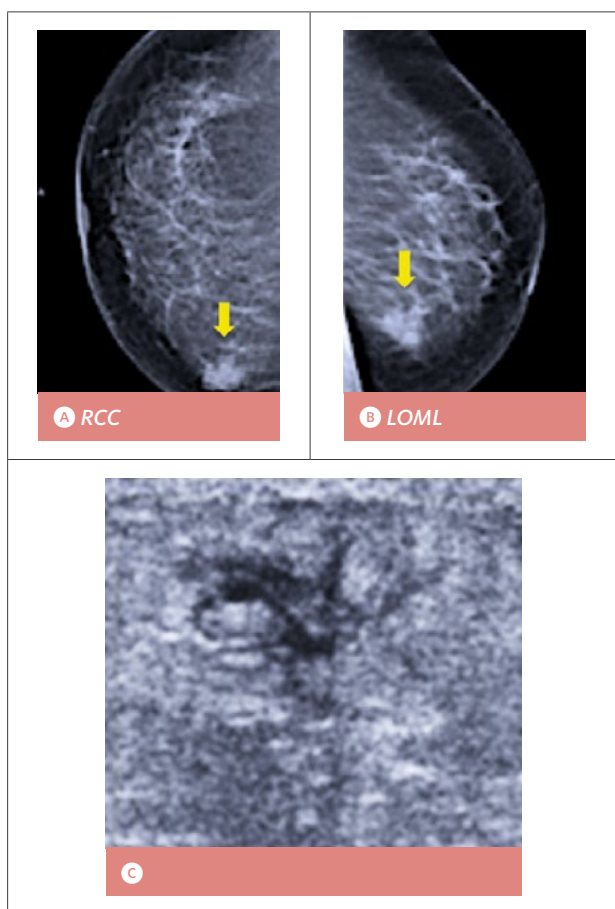
Es una entidad rara, que generalmente se presenta como un nódulo único mal delimitado.

También puede haber telorrea, engrosamiento de la piel, o secreción por mama o axila.

Clínica y radiológicamente pueden parecerse a un cáncer o absceso de mama.

La mamografía puede mostrar tractos densos que conectan con una masa mal definida a un área de piel engrosada y protuberante. La ecografía muestra una masa compleja predominantemente quística. **Fig. 19.2**

El diagnóstico se realiza mediante Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) / BAG / Biopsia Asistida por Vacío (BAV) con estudio anatomopatológico y cultivo con la identificación del bacilo. El tratamiento es con tuberculostáticos y la cirugía raramente necesaria.



**Figura 19.2.** **A** y **B** El estudio mamográfico muestra una asimetría focal en CII de MD. **C** En ecografía corresponde con un área ecogénica, mal definida, con tractos lineales hipoeoicos en su interior. Se realizó BAG guiada por ecografía con AP compatible con mastitis tuberculosa.

#### 1.5. Abscesos mamarios.

Son colecciones de pus localizados en el tejido mamario que se desarrollan cuando una mastitis no responde al tratamiento antibiótico o éste ha sido inadecuado.

Son más frecuentes en mujeres afroamericanas, obesas y fumadoras.

La mayoría están causados por el staphylococcus aureus y cada vez son más frecuentes las formas meticilínresistentes. Las pacientes con abscesos recurrentes, tienen mayor incidencia de flora mixta, anaerobios y proteus<sup>2</sup>.

El diagnóstico se hace mediante ecografía, visualizando una colección de pared gruesa con contenido hipoeoico en su interior, a veces heterogéneo.

**Fig. 19.3C** véase pág. 157

Según su presentación clínica, los abscesos los clasificaremos también en puerperales y no puerperales<sup>7</sup>:

##### ► Abscesos puerperales:

Generalmente tienen mejor evolución y responden bien al tratamiento. La lactancia debería continuarse y solo se debería suspender si los antibióticos necesarios están contraindicados o si hay que realizar un drenaje quirúrgico (cada vez menos frecuente).

##### ► Abscesos no puerperales:

Los más frecuentes. Mujeres diabéticas y fumadoras tienen más riesgo de recurrencias y tienden a estar asociados con tratamientos más largos<sup>5</sup>. Se pueden clasificar también en:

- Centrales (periareolares):

Más difíciles de tratar por su curso crónico. Las recurrencias se dan entre 25-45%, con formación de fistulas cutáneas en un tercio de ellas<sup>8</sup>. Aparecen en pacientes jóvenes, muchas de ellas fumadoras<sup>9</sup> y se cree que se forman como una complicación de una mastitis periductal, que al no eliminarse en la cirugía se producen recidivas. Los estudios microbiológicos, muchas veces muestran flora mixta, con mayor riesgo de anaerobios.

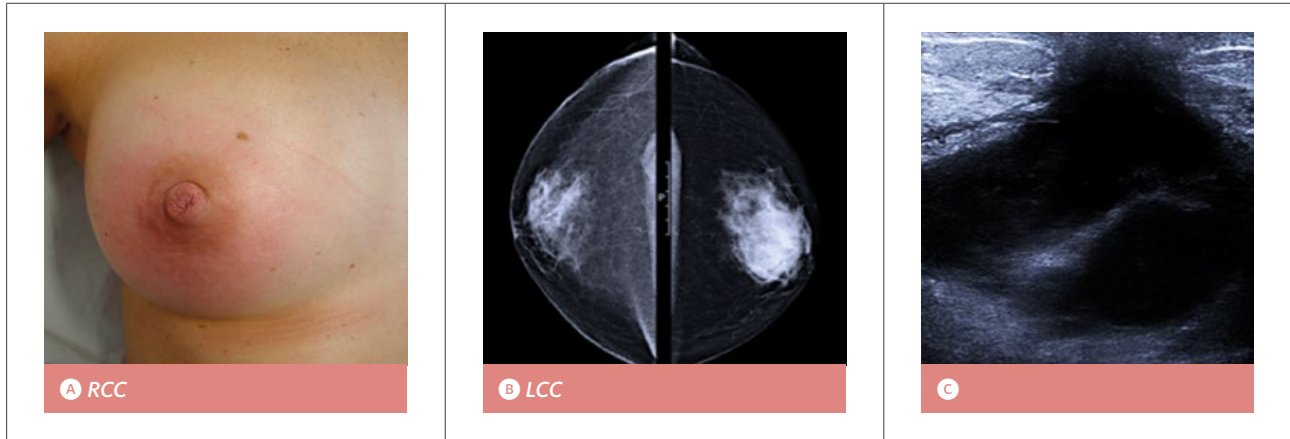


Figura 19.3. **A** Signos inflamatorios clínicos de un absceso. **B** Nódulo retroareolar de bordes bien definidos. **C** En estudio ecográfico corresponde a una colección de pared gruesa y tractos lineales en su interior.

- Periféricos:

Menos comunes que los anteriores y asociados a veces a otras enfermedades como diabetes, artritis reumatoide, tratamiento con esteroides, intervenciones recientes o radioterapia, aunque muchos no están asociados a cuadros médicos. Si se trata de infección severa, empíricamente se puede empezar con vancomicina y una vez que contemos con el resultado del cultivo, se adecuará al resultado del mismo. La aspiración y evacuación, preferentemente con guía ecográfica y aguja gruesa está indicada y se realizará hasta que se resuelva. En la mayoría de los casos con 2-3 aspiraciones es suficiente. Si no se resuelve, puede realizarse aspiración asistida por vacío o colocación de un drenaje percutáneo guiado por ecografía. En los casos en que haya compromiso de la piel suprayacente o no se resuelva con los drenajes está indicada la cirugía.

- ▶ **Seguimiento de los abscesos:**

**Abscesos puerperales:** Tienen en general buena evolución clínica, a no ser que haya una respuesta incompleta al tratamiento, debiéndose repetir la ecografía.

**Abscesos no puerperales:** Si hay una buena respuesta clínica, la repetición de la ecografía a los 14 días puede ser suficiente para confirmar la resolución completa de la colección, conjuntamente con el seguimiento clínico.

Debe hacerse un control a los 7-14 días de acabar los antibióticos, y controles posteriores según la respuesta. En mayores de 35-40 años está indicada la realización de una mamografía una vez resuelto el absceso. En los casos con mala respuesta clínica estará indicada la realización de mamografía y BAG bajo guía ecográfica.

- ▶ **Mastitis fistulizante:**

La fístula es la comunicación entre un ducto subareolar o colección y la piel, usualmente en la región periareolar. Puede ocurrir tras incisión y drenaje de abscesos o espontáneamente, al drenar una masa inflamatoria. Será necesario drenar los abscesos y el tratamiento definitivo es quirúrgico, extirpando la fístula con el conducto afectado hasta el pezón.

### 1.6. Otros: Quistes, seromas postoperatorios, galactocele infectado.

Clínicamente se manifiestan como nódulos con signos inflamatorios locales, en ecografía hipoeoicos y de pared gruesa. Está indicada la PAAF para estudio microbiológico y posterior tratamiento antibiótico.

## 2. Mastitis no infecciosas.

### 2.1. Patología primaria de la mama.

#### 2.1.1. Ectasia ductal.

La ectasia ductal (diámetro ductal  $>2-3\text{mm}$ ) es habitual en mujeres postmenopáusicas, bilateral y generalmente asintomática. Los ductos se van dilatando como parte del proceso involutivo normal, se acumulan restos celulares y secreciones que pueden salir por el pezón, y en un escaso número de pacientes producen inflamación con dolor, e incluso abscesificación por rotura de la pared del ducto (1%) o retracción del pezón secundaria a fibrosis<sup>10</sup>. En la mamografía se pueden ver estructuras tubulares retroareolares, en relación con los ductos dilatados y frecuentemente calcificaciones groseras redondeadas y lineales orientadas hacia el pezón (“**en vara**”, Fig. 19.4 A). En la ecografía se ven los ductos dilatados, con contenido ecogénico heterogéneo en su interior (Fig. 19.4 B).

En ocasiones se resuelve espontáneamente, por lo que en principio el manejo será sintomático (calor local, analgésicos). En el caso de presentar clínica inflamatoria, y si no mejora, pueden pautarse antibióticos. Rara vez puede ser necesaria la extirpación quirúrgica<sup>4</sup>.

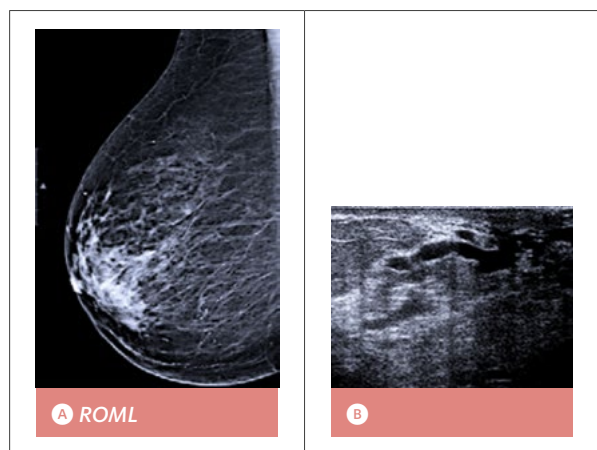


Figura 19.4. Calcificaciones groseras redondeadas y ductus dilatados en una ectasia ductal.

### 2.1.2. Fistulización periareolar recidivante:

#### ► La mastitis periductal:

La infección periareolar no lactacional también denominada como galactoforitis crónica supurativa recidivante, fistulización periareolar recidivante, mastitis periductal, enfermedad de Zusca-Atkins, etc. Es más habitual en mujeres jóvenes y fumadoras y suele manifestarse por dolor, principalmente retroareolar o central, enrojecimiento y calor local, tumoración palpable y secreción por el pezón. Se produce una metaplasia escamosa queratinizante de los ductos. La descamación de la capa córnea los dilata y obstruye favoreciendo una irritación química o mixta químico-bacteriana que a la larga va a producir una inflamación supurativa de sus paredes con extensión al tejido mamario adyacente<sup>1</sup>. Está fuertemente asociada con el tabaco, se cree que éste produce daño en las paredes de los ductos subareolares resultando en una infección que puede ser polimicrobiana<sup>4</sup>. En la ecografía se aprecian ductos dilatados, de pared engrosada, con contenido en su interior y áreas hipoeoicas adyacentes. En la resonancia magnética (RM) es habitual observar el realce de la pared ductal, debido a la inflamación crónica. En el caso de existir un realce focal asociada a un ducto dilatado debe valorarse realizar una biopsia. Hasta en un 70% de los casos evoluciona a un absceso subareolar, con la aparición de fiebre y malestar general. Puede evolucionar a un drenaje espontáneo a través del pezón o por una fístula de la zona periareolar (Fig. 19.5) dando lugar a una mejoría del cuadro clínico<sup>11</sup>.



Figura 19.5. Orificio de drenaje de fístula periareolar.



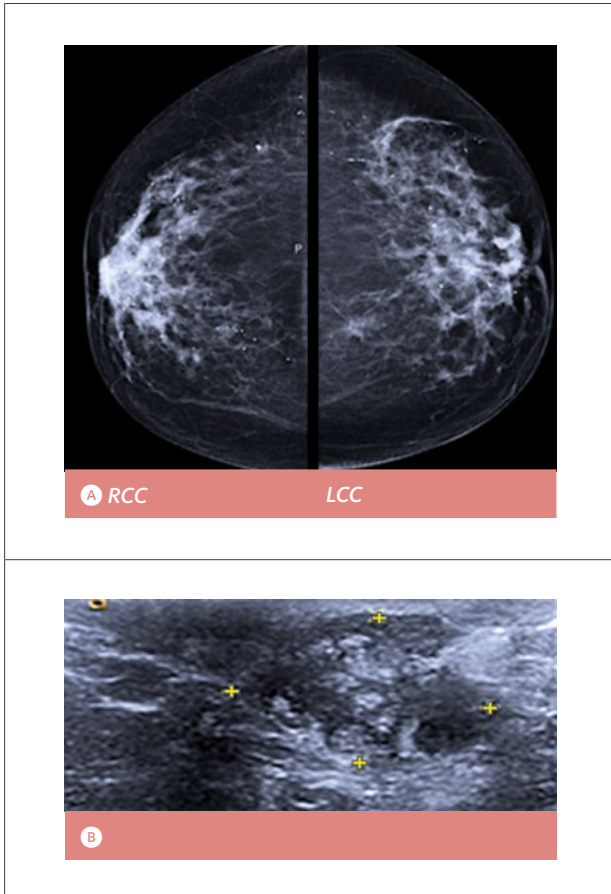


Figura 19.6. **A** Asimetría focal en la región retroareolar de MD que en el estudio ecográfico **B** corresponde con nódulo de morfología irregular, contornos mal definidos, heterogéneo: Absceso organizado. Dado que no se resolvió con distintos tratamientos antibióticos se realizó BAV diagnóstico-terapéutica guiada por ecografía, siendo la histología compatible con absceso retroareolar recidivante.

En la ecografía pueden verse colecciones o nódulos de ecogenicidad heterogénea, en relación con el absceso. La presencia de nódulos hipoeoicos mal definidos obliga a realizar BAG/BAV guiada por ecografía. **Fig. 19.6**

Además de antiinflamatorios y antibióticos en caso de sospecha de sobreinfección, está indicada la aspiración/drenaje percutáneo bajo guía ecográfica y cirugía en caso de fistulas recidivantes, recomendándose la extirpación del trayecto fistuloso y del galactóforo afecto, así como la eversión de pezón al mismo tiempo. **Fig. 19.7**

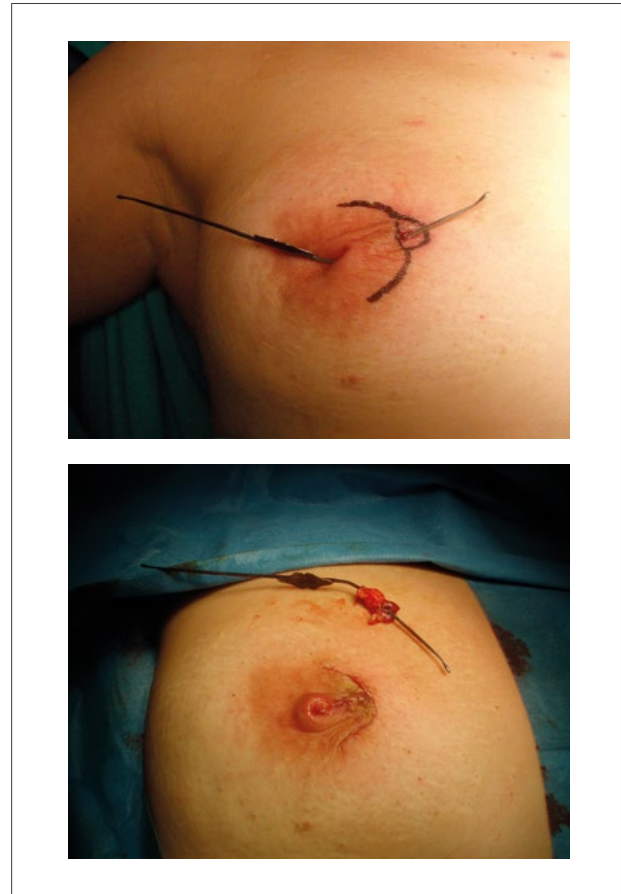


Figura 19.7. Extirpación de trayecto fistuloso mediante guía.

### 2.1.3. Mastitis granulomatosa idiopática.

Enfermedad inflamatoria crónica de la mama muy rara y de etiología desconocida cuyo diagnóstico definitivo se basa en la exclusión de otras enfermedades granulomatosas.

Se manifiesta como una masa palpable de consistencia dura (89%)<sup>12</sup> que puede acompañarse de signos inflamatorios, indistinguible del carcinoma inflamatorio, generalmente respetando el área periareolar y a veces asociado a adenopatías axilares.

Los hallazgos mamográficos y ecográficos son inespecíficos: Masas/asimetrías focales sospechosas o masas hipoeoicas mal definidas en ecografía, por lo que la BAG/BAV es imprescindible.

El tratamiento es controvertido y puede incluir corticoides, inmunomoduladores, antibióticos, cirugía o vigilancia clínica aunque las recurrencias no son infrecuentes a pesar de que el pronóstico es bueno.

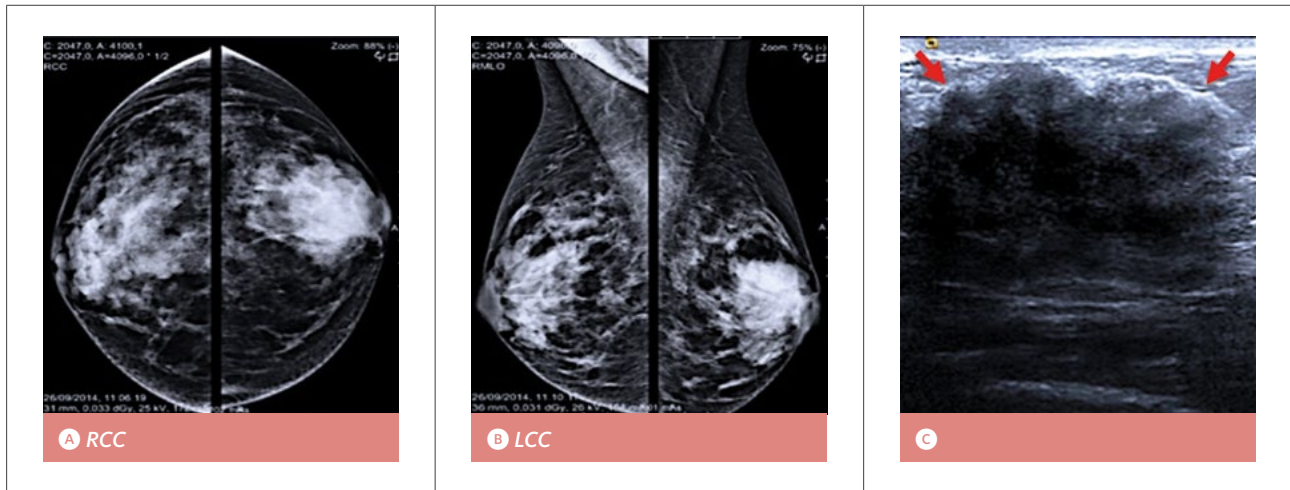


Figura 19.8. Asimetría focal mamográfica y masas hipoecoicas mal definidas en ecografía.

## 2.2. Pseudotumor inflamatorio.

Lesión benigna que puede aparecer en prácticamente cualquier tejido y ser confundido, clínica y radiológicamente con una masa maligna. Se presenta como una masa palpable y los hallazgos radiológicos son inespecíficos, por lo que el diagnóstico se realiza mediante biopsia. A pesar de que se trata de una lesión benigna puede valorarse la escisión quirúrgica con seguimiento posterior debido a la posibilidad de recurrencia.

## 2.3. Necrosis grasa.

Lesión benigna habitualmente secundaria a un trauma mamario o como complicación postquirúrgica o postradioterapia. Es más frecuente en mamas grandes, de predominio graso. Suele aparecer como una o varias masas dolorosas, dura, a veces acompañada de retracción de la piel o pezón, eritema, equimosis y adenopatías axilares. Ocasionalmente se acompaña de telorragia. Si no existe fibrosis asociada aparecen imágenes típicamente benignas en mamografía, patognomónicas: Imágenes radiolucetas, quistes oleosos, con calcificaciones periféricas en cáscara de huevo o redondeadas groseras.

A mayor reacción fibrótica, las imágenes aparecen más irregulares, espiculadas, indistinguibles de un cáncer incluso por RM, por lo que a veces es necesario realizar BAG/BAV. Generalmente se resuelve espontáneamente por reabsorción.

## 2.4. Mastitis secundarias a patología sistémica.

Aunque con poca frecuencia, existen patologías sistémicas que pueden afectar a la mama, con hallazgos radiológicos inespecíficos, por lo que su diagnóstico se realiza habitualmente tras la BAG/BAV y el tratamiento se basará en el tratamiento de la enfermedad de base.

### ► Mastopatía diabética:

Lesión fibroinflamatoria de la mama, infrecuente, que característicamente se presenta en mujeres premenopáusicas con diabetes mellitus tipo I de larga evolución y complicaciones vasculares asociadas. Se presenta de forma más habitual como uno o más nódulos palpables, duros y dolorosos. Los hallazgos mamográficos más frecuentes son asimetrías focales (Fig. 19.8 A, B) y ecográficamente como masas mal definidas, hipoecoicas y con sombra sónica posterior (Fig. 19.8 C). Se trata habitualmente de un proceso autolimitado que no requiere tratamiento, aunque la recurrencia es frecuente siendo la escisión quirúrgica una opción.

► **Mastitis lúpica:**

Inflamación crónica del tejido celular subcutáneo de la mama que puede ocurrir en hasta un 2-3% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), generalmente entre los 30 y 50 años, afectando el doble a mujeres que a hombres. Se manifiesta como placas cutáneas induradas, con atrofia e incluso ulceración de la piel. En mamografía se observan asimetrías focales parcheadas, a veces asociadas a calcificaciones distróficas. La mayoría de las veces la exclusión de malignidad requiere biopsia percutánea, siendo los hallazgos histológicos patognomónicos para el LES<sup>13</sup>.

► **Amiloidosis:**

La amiloidosis es un término que describe un grupo de trastornos del plegamiento de proteínas, que se caracteriza por el depósito extracelular de fibrillas de proteína polimérica insoluble en órganos y tejidos. Puede dividirse en sistémica y localizada, siendo muy rara la amiloidosis primaria de la mama.

Aparece principalmente en mujeres de edad avanzada, como una masa palpable, dura, aunque están descritos casos de lesiones múltiples y bilaterales. En mamografía se visualizan nódulos únicos o múltiples, con o sin microcalcificaciones sospechosas. Sólo microcalcificaciones, sin nódulo asociado, han sido descritas en algunos casos<sup>14</sup>.

► **Sarcoidosis:**

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida, caracterizada histológicamente por granulomas epiteloides no caseificantes que afectan a diferentes tejidos y órganos.

La afectación mamaria es muy rara (menos del 1% de los casos), pero debe incluirse en el diagnóstico diferencial en pacientes con antecedentes de sarcoidosis en las que aparezca un nódulo mamario sospechoso, sin microcalcificaciones asociadas. El seguimiento está recomendado ya que puede coexistir sarcoidosis y cáncer de mama.

► **Vasculitis:**

En algunas vasculitis como la Granulomatosis de Wegener, la arteritis de células gigantes o el Síndrome de Churg-Strauss, aunque la afectación mamaria es rara, puede aparecer y simular un carcinoma tanto clínica como radiológicamente.

## 2.5. Enfermedad de Mondor.

Enfermedad rara de la mama caracterizada por la tromboflebitis de las venas superficiales de la pared torácica, que afecta preferentemente a la mujer. En la mayoría de los casos la etiología es desconocida, aunque existe una asociación con el carcinoma de mama, por lo que está indicado el control radiológico.

Clínicamente se presenta como un cordón palpable o una masa dolorosa. En la mamografía podemos visualizar una opacidad lineal que puede confundirse con un ducto dilatado, y en la ecografía una estructura tubular, superficial, hipoeoica y sin flujo Doppler.

**Fig.19.9 A y B**

Generalmente es autolimitada y los pacientes son tratados únicamente con antiinflamatorios y analgésicos, evolucionando hacia la curación en un período inferior a los 6 meses.

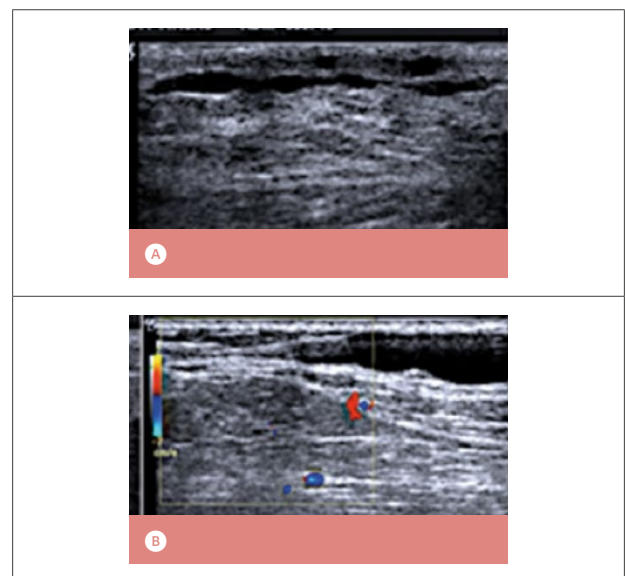


Figura 19.9. Imagen ecográfica de un vaso dilatado en la enfermedad de Mondor.

## 2.6. Mastitis radica.

Es relativamente frecuente en pacientes que reciben radioterapia después de cirugía conservadora por cáncer de mama. Su grado de gravedad varía desde un eritema leve hasta una necrosis cutánea de espesor total<sup>15</sup>.

En la fase aguda (en los 90 primeros días de la radiación) se produce una reacción cutánea eritematosa de la zona irradiada y en algunos casos, como efecto tardío, se produce fibrosis con engrosamiento e induración de la piel y del tejido celular subcutáneo.

En la mamografía aparece un aumento difuso de la densidad mamaria, engrosamiento cutáneo y trabecular varias semanas después de la radioterapia que representan el edema e ingurgitación de la dermis, que se resuelve en semanas o meses.

A veces puede progresar a fibrosis permanente, con aparición de asimetrías focales y distorsiones de tractos indistinguibles de lesiones malignas.

La dermatitis radica crónica (más de 90 días después de completar la radioterapia), puede presentar cambios pigmentarios, telangiectasias, desarrollo de úlceras crónicas y procesos cutáneos malignos secundarios, por lo que las lesiones atípicas deberan ser biopsiadas.

## 2.7. Mastitis oleogranulomatosa: siliconomas y parafinomas.

Las inyecciones de materiales extraños como silicona libre o parafina para aumento del volumen mamario producen una reacción inflamatoria crónica, una reacción a cuerpo extraño con formación de granulomas, con desastroso resultado estético.

Está indicada su extirpación quirúrgica, e incluso en los casos más severos, con extensas úlceras cutáneas, la mastectomía simple.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La mastitis es una inflamación del tejido mamario que “puede acompañarse o no” de infección y no necesariamente ocurren durante la lactancia, aunque son las más frecuentes de las mastitis infecciosas.
- La mastitis puerperal a menudo ocurre por problemas de la lactancia materna como secreción láctea deficiente, traumatismos del pezón...y su diagnóstico es clínico la mayoría de las veces, siendo el staphylococcus aureus el patógeno principal aislado.
- El manejo inicial de la mastitis puerperal no severa es sintomático y si no responde se añadirá antibióticos con actividad frente al staphylococcus aureus, teniendo en cuenta la posibilidad de los metilresistentes.
- La mastitis periductal es una inflamación de los ductus subareolares que se presenta usualmente con inflamación periareolar, puede desarrollar una infección secundaria y formación de absceso y fístulas. Habitualmente es un proceso crónico, en el que además de los antibióticos son necesarias aspiración o incisión para su drenaje, y si son episodios repetidos es necesaria la cirugía para escisión de los ductus afectados.
- Hay procesos inflamatorios poco frecuentes, unos de origen desconocidos como la mastitis granulomatosa, pseudotumores como la necrosis grasa o secundarios a enfermedades sistémicas que pueden simular procesos malignos siendo necesario realizar una biopsia.

## Bibliografía:

- [1] Kamal RM, Hamed ST, Salem DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J* 2009;15(4):367-80.
- [2] Dixon JM. Breast infection. *BMJ* 2013;16:347-f3291.
- [3] Lactational mastitis. Dixon JM. UpToDate. Literature review current through: Mar 2019. | This topic last updated: Jun 12, 2018. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/lactational-mastitis?search=Lactational%20mastitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~10&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H15](https://www.uptodate.com/contents/lactational-mastitis?search=Lactational%20mastitis&source=search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=default&display_rank=1#H15).
- [4] Faguy K. Infectious and inflammatory breast disease. *Radiol Technol* 2018;89(3):279M-95M.
- [5] Betzold CM. An update on the recognition and management of lactational breast inflammation. *J Midwifery Womens Health* 2007;52(6):595-605.
- [6] Angelopoulou A, Field D, Ryan CA et al. The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol* 2018;207(2):83-94.
- [7] Trop I, Dugas A, David J. Breast abscesses: evidence-based algorithms for diagnosis, management, and follow-up. *Radiographics* 2011;31(6):1683-99.
- [8] Lannin DR. Twenty-two year experience with recurring subareolar abscess and lactiferous duct fistula treated by a single breast surgeon. *Am J Surg* 2004;188(4):407-10.
- [9] Bharat A, Gao F, Aft RL et al. Predictors of primary breast abscesses and recurrence. *World J Surg* 2009;33(12):2582-6.
- [10] Chinyama CN. Inflammatory Lesions. In: *Benign Breast Diseases*. Berlin: Heidelberg: Springer; 2014. p. 61-84. ISBN 978-3-642-41065-9.
- [11] Kasales CJ, Han B, Smith JS et al. Nonpuerperal mastitis and subareolar abscess of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(2):W133-9.
- [12] Hovanessian Larsen JH, Peyvandi B, Klipfel N et al. Granulomatous lobular mastitis: Imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(2):574-81.
- [13] Voizard B, Lalonde L, Sanchez LM et al. Lupus mastitis as a first manifestation of systemic disease: About two cases with a review of the literature. *Eur J Radiol* 2017;92:124-31.
- [14] Yilmaz E, Yilmaz A, Inan I et al. Localized Breast Amyloidosis. *Eur J Breast Health* 2019;15(1):63-6.
- [15] Waldman RA, Finch J, Grant-Kels JM et al. Skin diseases of the breast and nipple part 2: Inflammatory and infectious diseases. *J Am Acad Dermatol* 2018 Pii:S0190-9622(18) 32901-3.

## ► Capítulo 20

# Lactancia materna. Fisiología y patología.

Luis Ruíz Guzmán.

La producción de leche para el alimento de sus crías es objetivo principal de la glándula mamaria presente en todos los mamíferos. En los humanos, además de alimento la lactancia ofrece muchas otras cosas que evidentemente el niño tendrá en mayor cuantía cuanto más tiempo amamante: Calor, seguridad, tranquilidad, contacto, consuelo, ternura, comunicación, autocontrol, apego y más. Estos aspectos también se pueden conseguir dando biberón o leche artificial al bebé, pero lograrlo va a costar mucho más.

Durante un tiempo los sanitarios pensaron que la alimentación con sucedáneos de leche podía ser equiparable a la alimentación con leche materna, lo que favoreció un descenso de la lactancia. En los últimos 30 años la búsqueda de mejoras en la salud a corto y largo plazo y de los otros aspectos beneficiosos que la lactancia materna significa para los humanos<sup>1</sup>, ha llevado a un número cada vez mayor de parejas a la práctica de esta forma de alimentación. Esto genera por parte de las madres un incremento de solicitudes de mejora de las dificultades surgidas con la lactancia. Cuando no se pueden solucionar comportan emociones contradictorias en la madre y prácticas mejorables en los sanitarios.

La pérdida de la cadena de información<sup>2</sup> en la cultura de la alimentación junto al desconocimiento y poca información sanitaria, ha llevado a situaciones difíciles<sup>3</sup>. La solución a problemas simples, la aplicación de una técnica adecuada y la protección contra interferencias sin justificación, van a ayudar a que las madres que lo deseen puedan amamantar todo el tiempo que quieran, cuanto más mejor.

Este es uno de los principales temas que surgen en los padres:

### ► ¿Cuánto tiempo?

La duración de la lactancia ha de ser según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de forma exclusiva (sin otros productos alimenticios) durante los 6 primeros meses de vida y junto a otros alimentos por lo menos hasta los dos años<sup>4</sup>.

### ► ¿Cuál es la composición de la leche?

La composición de la leche, que en los primeros días (el calostro) es muy rica en grasas y colesterol, se modifica hasta la leche definitiva, que cumple todos los requisitos nutricionales del bebé en los primeros 6 meses de vida, cuando hay que introducir una alimentación complementaria. La composición de la leche materna se adecua a las necesidades del bebé. Cuando el nacimiento ha sido anterior a lo esperado, la leche materna se adapta a las necesidades de crecimiento del bebé siendo en estos casos más rica en proteínas necesarias para el desarrollo estructural del bebe pretérmino.

### ► ¿Cómo lograr amamantar?

Algunos aspectos anatómicos de la glándula mamaria en relación con la producción y salida de la leche son importantes para conocer el funcionamiento de la glándula. Macroscópicamente, en cada uno de las mamas hay varias porciones anatómicas con función independiente y con delimitación clara: Los lóbulos están situados en forma radial y terminan en el pezón a través del conducto galactóforo. Por lo general hay dos mamas pero la existencia de politelia o polimastia ocurre en alrededor del 4% de la población, pudiendo aparecer en estas localizaciones patología semejante a la de las mama normales<sup>5</sup>.

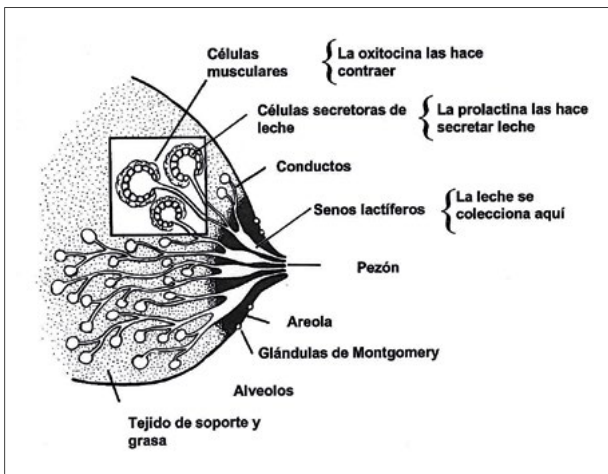


Figura 20.1. Estructura anatómica de la glándula mamaria. Tomado del Curso de Formación en Lactancia de la Organización Mundial de la Salud<sup>6</sup>.

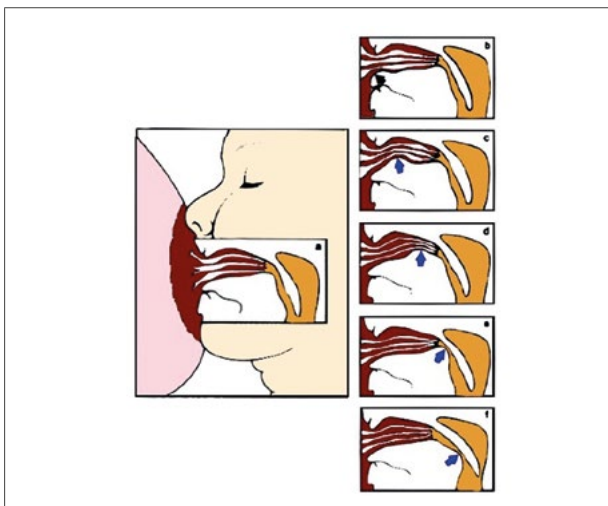


Figura 20.2. Técnica de succión. Modificado de Wooldrige<sup>7</sup>.

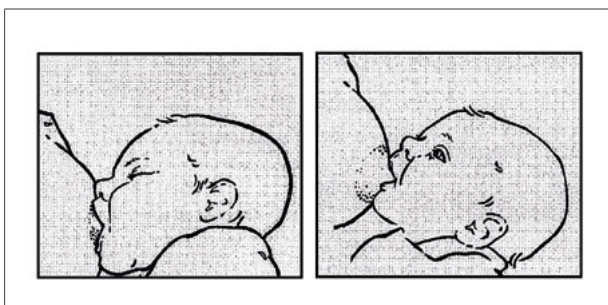


Figura 20.3. Buena posición de agarre (izda.) y posición mejorable (dcha.).

Microscópicamente la glándula presenta unos alvéolos con células productoras de leche que alrededor tienen una estructura de musculatura lisa y que desembocan en conductos, llegando a los senos lactíferos situados en la zona de la areola mamaria. **Fig. 20.1**

La producción de leche ocurre cuando se estimula la areola y se liberan en la hipófisis las hormonas (prolactina y oxitocina). Para esto el bebé debe estar bien prendido al pecho con gran parte de la areola dentro de la boca y de forma asimétrica con el pezón materno situado en su paladar blando.

Con los movimientos oscilantes de la lengua estimula y succiona los senos lactíferos y se mantiene agarrado a la mama por el vacío que realiza con la boca. Si solo presiona el pezón, no puede extraer leche y duele a las madres pudiendo generar grietas y mastitis. **Fig. 20.2**

En la regulación de la producción de leche además de la prolactina interviene una sustancia de la misma leche, el Factor Inhibidor de la Lactancia (FIL), un péptido que hay en la leche y que si no se extrae inhibe la acción de la prolactina en las células alveolares productoras de leche. Es necesario el estímulo en la areola y la extracción de la leche con agarre adecuado.

#### ► Importancia del agarre:

El agarre al pecho es importante en el logro de una lactancia exitosa. La observación de una toma es una de las herramientas que todos los sanitarios deberían contemplar<sup>8</sup>. La posición de la cabeza y el cuerpo alineados perpendiculares al eje de la mama y con una ligera deflexión de la cabeza, con la boca bien abierta, los labios evertidos, el mentón y las mejillas tocando a la mama y unas características del ritmo de succión con la audición de la deglución sin chasquidos.

Este agarre es independiente de la orientación del bebé respecto a la madre, que puede tenerlo frente a él en cualquiera de las posturas posibles: Balaón de rugby (o posición invertida), caballito, estirada, cuna cruzada, etc. Hay múltiples formas de poner el bebé en la mama, aunque el agarre idóneo solo es uno. La observación de los ejes de la mama y la cabeza es importante en cualquiera de estas posturas<sup>9</sup>. **Fig. 20.3**

Para que el estímulo sea adecuado y la extracción de leche eficaz es importante que el bebé tenga este buen agarre. Los aspectos que podemos observar los sanitarios se comprueba medicamente de diversas formas aunque la característica fundamental es que cuando el bebé esta adecuadamente prendido a la mama tiene que sentir una sensación placentera, amamantar no debe producir molestias<sup>8</sup>. De esta forma cualquier mujer que ha tenido un desarrollo completo de la glándula mamaria, si pone un bebé en la mama y lo estimula puede llegar a producir leche, lo que se conoce como lactancia inducida. En el caso de que hubiera dado de mamar antes se le llama relactación<sup>10</sup>.

► **Frecuencia y duración de las tomas:**

Viene determinado por el binomio madre-hijo. Por lo general si las tomas duran más de media hora habría que valorar la existencia de alguna dificultad en la extracción, sobre todo la posición de agarre defectuosa. Por lo general la lactancia materna no tiene horario.

► **¿Cuándo no es recomendable?**

Son muy pocas las enfermedades maternas que impiden la lactancia materna. Incluso en raras ocasiones las infecciones de la madre lo impiden<sup>11</sup>. Las únicas contraindicaciones son: Infección por VIH<sup>12</sup>, infección por virus linfotrofo humano tipo 1 y 2<sup>13</sup> (HTLV-1 y 2), brucelosis no tratada<sup>14</sup> igual que las infecciones activas de la madre sin tratamiento mientras dura la infección. En los casos de brote de varicela cinco días antes del parto y dos días post parto hay que separar a los neonatos de sus madres. Tampoco está indicado en casos de tuberculosis activas antes de 15 días<sup>15</sup> de haber iniciado el tratamiento adecuado. En los casos de herpes simple de la mama se puede dar de mamar de forma diferida, extrayéndose la leche ya que ésta no contagia.

## 1. Medicamentos y lactancia.

Son muchas las ocasiones en las que las madres lactantes deben tomar medicación por patologías de mayor o menor importancia que no contraindican la lactancia. Los medicamentos realmente incompatibles con la lactancia son muy pocos y la madre lactante, al igual que la no lactante, no necesita tomar medicamentos innecesarios. Las dudas que surgen son múltiples por los miedos no justificados.

En ocasiones, los prospectos de los medicamentos pueden crear dudas sobre la compatibilidad con la lactancia<sup>16</sup>. En realidad después de ver que la madre necesita realmente el medicamento habría que plantearse: ¿Pasa a la sangre materna?, Si está ahí, ¿Pasa a la leche? Si se encuentra en la leche materna ¿pasa a la sangre del bebé? Y por último ¿tiene algún efecto nocivo en el niño?

Una mujer que ha de aplicarse un antiinflamatorio/antibiótico tópico por picada de insecto no tiene por qué preocuparse porque este no suele pasar a sangre. No todos los medicamentos en la sangre materna pasan a la leche. Posiblemente los liposolubles pasan mejor. Una vez en la leche, si se trata de un medicamento parenteral, al no absorberse por el intestino del bebé tampoco causa alteraciones. Por último, si se trata de una medicación que el bebé toma o puede tomar de forma esporádica sin efectos en él, tampoco tiene que preocupar.

La preocupación por los tratamientos maternos que puedan dañar al niño y la recuperación de la madre pueden llevar a la supresión de muchas lactancias. A pesar de ello, hay muy pocos medicamentos que no puedan administrarse a la madre. La consulta con referencias adecuadas mejora la atención a la madre lactante. El portal [www.e-lactancia.org](http://www.e-lactancia.org) ofrece una revisión actualizada y adecuada sobre el uso de medicamentos durante la lactancia y los riesgos para el recién nacido.

## 2. Patologías mamarias durante la lactancia.

Hay algunas situaciones en las mamas que pueden afectar a la lactancia: Hipogalactia, grietas, eritema del pezón, perla de leche, mastitis, síndrome de Raynaud, ingurgitación, obstrucción de los conductos galactóforos, absceso y tumoración mamaria.



## 2.1. Hipogalactia.

La producción de leche por parte de la glándula mamaria requiere que ésta esté preparada. El desarrollo se inicia en la pubertad, se mantiene en cada ciclo por efecto de estrógenos y progesterona y culmina cuando finaliza el embarazo. Cuando los alvéolos reciben el estímulo de prolactina y oxitocina, hormonas indispensables para la lactancia, se inicia la producción de leche. Esta producción se ve disminuida por la acción de los estrógenos y progestágenos que han ayudado al crecimiento y maduración de la glándula durante el embarazo y que al producirse el parto disminuyen rápidamente al expulsarse la placenta.

Muchas alteraciones tienen su origen en aspectos somáticos y psicológicos. Una clasificación de los factores causales de hipogalactia se puede apreciar en la **Tabla 20.I**. Las más frecuentes están relacionadas con aspectos post-glandulares donde la posición de agarre y otros aspectos de la técnica son muy importantes con una solución no médica y más en relación con aspectos de técnica y apoyo a la lactancia.

## 2.2. Grietas.

Las heridas en el pezón o grietas son frecuentes en la lactancia. La causa es la posición de agarre inadecuada cuando las encías o la lengua presionan el pezón que se lesiona y puede llegar a sufrir heridas profundas. Las grietas dejan de doler y se curan cuando se mejora la posición. Son una fuente de entrada a infecciones de la mama y generales, y causan un gran discomfort en la madre al amamantar. Aunque generalmente son bilaterales, la dominancia de un brazo de la madre puede generar que afecten a una sola mama. Los lavados del pezón antes de la toma incrementan el riesgo de grietas. Cuando las grietas son profundas pueden sangrar en la succión con la alarma que eso comporta. Si el recién nacido tiene anquiloglosia o alguna limitación en la apertura de la boca como otalgias, la posición de agarre provoca estas grietas igual que cuando el bebé mama como si fuera una tetina de biberón o chupete. El tratamiento consiste en mejorar la posición de agarre y desde el primer momento el dolor cesa. En casos en los que hay sobreinfección de la herida se puede aplicar pomada antibiótica.

Factores que contribuyen a la producción insuficiente de leche		
Pre glandular	Glandular	Post glandular
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Hormonal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolactina:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Retención placentaria.</li> <li>· Nuevo embarazo.</li> <li>· Síndrome de Sheehan.</li> <li>· Medicamentos.</li> </ul> </li> <li>- Oxitocina:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Desinterés, estrés, fatiga.</li> <li>· Drogas: Alcohol, opiáceos.</li> </ul> </li> <li>- Otros:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipotiroidismo.</li> <li>· Diabetes.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Hipoplasia primaria (rara):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tejido mamario insuficiente.</li> <li>- Nulípara (madre adoptiva).</li> <li>- Malformaciones uni o bilaterales.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Separación madre-niño:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio tardío succión.</li> <li>- Frecuencia insuficiente.</li> <li>- Rigidez horaria.</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Nutricional:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desnutrición materna grave.</li> <li>- Deshidratación.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Displasia secundaria post:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radioterapia.</li> <li>- Cirugía mamaria.</li> <li>- Mastitis graves/abscesos.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Vaciamiento insuficiente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Ingurgitación.</li> <li>· Edema.</li> </ul> </li> <li>- Poca extracción leche:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mala técnica.</li> <li>· Succión disfuncional.</li> <li>· Extracción débil.</li> <li>· Extracción ineficaz.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Afectación sistémica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estado de shock.</li> </ul> </li> </ul>		

Tabla 20.I. Factores que contribuyen a la producción insuficiente de leche. Modificado de J E Morton<sup>17</sup>.

Como cualquier herida en la piel cura espontáneamente en pocos días. No se han de usar las pezoneras. No curan las grietas y posponen la búsqueda de tratamiento adecuado.

### 2.3. Eritema en el pezón.

La coloración normal del pezón no se altera con el embarazo o la lactancia. Cuando el bebé succiona en forma inadecuada y antes de la aparición de grietas, la lengua lame el pezón y erosiona la piel de tal forma que esta se enrojece y tiene una ligera inflamación. Es el paso previo a las grietas y se asocia con mayor o menor dolor en la madre. De nuevo la corrección de la posición del lactante mejora la sensación de dolor de la madre y normaliza la coloración del pezón en pocos días. Cuando han pasado algunos meses de lactancia y la madre acude por falta de leche, un signo de mala posición en la mama es la presencia de la superficie distal del pezón enrojecida y en ocasiones aparecen perlas de leche.

### 2.4. Perla de leche.

La perla de leche es el acúmulo de leche bajo la piel en la salida de un conducto galactóforo de glándulas pequeñas situadas en el pezón o en el conducto procedente de un lóbulo mamario mayor. Al tener esta colección líquida por debajo de la piel, al movilizarla provoca dolor ya que la separa del tejido subcutáneo. Esta acumulación láctea puede provocar más sensación de malestar. Suelen aparecer en madres con mala posición del lactante en la mama presentando enrojecimiento del pezón. Las perlas de leche se rompen y desaparecen al mamar, pero pueden recidivar si no se mejora la posición de agarre. Si la perla está sobre un conducto externo de un lóbulo importante se puede producir una retención de leche en esta región. Si se drena la perla puede salir leche acumulada en este lóbulo mejorando la sensación de dolor.

### 2.5. Ingurgitación mamaria y mastitis.

La ingurgitación mamaria puerperal (coloquialmente llamada “**subida de la leche**”), es un proceso con dos componentes, uno de inflamación del tejido conjuntivo que se edematiza y puede enrojecer y otro es la leche que se empieza a segregar por la glándula mamaria. Si colocamos al bebé precozmente y este mama de forma adecuada, la ingurgitación no ocurre.

Es una patología que tenía que ver con las prácticas hospitalarias de hace unos años cuando se tenían a los bebés sin “**darle el pecho**” hasta 24-48 horas. La buena succión del bebé y la administración de antiinflamatorios es un tratamiento adecuado y desaparece la ingurgitación. La mastitis puerperal ocurre en una tercera parte de las mujeres. Suelen ser infecciosas, se tratan en otra parte de la guía clínica y los conceptos del origen y tratamiento de esta patología, se están modificando con los avances en los conocimientos sobre la microbiota de las mastitis<sup>18</sup>, que están replanteando los tratamientos habituales realizados hasta ahora. La posibilidad de tratamiento con probióticos es una realidad. De todas formas el vaciado adecuado de la glándula por el bebé correctamente prendido al pecho, mejorando la posición de agarre es un aspecto fundamental del tratamiento. El cultivo de la leche es una herramienta que debe ser utilizada con más frecuencia, con el contaje de la concentración bacteriana, que junto al antibiograma, permitirá un tratamiento más específico y eficaz.

### 2.6. Síndrome de Raynaud en el pezón.

El síndrome de Raynaud es una alteración vascular en las zonas periféricas con vasoconstricción importante, con gran palidez y posterior vasodilatación con enrojecimiento del pezón que se puede tornar en una piel amoratada<sup>19</sup>. Puede ocurrir en el embarazo y algunas mujeres refieren sensación de molestia al frío en los pezones. Cuando los bebés succionan de forma inadecuada provocando dolor y presionando el pezón, se puede desencadenar ese síndrome. El dolor es importante y calma con la aplicación de calor, y cuando la mujer se tranquiliza, ya que las catecolaminas producen vasoconstricción y empeoran el cuadro. En ocasiones hay que dar tratamiento con vasodilatadores.

### 2.7. Obstrucción Canalicular.

La obstrucción canalicular es un proceso que ocurre con frecuencia cuando hay una producción excesiva de leche y un vaciado inadecuado. La leche se acumula en un lóbulo de la glándula y puede sobreinfectarse provocando una mastitis. La obstrucción se puede originar por una perla de leche o por un edema en la zona de la mama y cuando hay un cambio en la forma de mamar del bebé.

## 2.8. Absceso mamario.

El absceso es una complicación de una mastitis tratada inadecuadamente. El diagnóstico se confirma de forma ecográfica y el tratamiento evacuador con punción guiada permite seguir con la lactancia, en la que habrá que mejorar la posición de agarre. No hay que suprimir la lactancia ante esta patología. Cuando se drena el absceso se necesita, en ocasiones, un cambio del tratamiento antibiótico tras cultivar, y muchas veces los probióticos pueden ayudar.

## 2.9. Tumoración mamaria.

Durante la lactancia, la actividad en la producción de leche de los lobulillos mamarios puede generar la aparición de pequeñas tumoraciones, que desaparecen cuando el bebé mama y que indican la benignidad del proceso. El mismo absceso es una gran tumoración con o sin reacción inflamatoria periférica. También pueden aparecer o hacerse palpables otro tipo de tumoraciones de las que habrá que hacer el diagnóstico previo al tratamiento adecuado. Para la realización del diagnóstico, ninguna de las pruebas ecográficas o radiológicas están contraindicadas en la lactancia. La punción biopsica no es incompatible con que el bebé siga lactando, a pesar del riesgo de sangrado y fistulización láctea. Tampoco lo son algunos anticancerígenos.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La lactancia materna es la función fundamental de los senos en la mujer que aporta al bebé, además del mejor alimento, otros beneficios como calor, seguridad, unión materno-infantil y mejor desarrollo físico.
- Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, Ministerio de Sanidad, sociedades científicas médicas y la mejor formación de madres y padres llevan a que la lactancia materna está incrementando su incidencia y duración, a pesar de las dificultades generadas por la presión de la industria farmacéutica.
- Los profesionales sanitarios deben conocer las circunstancias que rodean a la lactancia materna.
- El aumento de la prevalencia de la lactancia materna, con la consiguiente ingurgitación mamaria, puede ocasionar retrasos en el diagnóstico y tratamiento adecuado, empeorando el pronóstico en algunas patologías.
- Se pueden hacer exploraciones de diagnóstico por la imagen en la glándula mamaria lactante, aunque habrá que tener en cuenta ese factor.
- Lo natural es que la glándula mamaria produzca leche y que las madres amamenten.
- Muy pocas mujeres no pueden dar de mamar por problemas orgánicos. Es fundamental saber y repetir que dar de mamar no debe doler e incluso puede ser placentero.

## Bibliografía:

- [1] Leon-Cava N, Lutter Ch, Ros Jay et al. Cuantificación de los beneficios de la lactancia materna reseña de la evidencia. Washington DC:OPS; 2002. ISBN 9275123977. [Marzo 2019]. Disponible en: [http://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores\\_en\\_salud/lactancia/CNLM\\_cuantificacion\\_de\\_beneficios\\_de\\_la\\_LM.pdf](http://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/lactancia/CNLM_cuantificacion_de_beneficios_de_la_LM.pdf)
- [2] A warm chain for breastfeeding. Editorial. Lancet. 1994;344(8932):1239-41.
- [3] Vinther T, Helsing E. Breastfeeding: How to support success. A practical guide to health workers: World Health Organization. Regional Office for Europe. Copenhagen; 1997. [Marzo 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/108051>
- [4] Estrategia Mundial para la alimentación del lactante y el niño pequeño. World Health Organization. Ginebra; 2002. ISBN 9243562215. [Marzo 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/nutrition/publications/gi\\_infant\\_feeding\\_text\\_spa.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/gi_infant_feeding_text_spa.pdf)
- [5] Ruiz Guzman L, Sorribas R, Clemente A, et al. Politelia y polimastia en madres lactantes. Rev Senol Patol Mamar 2012;25 (Espec Cong):67.
- [6] Anatomía del pecho. UNICEF y Organización Mundial de la Salud. Consejería en lactancia materna: curso de capacitación. OMS: WHO/CDR/93.3-5. Ginebra; 1993. [1998; Marzo 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/who\\_cdr\\_93\\_3/es/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/who_cdr_93_3/es/)
- [7] Woolridge M. The anatomy of infant sucking. Midwifery; 1986. [Marzo 2019]. Disponible en: [https://www.health-e-learning.com/articles/anatomy\\_of\\_latch.pdf](https://www.health-e-learning.com/articles/anatomy_of_latch.pdf)
- [8] Observación de una toma. UNICEF y Organización Mundial de la Salud. Consejería en lactancia materna: curso de capacitación. OMS: WHO/CDR/93.3-5. Ginebra; 1993. [1998; Marzo 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/who\\_cdr\\_93\\_3/es/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/who_cdr_93_3/es/)
- [9] Ruiz L. Hipogalactia por mala transferencia: Agarre, postura y anquiloglosia. Congreso Fedalma Barcelona 2013. [Marzo 2019]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/luisruizgavasalutfamiliar/congreso-fedalma-2013a>
- [10] Hormann E, Savage F. Relactación: Revisión de la experiencia y recomendaciones para la práctica. Departamento de salud y desarrollo del niño y del adolescente. World Health Organization WHO/CHS/CAH/98.14. Ginebra. [1998; Marzo 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65020>
- [11] Breastfeeding and the use of human milk. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Pediatrics 2012;129(3):827-841.
- [12] Guidelines on HIV and infant feeding: Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. World Health Organization. Ginebra: WHO Library Cataloguing; 2010. [Marzo 2019]. ISBN 9789241599535. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599535\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599535_eng.pdf?ua=1)
- [13] Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1- associated diseases. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):577-89.
- [14] Arroyo Carrera I, López Rodríguez MJ, Sapiña AM et al. Probable transmission of brucellosis by breast milk. J Trop Pediatr. 2006;52(5):380-1.
- [15] Canadian Paediatric Society. Maternal infectious diseases, antimicrobial therapy or immunizations: Very few contraindications to breastfeeding. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2006;17(5):270-2.
- [16] González Rodríguez C, Guerrero Désirré J. Fármacos y lactancia materna. Información inadecuada en el Vademécum. Aten Primaria. 1998;22(8):536-7.
- [17] Morton JA. Preglandular, glandular and postglandular causes of hypogalactia . In ABM Views and news 2003;9:13.
- [18] Rodríguez Gómez JM. Microbiota de la leche humana: implicaciones para la salud materno-infantil. Curso de Actualización Pediatría 2014. Madrid: Exlibris Ediciones; 2014. p. 41-51. [Marzo 2019]. Disponible en: <http://cursosaeapap.exlibrisediciones.com/files/49-240-fichero/Microbiota%20de%20la%20leche%20humana.pdf>
- [19] Síndrome de Raynaud en el Pezón. Video GSF Gavà Salut Familiar; 2014. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=6Gyn7-rcn4U>

## ► Capítulo 21

# Patología mamaria infanto-juvenil.

Pilar Moreno Paredes, Carmen Delgado Jiménez,  
Diego Alejandro Utor Fernández, Isabelo Serrano Borrero.

Durante la infancia y adolescencia, la mama raramente presenta patología, siendo lo más habitual las alteraciones del desarrollo expuestas en el capítulo anterior. Las etapas del desarrollo corporal se extienden desde los 0 días de vida a los 19 años distribuyéndose en: periodo neonatal precoz, neonatal tardío, lactante, preescolar, escolar y púber-adolescente.

### Tabla 21.I

En 1987 Hughes<sup>1</sup> introdujo el término ANDI (Aberraciones en el Normal Desarrollo e Involución), sustituyendo la palabra enfermedades por la de desórdenes. No significa que no existan enfermedades en la mama en estas etapas de la vida, sino que la mayoría de ellas son desórdenes del desarrollo y cambios cíclicos en la evolución glandular.

La patología mamaria infanto-juvenil puede clasificarse, en cuanto a su incidencia, en:

- 1 Rara:
  - Tumores.
  - Galactorrea.
- 2 Poco frecuente:
  - Anomalías congénitas (tema anterior).
  - Lesiones inflamatorias o traumáticas.
- 3 Frecuente:
  - Intumescencia neonatal.
  - Telarquia prematura.
  - Ginecomastia.
  - Papilomatosis juvenil.
  - Patología mamaria y “Body Art”.

► Periodo	► Edad
Neonatal precoz	De 0 a 7 días de vida
Neonatal tardío	De 8 a 28 días de vida
Lactante	De 29 días a 12 meses
Preescolar	De 13 meses a 4 años
Escolar	Mas de 4 a 12 años
Púber-adolescente	Mas de 12 a 19 años

Tabla 21.I. Etapas del desarrollo corporal.

► Falsos tumores	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Telarquia asimétrica.</li> <li>&gt; Ginecomastia.</li> <li>&gt; Hematoma.</li> <li>&gt; Abscesos.</li> </ul>
► Tumores benignos	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Fibroadenoma.</li> <li>&gt; Tumor phyllodes.</li> <li>&gt; Hamartoma.</li> <li>&gt; Lipoma.</li> </ul>
► Tumores malignos	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Excepcionales (metastásicos o primarios).</li> </ul>

Tabla 21.II. Clasificación de los tumores mamaros en edad infanto-juvenil.

## 1. Tumores.

La mayoría de las masas mamarias que aparecen en niños y adolescentes son de carácter benigno y autolimitado, pero su hallazgo suele ocasionar gran alarma y ansiedad en el paciente y su familia. Los tumores de la mama en la edad infanto-juvenil pueden ser falsos (telarquia asimétrica, ginecomastia, hematoma, absceso), verdaderos tumores benignos (fibroadenoma, tumor phyllodes, hamartoma, lipoma etc.) o malignos que son excepcionales antes de los 20 años. **Tabla 21.II** véase pág. 171

Los estudios de imagen son necesarios para establecer un diagnóstico diferencial entre masa sólida/quística, o bien para masas que persisten tras dos ciclos menstruales. Se destaca el papel de la ecografía en esta edad por el aumento de la densidad mamaria.

### 1.1. Fibroadenoma.

Es la tumoración benigna más frecuente. Se debe a una proliferación benigna del componente mesenquimal y epitelial de la mama. El predominio de los componentes dependerá del estado evolutivo; en la fase proliferativa hay un estroma rico en fibroblastos y mucosacáridos y los ductos están ramificados, con dilataciones quísticas, metaplasia y proliferaciones epiteliales intraductales benignas. En fases más evolucionadas el estroma es fibroso.

Su etiología parece relacionarse con una estimulación por estrógenos en base a la aparición de estos tumores en edad temprana, a que existen cambios de los fibroadenomas en el embarazo o en la ingesta de anovulatorios. Se ha evidenciado la presencia de receptores estrogénicos y de progesterona en estos tumores, pero éstos son variables a lo largo de ciclo y entre diferentes fibroadenomas de la misma paciente en el contexto de una fibroadenomatosis múltiple<sup>2</sup>.

La edad de máxima incidencia ocurre a los 20 años.

Existen formas especiales de presentación del fibroadenoma:

▸ **Fibroadenoma múltiple:** Varias tumoraciones bien determinadas sobre una glándula mamaria normal, a diferencia de la fibroadenomatosis en la que la glándula mamaria es hiperplásica, con formaciones nodulares que no están definidas y prácticamente no existe glándula mamaria normal.

▸ **Fibroadenoma giganto-juvenil:** Se presenta antes de los 20 años y suele ser una única tumoración de gran tamaño (de 10-20 cm.), de rápido crecimiento, que puede provocar ectasia vascular y alteraciones cutáneas. Histológicamente no existen diferencias con los fibroadenomas de menor tamaño.

▸ **Adenoma:** Ausencia del componente fibroso (adenoma tubuloso y adenoma de lactancia).

Todas estas formas especiales de fibroadenoma presentan características clínicas típicas a la palpación: nódulo duro y elástico, frecuentemente lobulado, bien diferenciado, móvil y rodadero.

El diagnóstico de estas entidades es clínico y radiológico, sobre todo ecográfico, si bien se recomienda la realización de BAG (Biopsia con aguja gruesa) en algunos casos y antes de su extirpación quirúrgica, que es el único tratamiento aceptado como válido y definitivo.

En la edad infanto-juvenil, el fibroadenoma tiene indicación quirúrgica si existe crecimiento rápido evolutivo, si es de gran tamaño, si existen factores de riesgo individuales, si el patrón radiológico plantea dudas diagnósticas, ante pacientes con cancerofobia y ansiedad que demandan el tratamiento quirúrgico.

Uno de los principales requisitos en el tratamiento quirúrgico de una lesión benigna como el fibroadenoma, es no originar alteraciones estéticas en la mama. Las incisiones preferentes son las periareolares y la vía submamaria<sup>2</sup>.

▸ Hallazgo histológico	▸ Benigno	▸ Borderline	▸ Maligno
Actividad mitótica	<2/10 cga	2-5/10 cga	>5/10 cga
Atipia células estromales	Leve	Marcada	Marcada
Sobrecrecimiento estromal	Ausente	Ausente	Presente
Márgenes	Circunscrito	Circunscrito o infiltrativo	Infiltrativo

CGA: Cronogramina A.

Tabla 21.III. Hallazgos histológicos en la clasificación del tumor phyllodes.

### 1.2. Tumor phyllodes.

Fue descrito por Müller en 1938 como cistosarcoma phyllodes o phyllodes. Ha sido objeto de múltiples controversias sobre todo en cuanto a su nomenclatura. Actualmente se acepta la denominación de tumor phyllodes por el aspecto foliáceo macroscópico y cavidades quísticas en su interior y la UICC lo denomina como “**fibroadenoma intracanalicular celular**”.

El tumor Phyllodes tiene una histología de gran celularidad en el estroma fibroso, variación en forma y tamaño de los núcleos y aumento en el número de mitosis. En las adolescentes, el tumor phyllodes suele ser benigno con un crecimiento rápido, llegando a tamaños de 15 a 20 cm, y tendencia a la recidiva local (20-40%), sobre todo si no se extirpan con amplios márgenes de resección. No presentan cápsula y tienen capacidad para invadir las zonas adyacentes en mayor o menor medida<sup>3</sup>. No se dispone de parámetros exactos para clasificar inicialmente el tumor como benigno o maligno. El diagnóstico de benignidad se basa en la escasa atipia celular, necrosis y ausencia de carácter infiltrante de la periferia.

#### Tabla 21.III

El tratamiento quirúrgico consiste en la resección (no enucleación), con extirpación de márgenes sanos entre 1 y 2 cm, para evitar la frecuente recidiva<sup>4</sup>.

### 1.3. Lipoma.

Suele tratarse de un tumor palpable compuesto por adipocitos maduros, localizados superficialmente y en la periferia de la mama. Ecográficamente es isoecoica o ligeramente hiperecogénica, ovalada, de contornos definidos, con fina capsula ecogénica sin refuerzo posterior. No requiere tratamiento salvo por cuestión estética y en este caso se realizará tratamiento quirúrgico<sup>5</sup>.

### 1.4. Hamartoma.

También llamado fibroadenolipoma, lipofibroadenoma o adenolipoma. Esta tumoración está formada por tejido fibroso, glandular y lipoideo. Es una masa bien delimitada, encapsulada, compuesta por todos los componentes del tejido mamario normal. Histológicamente es una mezcla desordenada de los diferentes tejidos que componen la mama. Su incidencia en edad juvenil es infrecuente. No precisa tratamiento quirúrgico<sup>5</sup>.

### 1.5. Tumores malignos.

Son realmente excepcionales en la edad infanto-juvenil. Pueden ser metastásicos o primarios como el carcinoma mamario. Los grupos de niñas con incremento de riesgo de cáncer mamario son aquellos con menarquía adelantada, pubertad precoz, antecedentes familiares, tratamiento con estrógenos, abuso de radiodiagnóstico o radioterapia previa.

En la literatura inglesa se han documentado 33 casos de cáncer de mama en niñas con edades límites entre los 3 a los 18 años. Se han descrito carcinomas juveniles secretores en relación a papilomatosis juvenil.

Los sarcomas primarios de mama son aún más raros; se han descrito 20 casos en la literatura<sup>6</sup>.

La aparición de un cáncer de mama en edad muy joven es un factor de alto riesgo para presentar una anomalía genética predisponente, como la mutación del BRCA<sup>7</sup>.

## 2. Galactorrea.

Se define como la presencia de secreción láctea por el pezón, espontánea o a la expresión de la areola. No hay que confundirla con la secreción de las glándulas de Montgomery o con el pezón secretante en el que la secreción puede ser serosa, turbia, purulenta o sanguinolenta y que obedece a distintas etiologías. En la edad infanto-juvenil su incidencia es baja (2%) y suele estar relacionada con alteración de la función hipofisaria debida a tratamientos supresores o con síndromes secretores de prolactina. Hay galactorreas hiperprolactinémicas y normoprolactínicas, así como también puede haber hiperprolactinemias sin galactorrea. Los factores que estimulan la secreción de prolactina son múltiples y suelen relacionarse con estimulación del pezón, irritación de nervios intercostales. Ansiedad, depresión, estrés, drogas (anfetaminas, marihuana, heroína, metadona) fármacos (anovulatorios, estrógenos, clorpromazina, reserpina, benzodiacepinas y en general medicamentos que bloquean los receptores de dopamina). Otras causas de galactorrea son el hipotiroidismo y tumores hipofisarios o hipotalámicos. El Síndrome de McCune Albright se caracteriza por hipertiroidismo, displasia fibrosa poliostótica y pubertad precoz<sup>8</sup>. La galactorrea puede indicar la existencia de una neoplasia hipofisaria secretora de prolactina. El Síndrome de Forbes-Albright se caracteriza por tumores benignos de la hipófisis anterior<sup>9</sup>.

La actitud debe ser conservadora con revisiones periódicas y el tratamiento se dirigirá a la causa etiológica.

## 3. Lesiones inflamatorias o traumáticas.

Las infecciones o mastitis pueden aparecer a cualquier edad. El diagnóstico clínico evidencia una tumefacción de rápida evolución, sensible, caliente, eritematosa y con fluctuación, si ha evolucionado a absceso<sup>5</sup>.

Estos últimos son más frecuentes en mujeres lactantes, pero también en adolescentes, posiblemente por obstrucción ductal relacionada con intensa estimulación hormonal.

Las galactoforitis son procesos inflamatorios localizados junto a la areola.

Los tumores inflamatorios no infecciosos suelen relacionarse con traumatismos; después de una contusión aparece una masa firme, dolorosa y mal definida. El hematoma posterior verifica el diagnóstico. Los traumatismos mamarios son la causa más común de necrosis grasa, aunque su presentación es tardía y muchas pacientes no son capaces de relacionarlo con el trauma. Puede ser necesario la realización de una biopsia para confirmar el diagnóstico sobre todo si la historia del traumatismo no está clara<sup>5</sup>.

## 4. La intumescencia mamaria neonatal.

Es una situación fisiológica muy frecuente en los primeros días de vida debido al paso de estrógenos maternos al recién nacido (60-90%) y se da por igual en ambos sexos<sup>5</sup>. El hallazgo clínico es una tumefacción mamaria, uni o bilateral, de consistencia dura y con posible secreción láctea. Puede asociarse con otros síntomas como la intumescencia genital, hidrocele fisiológica, la secreción mucohemorrágica vaginal y lesiones de acné en cara.

El pronóstico es bueno con una evolución espontánea hacia la normalidad y no precisa tratamiento, excepto si se asocia a una infección añadida. No es conveniente la manipulación quirúrgica<sup>7</sup>.

## 5. Telarquia prematura.

Desarrollo mamario precoz antes de los 8 años. La telarquia aislada es frecuente y carece de importancia. Las mamas pueden alcanzar un tamaño variable y suelen regresar espontáneamente al cabo de unos meses; posteriormente tiene lugar un desarrollo mamario normal. La causa parece corresponder a un hiper-estrogenismo transitorio<sup>5</sup>.

La actitud a seguir es la valoración ecográfica y sobre todo tranquilizar a la paciente y a su entorno familiar.

## 6. Ginecomastia.

Es la patología mamaria más frecuente en el varón. Se define como la proliferación benigna del tejido glandular mamario. Clínicamente se evidencia una masa de consistencia elástica que se extiende concéntricamente desde el pezón<sup>10</sup>. Es preciso diferenciar esta entidad de la falsa ginecomastia, pseudo-ginecomastia o lipomastia en la que no existe tejido glandular y que se relaciona con la obesidad o es de carácter hereditario.



La etiología de la verdadera ginecomastia es variada, clasificándose en:

► **Fisiológica:** Podría denominarse hipertrofia puberal pasajera. Entre los 10 y 16 años con una frecuencia del 50%. Puede ser uni o bilateral y se caracteriza por un aumento del tamaño de la mama y de la sensibilidad de la misma. Suele evolucionar hacia una desaparición espontánea. Solo requiere observación.

► **Por aumento de estrógenos:** Debido a ingesta de anabolizantes con el fin de aumentar la masa muscular en deportistas, endocrinopatías, tumores testiculares y suprarrenales, síndrome adrenogenital, hermafroditismo, tratamiento hormonal de problemas prostáticos, cirrosis hepática, consumo prolongada de marihuana. Y a considerar el papel de los disruptores endocrinos, de actualidad en los últimos años por el uso de preparados herbales con lavanda y aceite del árbol del té, o extractos de *Melaleuca alternifolia*<sup>11</sup>.

► **Por déficit de testosterona:** Síndrome de Klinefelter, Insuficiencia Hipofisaria. No se ha encontrado mayor riesgo de cáncer de mama en hombres con ginecomastia respecto a la población que no la presenta, excepto en pacientes con síndrome de Klinefelter en los que este riesgo se eleva 60 veces más.

► Grado I	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Aumento mamario discreto.</li> <li>&gt; Profusión limitada a la zona areolar.</li> </ul>
► Grado II	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Aumento mamario notorio que provoca SIF.</li> <li>&gt; Sin ptosis, el CAP permanece por encima del SIF.</li> </ul>
► Grado III	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Cierta grado de ptosis mamaria y exceso de piel.</li> <li>&gt; El CAP se sitúa hasta 1 cm por encima del SIF.</li> </ul>
► Grado IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Ptosis intensa.</li> <li>&gt; Mama péndula con exceso importante de piel.</li> <li>&gt; El CAP se sitúa a más de 1 cm por debajo del SIF.</li> </ul>

SIF: Surco inframamario. CAP: Complejo areola-pezones.

Tabla 21.IV. Clasificación clínica de la ginecomastia.

En 2008, Corcova y Moschella<sup>12</sup> elaboraron una clasificación clínica de la ginecomastia. **Tabla 21.IV**

El mecanismo fisiopatológico principal es hormonal, por desequilibrio entre la estimulación de los estrógenos y el efecto inhibitor de los andrógenos.

El tratamiento preventivo consiste en evitar, en lo posible, los fármacos promotores de ginecomastia. En los casos leves solo es necesario la orientación y observación. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son la deformidad persistente, sintomatología dolorosa y los trastornos psicológicos relacionados con la imagen corporal. La técnica quirúrgica depende del grado de ginecomastia y de la proporción y distribución de los diferentes componentes (piel, tejido subcutáneo y glándula). Puede realizarse una exéresis quirúrgica simple, exéresis glandular y liposucción o exéresis quirúrgica y resección cutánea<sup>13</sup>.

## 7. Papilomatosis juvenil.

La papilomatosis juvenil de la mama o enfermedad del queso suizo fue descrita por Rosen y colaboradores en 1980<sup>14</sup>. Es una enfermedad proliferativa benigna de mujeres jóvenes habitualmente menores de 30 años.

La presentación clínica más frecuente es la existencia de un nódulo mamario elástico y móvil. Anatomopatológicamente se caracteriza por presentar hiperplasia epitelial ductal, en ocasiones con atipia marcada y numerosos quistes de diferente tamaño.

Se ha asociado con un aumento en la incidencia de cáncer de mama, tanto en la propia paciente como en la familia (4-15%). Los cánceres asociados con la papilomatosis juvenil son principalmente intraductales, pero también se han descrito cánceres ductales invasores, lobulillares y cáncer secretor<sup>14</sup>.

La extirpación amplia y el control clínico posterior es el manejo más adecuado para esta entidad.

## 8. Patología mamaria y Body Art.

La influencia de la moda actual hace que nos encontremos con nuevas patologías de la mama especialmente por el uso de piercing en el pezón. Los procesos infecciosos derivados de esta práctica presentan unas características especiales: Estafilococos coagulasa negativos, microbacterias y anaerobios en el contexto de galactoforitis y mastitis. Las alteraciones estéticas pueden tener repercusión funcional, en algunos casos, comprometiendo una futura lactancia<sup>15</sup>.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Durante la infancia y adolescencia, la mama raramente presenta patología, siendo lo más habitual las alteraciones del desarrollo y cambios cíclicos en la evolución glandular.
- En las mujeres, el fibroadenoma en sus diferentes formas de presentación es la patología más frecuente en la adolescencia, mientras que en los varones la ginecomastia es la alteración mamaria más prevalente con diferentes grados evolutivos.
- El cáncer de mama es excepcional en la edad infanto-juvenil. Pueden ser metastásicos o primarios. Los grupos de riesgo de cáncer mamario en niñas y adolescentes, son aquellos con menarquía y pubertad precoz, papilomatosis, antecedentes familiares, tratamiento con estrógenos, abuso de radiodiagnóstico radiológico o radioterapia previa.
- La aparición de un cáncer de mama en edad muy joven es un factor de alto riesgo y es preciso descartar la existencia de una anomalía genética predisponente, como la mutación del BRCA-1.

## ☞ Bibliografía:

- [1] Hughes I, Mansel R, Webster D. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987;2(8571):1316-9.
- [2] Wechselberger G, Schoeller T, Piza-katzer H. Juvenile fibroadenoma of the breast. *Surgery* 2002;132(1):106-7.
- [3] Martín E, González I, Sánchez M. Tumor filodes de mama. *Ginecología y Obstetricia Clínica*. 2006;7(1):16-23.
- [4] Piñero Madrona A, Illana Moreno J, Munitiz Ruiz V et al. Tumor filodes de mama maligno, unilateral y multicéntrico. *Cir. Esp.* 2002;71(6):327-9.
- [5] Sánchez de la Cruz B, Hernández G. Patología mamaria en niñas y adolescentes. En: *Ginecología infantojuvenil*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2011.p.289-310. ISBN978-950-06-0277-8.
- [6] Kayton MI, Delgado R, Busam K et al. Experience with 31 sentinel lymph node biopsies for sarcomas and carcinomas in pediatric patients. *Cancer* 2008;112(9):2052-9.
- [7] Protocolos SEGO. Patología mamaria en la adolescencia (actualizado en febrero del 2013). *Prog Obstet Ginecol*. 2014;57(6):280-3.
- [8] Albright F, Butler AM, Hampton AO et al. Syndrome characterized by osteitis fibrosis disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction with precocious puberty in females. Report of five cases. *N Engl J Med* 1937;216:727-46.
- [9] Forbes AP, Henneman PH, Griswold GL et al. Syndrome characterized by galactorrea, amenorrea and low usion with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1954;14(3):265-71.
- [10] Del Val Gil JM. Ginecomastia. En: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. *Cirugía de la mama. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid. Arán Ediciones; 2006. p 139-44. ISBN 84-95913-97-6.
- [11] López-Rodríguez JA, Duelo M. Ginecomastia unilateral en prepuber por aceite de árbol del té. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(6):e18-e19.
- [12] Cordova A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(1):41-9.
- [13] Acea Nebriil B. Técnicas oncológicas en el tratamiento quirúrgico de la ginecomastia. En: Acea Nebriil B. *Técnicas oncológicas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama*. Barcelona: Elsevier. Masson; 2009. ISBN 9788445818688.
- [14] Rosen PP, Cantrell B, Muller DL, et al. Juvenile Papillomatosis (Swiss cheese disease) of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1980;4(1):3-12.
- [15] Meltzer DI. Complications of body piercing. *Am fam Physician* 2005;72(10):2029-34.

## ► Capítulo 22

# Lesiones precursoras y preinvasivas del cáncer de mama. Hiperplasia. Hiperplasia atípica. Lesiones de células columnares y carcinoma *in situ*.

Francesc Tresserra Casas, María Ángeles Martínez Lanao, Carmen Ardiaca Bosch, Melissa Fernández Acevedo.

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<sup>1</sup>. Entre las lesiones hiperplásicas, descritas por Azzopardi como epiteliosis en 1979<sup>2</sup> y el cáncer invasivo de la mama, están las lesiones preinvasivas, que son aquellas lesiones epiteliales proliferativas 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. En la actualidad las lesiones precursoras se consideran más bien un indicador de riesgo que una lesión realmente precursora<sup>3</sup>.

Tanto las lesiones precursoras como las preinvasivas muestran dificultades diagnósticas por falta de criterios estrictos que condicionan una baja reproducibilidad inter e intraobservador<sup>4</sup>. Esta situación se ha puesto de manifiesto en trabajos clásicos realizados por Rosai<sup>5</sup> y posteriormente por otros autores<sup>6</sup>, en los que a través de lesiones seleccionadas demuestran que no hay consenso a la hora de la interpretación diagnóstica para una misma lesión, entre patólogos expertos en patología mamaria.

Aunque actualmente estas lesiones se agrupan bajo el término lesiones proliferativas de la mama, las lesiones precursoras son: Hiperplasia ductal (con o sin atipia), lesiones de células columnares y la neoplasia lobulillar. Las lesiones preinvasivas son el carcinoma intraductal y el carcinoma lobulillar *in situ*.

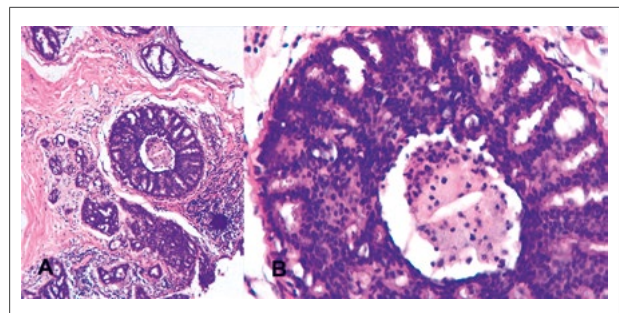


Figura 22.1. Hiperplasia intraductal usual o no atípica. Proliferación intraductal con formación de luces secundarias de trayecto irregular y sin atipia citológica.

### A Hiperplasia intraductal usual o no atípica (HIU). Fig 22.1

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<sup>7</sup>.

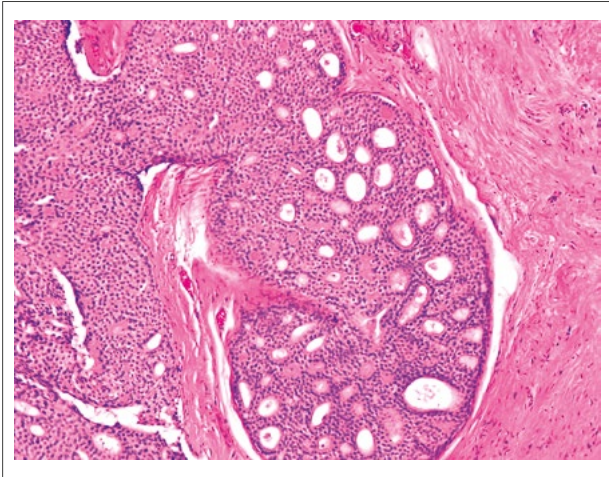


Figura 22.2. Hiperplasia intraductal atípica. Proliferación intraductal de células monomorfas con presencia de luces secundarias rígidas. La extensión de la lesión no supera los 2 mm.

### B Hiperplasia intraductal atípica (HIA). Fig 22.2

Es una lesión caracterizada por una alteración arquitectural, citológica y por su extensión. Es una proliferación monomorfa de células de tamaño pequeño o mediano de morfología redonda u oval con una distribución regular. Los núcleos son redondos y en ocasiones se disponen formando un patrón rosetoide. En ocasiones hay nucléolos de pequeño tamaño y las mitosis son escasas. Ocasionalmente puede haber necrosis. Esta proliferación se dispone formando espacios geométricos con patrón cribiforme, formando puentes o micropapilas<sup>4</sup>. Estos cambios han de ocupar menos de dos espacios ductales separados o un área agregada inferior a 2 mm<sup>7,8</sup>. Cuando la lesión supera estos límites ha de plantearse el diagnóstico de carcinoma intraductal de bajo grado. Inmunohistoquímicamente la HIA expresa receptores estrogénicos de forma difusa y es negativa para la citoqueratina 5/6, a diferencia de la HIU en la que los receptores estrogénicos y la citoqueratina 5/6 muestran una positividad heterogénea<sup>9</sup>.

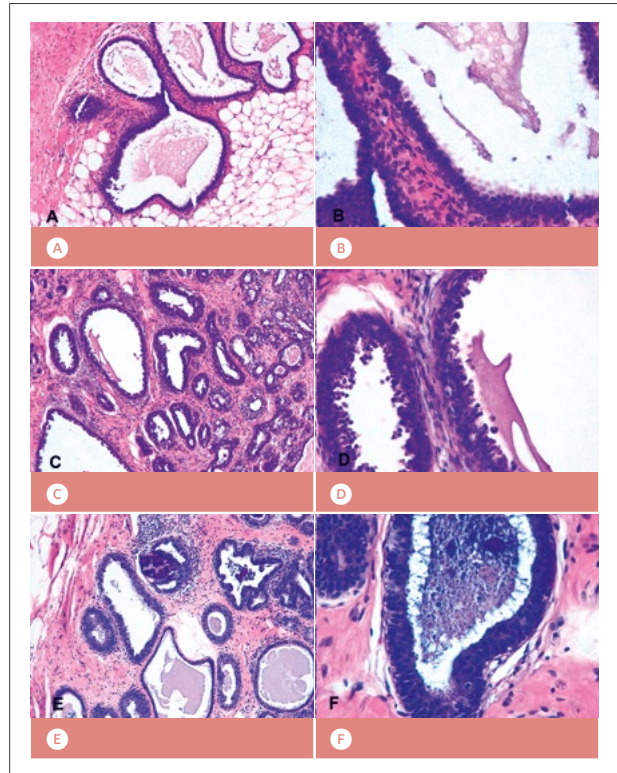


Figura 22.3. Lesiones de células columnares. Conducto distendido revestido por una sola hilera de células correspondiente al cambio de células columnares (A y B), con estratificación celular correspondiente a la hiperplasia de células columnares (C y D) y con atipia correspondiente a la atipia en epitelio plano (E y F).

### C Lesiones de células columnares.

Incluyen el cambio de células columnares, la hiperplasia de células columnares y la atipia en epitelio plano (FEA) y se caracterizan por unos conductos dilatados revestidos por un epitelio mono o multiestratificado de células columnares, con proyecciones apicales que en muchas ocasiones muestran secreción y microcalcificaciones intraductales. En el cambio de células columnares estas se disponen en una sola hilera y de forma paralela a la membrana basal (Fig. 22.3A). En la hiperplasia de células columnares las células se disponen de forma multiestratificada (Fig. 22.3B). En la FEA (Fig. 22.3C), las células son más cúbicas, monomorfas y con pérdida de la polarización nuclear. Pueden mostrar micropapilas aunque no puentes ni patrón cribiforme, hallazgos que si están presentes debe plantearse el diagnóstico de carcinoma intraductal de bajo grado<sup>9-11</sup>. Inmunohistoquímicamente son negativas para la citoqueratina 5/6 y los receptores de estrógenos muestran positividad fuerte y difusa<sup>9</sup>.

La FEA se asocia en muchos casos a HIA, carcinoma *in situ*, neoplasia lobulillar y carcinoma infiltrante de la variedad tubular. Es por ello que ante una lesión de FEA ha de descartarse una de estas lesiones asociadas<sup>10</sup>.

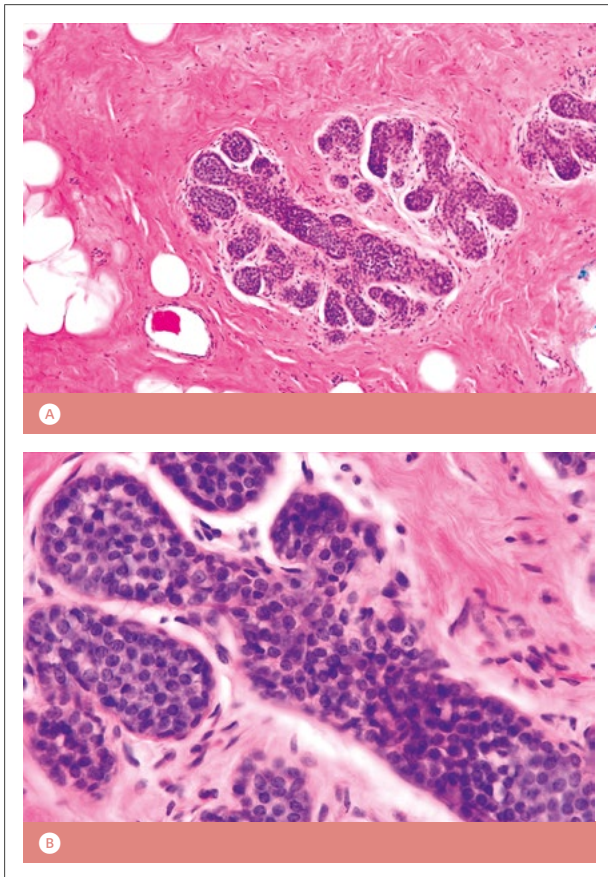


Figura 22.4. Hiperplasia lobulillar atípica. Proliferación celular que rellena completamente el acino y lo distiende (A y B).

#### D Hiperplasia lobulillar. Fig 22.4

Siempre es atípica y está representada por una proliferación de células monomorfas en una o más unidades lobulillares y que afectan a menos del 50% del lobulillo<sup>3</sup>.

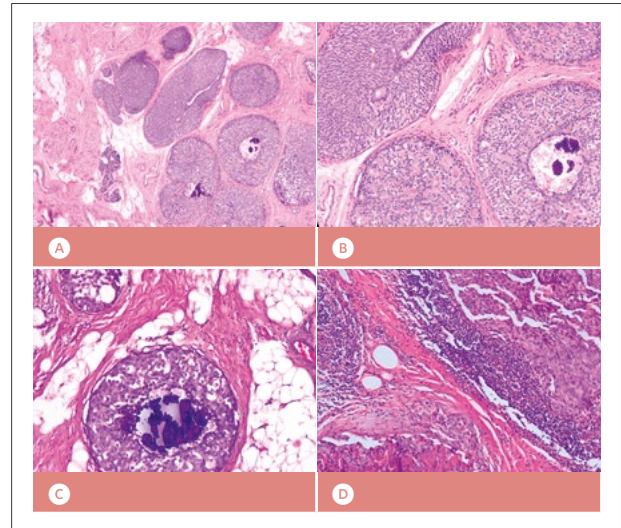


Figura 22.5. Carcinoma intraductal. Proliferación monomorfa con atipia de bajo grado (A y B). Proliferación de células pleomórficas con necrosis correspondiente a un carcinoma intraductal de alto grado (C y D).

#### E Carcinoma intraductal (CID).

Definido como una proliferación epitelial maligna confinada al conducto mamario, limitada por la membrana basal, sin invasión del estroma adyacente<sup>4</sup>. El mayor problema diagnóstico radica en diferenciar la HIA del CID de bajo grado Fig. 22.5A, que se caracteriza por un incremento de la celularidad del conducto, con formación de luces rígidas y núcleos redondos o monomorfos en una extensión de más de dos conductos afectados o en un área de más de 2 mm<sup>7,8</sup>. El CID de alto grado Fig. 22.5B es una proliferación de arquitectura variable de células grandes, pleomórficas con mitosis atípicas y habitualmente necrosis central.

Para clasificar el CID existen múltiples clasificaciones **Tabla 22.1** 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, de grado intermedio y de bajo grado<sup>12-19</sup>.

Uno de los sistemas más utilizado es el Índice de Van Nuys que no sólo clasifica el carcinoma intraductal sino que además indica la conducta a seguir en dependencia del tamaño del tumor, la amplitud de los márgenes, el grado histológico y la edad de la paciente<sup>18</sup>.

CLASIFICACIÓN	GRADO	PATRÓN	ATIPIA	NECROSIS
Lagios 1989 <sup>12</sup> (atipia, mitosis, necrosis)	I	Sólido	Si (+++)	Si
	II	Papilar/Cribiforme	Si (+++)	Si
	III	Cribiforme	Si (++)	No/Focal
	IV	Cribiforme/Micropapilar	No	No
Tavassoli AFIP (1992) <sup>13</sup> (atipia, necrosis)	1		No	No
	2		Si (+)	No
			No	Si (+)
	3		Si (+++)	No/Si
Bellamy (1993) <sup>14</sup> (arquitectura)	Bajo	Papilar/Cribiforme		
	Alto	Comedo/Sólido		
Holland (1994) <sup>15</sup> Grupo europeo patólogos (arquitectura, atipia)	Bien Dif	Cribiforme/Micropapilar	Si (+)	No
	Moderadamente Dif	Cualquiera	Si (++)	No
	Pobrementemente Dif	Sólido/Cribiforme	Si (+++)	No/Si
Nothingham (1994) <sup>16</sup> (necrosis, arquitectura)	1	Comedo		Comedo
	2	Cribiforme/Micropapilar		No comedo
	3	Cribiforme/Micropapilar		No
Leal (1995) <sup>17</sup> (atipia)	1		No	
	2		Si (+/++)	
	3		Si (+++)	
Van Nuys (1995) <sup>18</sup> (atipia, necrosis)	Bajo grado		Si (+/++)	No
	Bajo grado con necrosis		Si (+/++)	Si
	Alto grado		Si (+++)	No/Si
Grupo europeo screening mamario (1997) <sup>19</sup> (atipia)	1		Si (+)	
	2		Si (++)	
	3		Si (+++)	

Tabla 22.1. Clasificación del carcinoma intraductal.

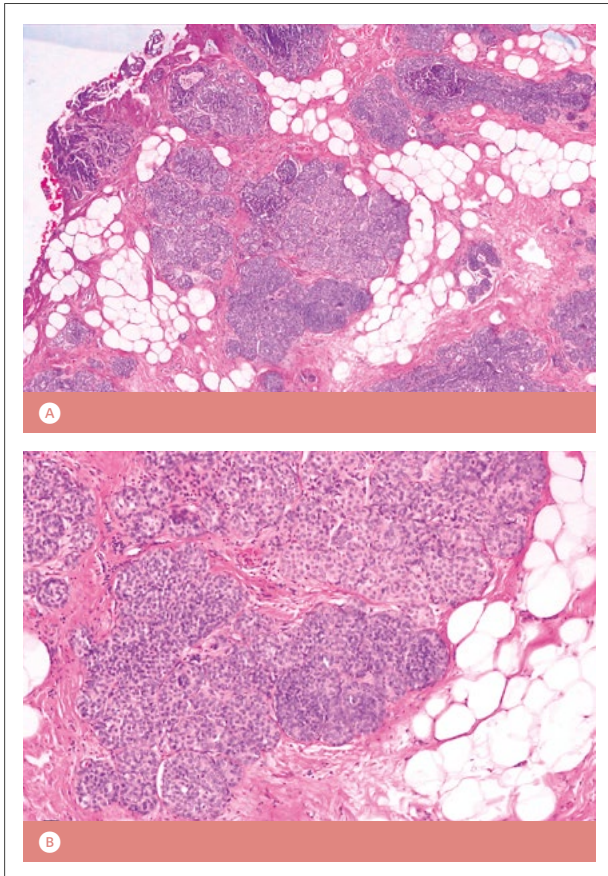


Figura 22.6. Carcinoma lobulillar in situ. Proliferación de células de pequeño tamaño que distienden el acino en más de un 50% de su volumen.

#### F Carcinoma lobulillar in situ.

Es una proliferación monomorfa de células de núcleo redondo y pequeño tamaño que distienden el lobulillo en más de un 50% [Fig. 22.6](#). Las células muestran pérdida de la cohesividad aunque se mantiene la estructura lobulillar. No hay formación de luces. La necrosis y microcalcificaciones no son habituales en la forma clásica, pero sí en la variante pleomórfica en la que las células muestran mayor tamaño y nucléolo prominente<sup>3</sup>.

#### G Neoplasia mamaria intraepitelial (MIN).

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 utilizado en otros órganos, Tavassoli introdujo este término que incluye la neoplasia lobulillar intraepitelial (LIN), la neoplasia ductal intraepitelial (DIN) e incluso la neoplasia papilar intraductal (PIN)<sup>20</sup>. Es fácil confundir la denominación PIN de Papillary Intraepithelial Neoplasia con PIN de Prostatic Intraepithelial Neoplasia, por lo que se podría denominar PAIN de Papillary Intraepithelial Neoplasia, aunque coincide con Pancreatic Intraepithelial Neoplasia.

La neoplasia lobulillar intraepitelial se subdivide en: LIN1 caracterizada por una proliferación que llena pero no distiende el acino. LIN2 cuando la proliferación distiende el acino. LIN3 si los acinos confluyen entre si corresponde al LIN3 tipo 1 y si hay células en anillo de sello al LIN3 tipo 2<sup>21</sup>.

En su última versión<sup>22</sup>, el DIN ha quedado definido como [Tabla 22.II](#) véase pág. 182: DIN 1 que incluye el DIN 1a que corresponde a atipia en epitelio plano, DIN 1b con afectación parcial o completa de un conducto de 2 mm o menos y DIN 1c cuando hay afectación completa de un conducto de más de 2 mm. El DIN 2 representa el carcinoma intraductal de diferenciación intermedia o grado 2, al carcinoma intraductal micro papilar 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. No obstante, en la última clasificación de la OMS del cáncer de mama, la clasificación DIN no aparece<sup>23</sup>.

Clasificación DIN	Diagnóstico	Conducta
DIN 1 (a) tipo plano	Atipia en epitelio plano	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; No reexcisión.</li> <li>&gt; Mamografía cada 6 meses 2-3 años.</li> </ul>
DIN 1 (b) 2 mm o menos	Afectación parcial o completa de un conducto de menos de 2 mm.	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Excisión con margen libre.</li> <li>&gt; Seguimiento.</li> <li>&gt; Valorar tamoxifeno</li> </ul>
DIN 1 (c) más de 2 mm.	Afectación completa de un conducto superior a 2 mm.	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Excisión con margen libre.</li> <li>&gt; Radioterapia.</li> <li>&gt; Valorar tamoxifeno</li> </ul>
DIN 2	CID grado 2 (Cribiforme/ micropapilar con necrosis o atipia) Tipos especiales	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Excisión con margen libre</li> </ul>
DIN 3	CID grado 3 Anaplásico con o sin necrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Excisión con margen libre</li> </ul>

DIN: Neoplasia ductal intraepitelial.  
 CID: Carcinoma intraductal. RH: Receptores hormonales.  
 DIN de bajo grado: Corresponde a la hiperplasia intraductal y no requiere re-excisión.

Tabla 22.II. Clasificación DIN y conducta a seguir. Modificado de Tavassoli FA<sup>22</sup>.

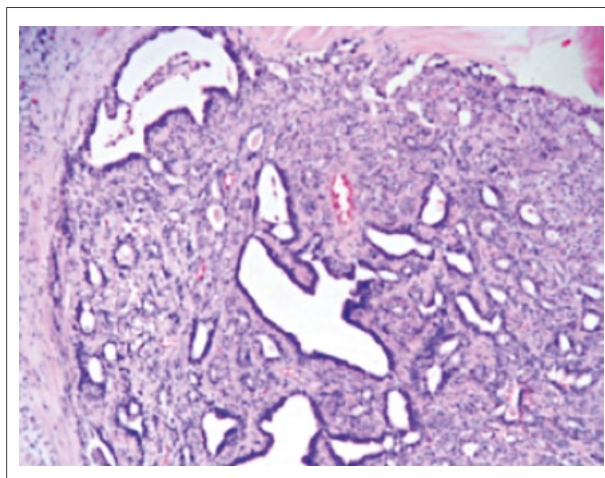


Figura 22.7. Papiloma atípico. Lesión papilar con áreas con atipia nuclear grado 1 y una disminución o ausencia de células mioepiteliales, ocupando un área inferior a un tercio de la extensión de la lesión.

#### H Lesiones papilares precursoras y preinvasivas.

Son una proliferación epitelial arborescente, simple o compleja, con ejes conectivo-vasculares, adherida a la pared de un conducto dilatado por un pedículo de grosor variable y con presencia de células mioepiteliales. En el papiloma atípico (Fig. 22.7) la lesión papilar muestra áreas de HIA o DIN 1 con atipia nuclear grado 1 y una disminución o ausencia de células mioepiteliales, además de pérdida de expresión de la citoqueratina 5/6, ocupando un área inferior a un tercio de la extensión de la lesión. En el carcinoma papilar intraductal el área de atipia supera el tercio de la extensión de la lesión, pero ocupa menos del 90% de la extensión de la lesión con células mioepiteliales en la periferia del conducto<sup>24</sup>. Una condición especial es el carcinoma papilar intraquístico que presenta un carcinoma papilar en el interior de un conducto dilatado quísticamente en el que no se identifican células mioepiteliales, que se asocia en muchas ocasiones a carcinoma ductal infiltrante convencional en la periferia. Presenta un excelente pronóstico<sup>24</sup>.



► En conclusión, las lesiones hiperplásicas y preinvasivas del cáncer de mama suponen un espectro histopatológico muy amplio para expresar un intervalo evolutivo muy pequeño. Se trata de establecer la frontera entre aquellas lesiones que evolucionaran a cáncer o no, y de aquellas infiltrantes con potencial de diseminación metastásica. La unificación de criterios y la adopción de sistemas de clasificación ampliamente utilizados con éxito en otros órganos, puede ayudar a resolver este problema contribuyendo a establecer de forma más precisa su pronóstico y la conducta terapéutica a seguir.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Las lesiones precursoras y preinvasivas del cáncer de mama son un espectro histopatológico de difícil diagnóstico, con gran variabilidad interobservador.
- La distinción entre hiperplasia intraductal atípica y carcinoma intraductal de bajo grado se basa en criterios cualitativos y cuantitativos en función de la extensión de la lesión.
- Las clasificaciones del carcinoma intraductal tienen en cuenta patrones arquitecturales, características nucleares y presencia de necrosis.
- Las lesiones de células columnares incluyen el cambio de células columnares, hiperplasia de células columnares y la atipia en epitelio plano.
- La clasificación DIN pretende aplicar a la mama las clasificaciones de lesiones precursoras y preinvasivas que se aplican en otros órganos, aunque su implantación no ha alcanzado la universalidad que pretendía.

#### ☞ 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(1):42-50.
- [2] Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR. *Problems in breast pathology*. Philadelphia: WB Saunders;1979. p 113-28.
- [3] Simpson PT, Gale T, Fulford LG, et al. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2003;5(5):258-62.
- [4] Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH): current definitions and classification. *Breast Cancer Res* 2003;5(5):254-7.
- [5] Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(3):209-21.
- [6] Ghofrani M, Tapia B, Tavassoli FA. Discrepancies in the diagnosis of intraductal proliferative lesions of the breast and its management implications: results of a multinational survey. *Virchows Arch*. 2006;449(6):609-16.
- [7] Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65(3):518-29.
- [8] Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol*. 1992;23(10):1095-7.
- [9] Collins LC. Precursor Lesions of the Low-Grade Breast Neoplasia Pathway. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(1):177-97.
- [10] Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia-classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res*. 2003;5(5):263-8.
- [11] Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol*. 2003;10(3):113-24.
- [12] Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989;63(4):618-24.
- [13] Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. New York: Appleton and Lange; 1999. p 373-97.
- [14] Bellamy CO, McDonald C, Salter DM, et al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993;24(1):16-23.
- [15] Holland R, Peterse JL, Millis RR, et al. Ductal carcinoma in situ. A proposal for a new classification. *Sem Diagn Pathol* 1994(3);11:167-80.
- [16] Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, et al. Ideas in pathology. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994; 7 (2) :257-62.
- [17] Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and c-erbB-2 protein. *Cancer* 1995;75(8):2123-31.
- [18] Silverstein MJ. The University of Southern California/ Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43.
- [19] Royal College of pathologists working group for breast screening pathology. *Pathology Reporting in Breast Cancer Screening*. Sheffield: NHS breast Screening Programme (Publications No3);1997. p 22-7.
- [20] Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: Introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11(2):140-54.
- [21] Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002;440(2):134-8.
- [22] Tavassoli FA. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2(3):116-7.
- [23] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4a. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al editor. Geneva, Switzerland: Published by the International Agency for research on cancer (IARC); 2012. ISBN 978-92-832-2433-4.
- [24] Rakha EA, Ellis IO. Diagnostic challenges in papillary lesions of the breast. *Pathology*. 2018;50(1):100-10.

## ► Capítulo 23

# Imágenes diagnósticas de las lesiones premalignas. Correlación radio-patológica.

Sergi Ganau Macías, Antonio Mariscal Martínez, Xavier Andreu Navarro.

El incremento del número de estudios por imagen de la mama, en gran parte debido a la extensión y consolidación de los programas de cribado poblacional o de los cribados en mujeres de alto riesgo, así como el aumento en la calidad de imagen asociado a los avances tecnológicos, han propiciado una mayor detección de hallazgos tributarios de tipificación histológica. Todo ello, junto al uso cada vez más extendido de las biopsias percutáneas –bien sean de tipo corte o asistidas por vacío–, ha motivado un aumento en el diagnóstico de lesiones premalignas y preinvasivas.

En este capítulo se repasarán todas estas lesiones haciendo hincapié en sus diversas manifestaciones según las diferentes técnicas por imagen empleadas. También se incidirá en el valor de la correlación radio-patológica, de gran importancia en el manejo terapéutico de estas lesiones, a menudo problemático y controvertido por el riesgo de infradiagnóstico (cuando la lesión va asociada a procesos más agresivos) o de sobrediagnóstico (cuando las lesiones no van a progresar) y que pueden conducir a un tratamiento insuficiente o a un sobretratamiento, respectivamente.

### 1. Lesiones premalignas.

#### 1.1. Atipia de epitelio plano (AEP).

La AEP se define como proliferación intraductal de bajo riesgo, consistente en escasas hileras de células columnares con atipia de bajo grado (monomórficas), sin alteraciones arquitecturales secundarias (arquitectura plana). Cuando se añaden alteraciones arquitecturales (patrón cribiforme, habitualmente) hablamos de hiperplasia ductal atípica (HDA) en el contexto de AEP. La AEP pura se asocia a un riesgo muy discreto de infraestimación (x 1-2 veces), y correspondiendo a casos de HDA y carcinoma ductal *in situ* (CDIS), con casos muy aislados de carcinomas invasores de bajo grado (carcinomas tubulares, lobulillares clásicos..). Este porcentaje aumenta en casos con HDA en contexto de AEP.

#### A Hallazgos clínico-radiológicos en la AEP:

Existe escasa información en la literatura de los hallazgos radiológicos asociados con la AEP. Esta se presenta habitualmente en mujeres de 30-50 años, de forma asintomática. Su detección se realiza mayoritariamente mediante mamografía, siendo el hallazgo más común la presencia de calcificaciones amorfas **Fig. 23.1** véase pág. 185, seguido por las pleomórficas finas y las heterogéneas groseras<sup>1,3</sup> y el patrón de distribución más frecuente es la agrupación o “clúster”. Esta forma de presentación de las calcificaciones en la AEP es indistinguible de las calcificaciones presentes en las otras lesiones de células columnares (LCC) y en la HDA o el CDIS.

Menos frecuentemente la AEP puede detectarse mediante ecografía. El incremento del uso de la ecografía y la biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por ecografía, tanto en el examen diagnóstico como en el programa de cribado, han motivado un aumento en su diagnóstico, con una incidencia que del 0,7% al 3,7%. Sin embargo, los hallazgos ecográficos de la AEP han sido raramente descritos en la literatura<sup>1,3,4</sup>. La AEP cuando presenta traducción ecográfica suele manifestarse en forma de nódulo, de forma irregular, de márgenes microlobulados, hipoecogénicos o de ecoestructura compleja, con una orientación paralela, con o sin calcificaciones asociadas **Fig. 23.2** véase pág. 185. Esta forma de presentación no es específica de la AEP siendo similar a las otras LCC sin atipia y a la observada en la HDA y CDIS<sup>1,3</sup>. Estos hallazgos ecográficos solo nos servirán para catalogar la lesión dentro de la categoría BI-RADS 4 y la ecografía nos ayudará como guía para la realización de la biopsia percutánea.

En cuanto a los hallazgos de estas lesiones por resonancia magnética (RM), Elif et al.<sup>3</sup> describen 10 casos de LCC sometidos a RM tras la ecografía. Estas lesiones mostraron características benignas con respecto a su morfología y apariencia en las imágenes potenciadas en T2, mientras que pueden mostrar curvas cinéticas sospechosas tipo 2 y 3. No mostraron relación significativa entre las LCC y los hallazgos por RM.

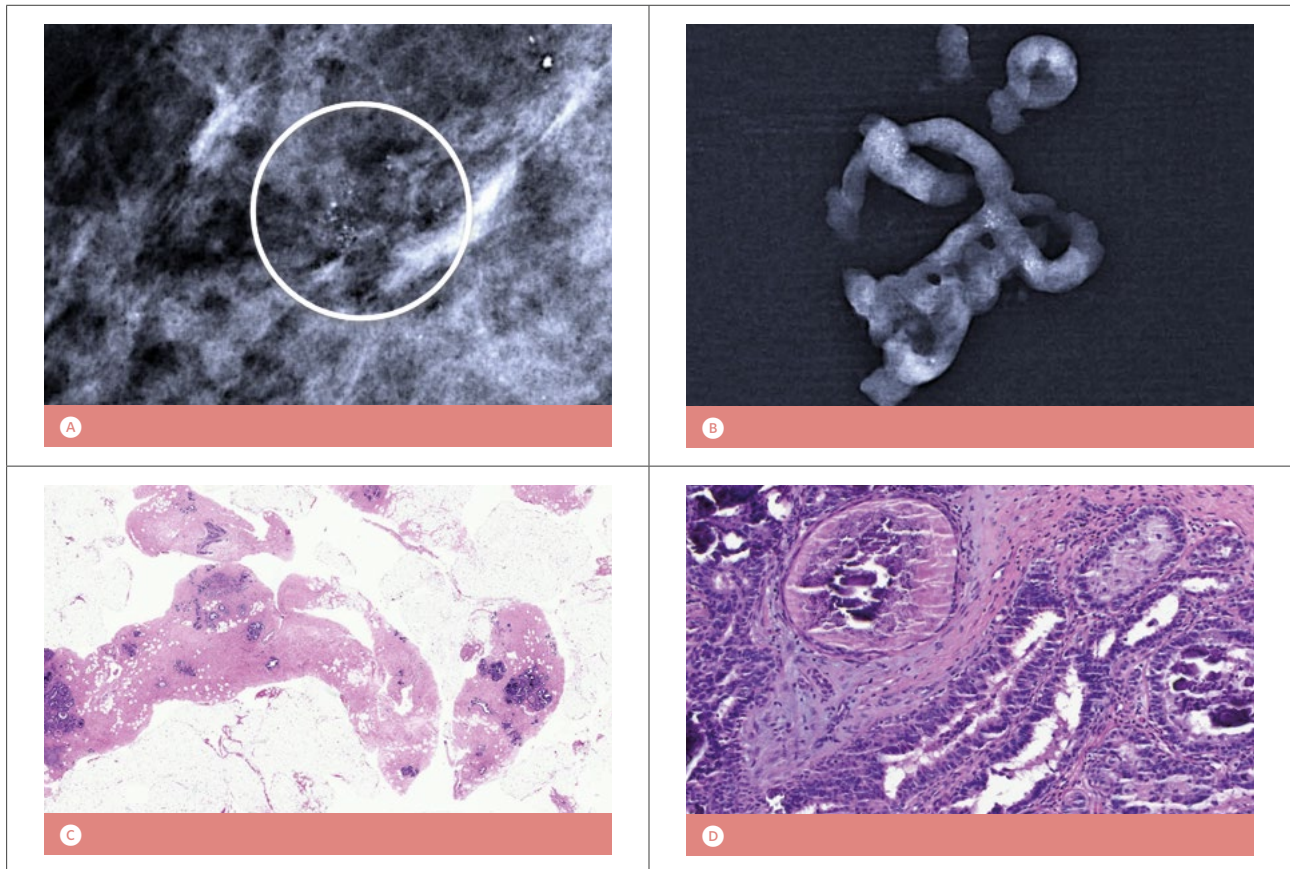


Figura 23.1. Mujer de 52 años (cribado).

- A** Mx: grupo de calcificaciones amorfas.
- B** BAV guiada por estereotaxia (9G). Cilindros con calcificaciones.
- C-D** Histología: Grupos dispersos de proliferación de ductos ectásicos (adenosis de ductos romos) con microcalcificaciones asociadas (HE x 4). En detalle, revestimiento epitelial con atipia de bajo grado en relación con las microcalcificaciones (HE x 20).

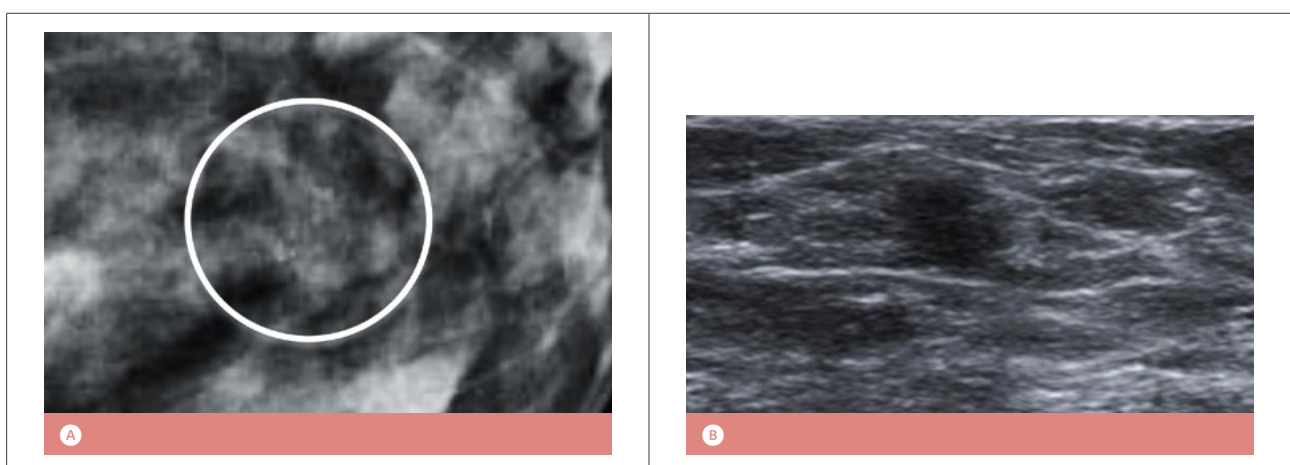


Figura 23.2. Mujer de 63 años (cribado).

- A** Mx (magnificación). Agrupación de calcificaciones amorfas en mama izquierda.
- B** Ecografía: Nódulo hipocogénico de morfología irregular y contornos microlobulados. BAG (14G) guiada por ecografía: AEP. La escisión quirúrgica mostró HDA en el examen patológico.

## **B** Correlación radiopatológica en la AEP:

La frecuencia de la AEP pura (sin asociación con otras de lesiones de alto riesgo) es del 1,5% del total de biopsias percutáneas guiadas por estereotaxia y ecografía, con un riesgo de desarrollar cáncer de mama dos veces superior a la población general<sup>5</sup>. En el estudio de Solorzano et al.<sup>1</sup> la frecuencia de AEP pura fue del 2.4%. Debido a su frecuente asociación con calcificaciones intraluminales, la AEP se detecta cada vez más en la mamografía de cribado en forma de calcificaciones. La frecuencia de AEP pura cuando se considera las biopsias de calcificaciones por estereotaxia es del 3.6% al 7.6% en las series patológicas y radiológicas<sup>6,7</sup>. Las calcificaciones visibles en la mamografía se corresponden patológicamente con calcificaciones depositadas dentro del lobulillo o la luz del ducto terminal de la unidad ducto-lobulillar terminal (UDLT). Estas pueden hallarse también en la HDA, CDIS, hiperplasia epitelial ordinaria, papilomatosis y adenosis esclerosante<sup>2</sup>.

La AEP, a diferencia de otras LCC, coexiste comúnmente con otras lesiones significativas incluyendo la HDA, CDIS de bajo grado, neoplasia lobular y el carcinoma tubular. Además presenta hallazgos inmunofenotípicos y atipias citológicas similares a la HDA y al CDIS de bajo grado. Estudios moleculares y perfiles genómicos han demostrado una estrecha relación entre la AEP, el CDIS de bajo grado y el carcinoma tubular. Estas asociaciones han motivado a algunos autores a considerar la AEP como un precursor tanto del CDIS de bajo grado como de un carcinoma invasivo<sup>8</sup>.

El diagnóstico se establece mediante las técnicas de biopsia percutánea de las calcificaciones. Sin embargo existe un porcentaje variable de infraestimación histológica de malignidad tras la biopsia quirúrgica (0-30%)<sup>2,7</sup>, según si se trata de una AEP pura o no.

El diagnóstico histológico preoperatorio de AEP mediante BAV plantea un dilema en el manejo clínico de estas lesiones. Si revisamos la literatura podemos observar que existen pocos estudios que aborden las manifestaciones radiológicas de presentación de la AEP y su correlación radiopatológica<sup>1-3</sup> y muchos de estos estudios corresponden a series cortas y a menudo con un falta de una correlación radiopatológica detallada<sup>5-7,9,10</sup>.

En estos estudios se observa que no existen unos factores clínicos, radiológicos o patológicos asociados significativamente con la infraestimación. Pueden influir el tamaño de la lesión y el número de calcificaciones extraídas. La infraestimación es mayor cuando se presenta con nódulos en la ecografía, recomendándose en estos casos la escisión quirúrgica. También es mayor con la BAG que con la BAV, recomendándose esta última como técnica de elección.

En general, la indicación de biopsia quirúrgica es clara cuando la AEP se asocia con la HDA en la biopsia percutánea, por su marcada infraestimación. Pero existen dudas cuando la AEP es pura. En los dos trabajos con mayor número de casos, existen discrepancias en el manejo de la AEP pura. Uzoaru et al.<sup>9</sup> aconsejan seguimiento radiológico por su baja incidencia de infraestimación (3%) y no encuentran malignidad a los 5 años de seguimiento en los casos controlados sin escisión quirúrgica. Por el contrario, Bianchi et al.<sup>10</sup>, en la serie más larga de AEP, aconsejan la escisión quirúrgica debido al elevado riesgo de infraestimación tras la BAV, incluso cuando se trata de un resultado de AEP pura, con una infraestimación del 9.5%. Estos autores justifican la exéresis quirúrgica dado que ningún parámetro clínico-patológico predice qué casos presentarán cáncer en la escisión quirúrgica.

La posibilidad de seguimiento con pruebas de imagen sin escisión quirúrgica, podría ser considerada en aquellos casos en los que se consigue la exéresis total de las calcificaciones mediante los cilindros obtenidos con la BAV y con un resultado de AEP focal en el examen histológico<sup>6,7</sup>. Estudios más recientes han mostrado una infraestimación mucho menor para la AEP pura tras la BAV realizada por calcificaciones, especialmente en casos con una adecuada concordancia radiopatológica, sugiriendo que estas lesiones no requieren la exéresis quirúrgica<sup>11,12</sup>. Estos estudios sugieren que en casos con exéresis completa de las calcificaciones tras la BAV el riesgo de infraestimación es muy bajo y, por lo tanto, la escisión quirúrgica no es necesaria. Sin embargo Bianchi et al.<sup>10</sup> no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la infraestimación de malignidad con la exéresis completa o incompleta de las calcificaciones. Asimismo Hugar et al.<sup>12</sup> no observan infraestimación a CDIS o carcinoma invasivo en 67 casos con exéresis incompleta de las calcificaciones.

Todo ello sugiere que son necesarias investigaciones adicionales para determinar qué casos con calcificaciones residuales requieren escisión quirúrgica.

Finalmente, el segundo Consenso Internacional realizado sobre las lesiones mamarias de potencial maligno incierto (B3), considera la escisión con de la AEP mediante BAV como una opción apropiada<sup>13</sup>.

### 1.2. Hiperplasia ductal atípica (HDA).

La definición histológica de HDA es la de proliferación intraductal neoplásica de bajo grado, de tamaño <2 mm o afectando a <2 UDLT. Para lesiones histológicas idénticas de mayor tamaño o de afectación más difusa, se emplea el término de carcinoma intraductal (CDIS) de bajo grado.

### A Hallazgos clínico-radiológicos:

En general la HDA es asintomática. Sin embargo, se han descrito algunos casos asociados a palpación anómala y/o telorragia. La mayoría de veces se diagnostica tras una biopsia estereotáxica de un grupo de calcificaciones, que es la presentación mamográfica más frecuente de la HDA. Suelen ser calcificaciones redondeadas –a menudo puntiformes–, amorfas o pleomórficas finas (Fig. 23.3). No es habitual, a diferencia del carcinoma ductal *in situ*, manifestarse como calcificaciones lineales finas. Esto hecho está probablemente relacionado con la ausencia de necrosis central<sup>14</sup>. La HDA, aunque con menor frecuencia, puede manifestarse también como nódulos o asimetrías isodensas, cuando se asocia a fibrosis o

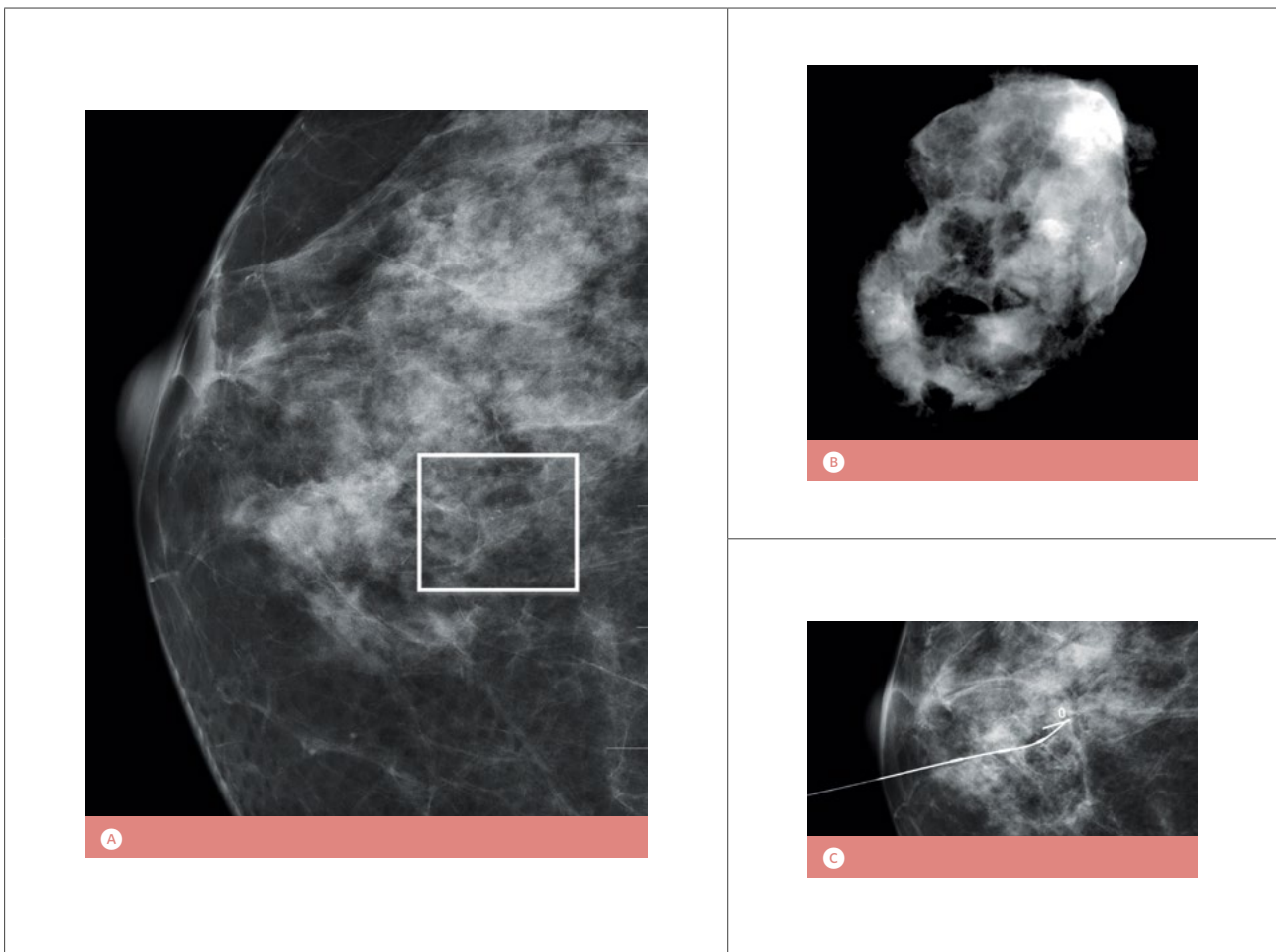


Figura 23.3. Mujer de 69 años (cribado).

- A Mx proyección CC: Grupo de calcificaciones puntiformes de nueva aparición.
- B BAV (9G): HDA. Se extraen todas las calcificaciones y se deja marcador metálico en el lecho.
- C Localización prequirúrgica con arpón. AP pieza: Cambios por biopsia previa sin lesiones residuales.

adenosis, o bien como distorsiones, cuando se asocia a una cicatriz radial o lesión esclerosante compleja. La imagen de un papiloma con HDA no es distinta a la de un papiloma benigno; es decir, la de un nódulo bien definido asociado o no a calcificaciones, de aspecto en algunos casos indeterminado. En todo caso, la presencia de calcificaciones similares es frecuente en ciertas complicaciones benignas de los papilomas, como la fibrosis, la infartación o la hemorragia<sup>15</sup>.

La prevalencia de la HDA en las biopsias de corte guiadas con ecografía es muy inferior (entre un 1-3%). Su apariencia es muy similar a la de un CDIS, siendo el patrón más frecuente el de un nódulo no circunscrito (con probables márgenes microlobulados), escasamente hipoecoico y sin refuerzo acústico ni sombra posterior<sup>16</sup>, aunque también presentan algunas características propias de las lesiones benignas, como la orientación paralela a la piel. Al igual que en el CDIS, el nódulo puede asociarse a extensión ductal. Pero a diferencia de este no es debido a la extensión tumoral sino a cambios proliferativos ductales<sup>17</sup>. La definición de papiloma atípico varía según los autores. Se denominan atípicos aquellos papilomas en los que la presencia de una población de células neoplásicas ocupa un área inferior o igual a 3 mm, o menos de un tercio de la lesión<sup>18</sup>. Cuando la HDA aparece en un patrón papilar la imagen ecográfica tampoco difiere a la de un papiloma benigno (lesión nodular sólida hipoecoica y bien definida, a veces en el interior de un ducto, o bien, como una lesión quística compleja con un nódulo mural). La presencia de calcificaciones o de vasos en una lesión papilar no tiene por qué sugerir atipias.

Según la literatura, la presencia de lesiones premalignas en las biopsias por RM es variable (3-21%)<sup>19</sup> pero superior al de las biopsias por estereotaxia o ecografía. Este hecho va ligado a que las mujeres que se realizan una RM suelen presentar de entrada un cáncer de mama (estudio de extensión) o bien tienen un riesgo nada desdeñable de padecerlo (cribado de alto riesgo; por ejemplo, mujeres con mutaciones BRCA). La HDA no presenta ningún patrón morfocinético específico en la RM<sup>20</sup>. El principal valor de estudiar con RM las HDA detectadas en biopsias guiadas por estereotaxia o ecografía es su elevado valor predictivo negativo para evitar infraestimaciones (hallazgos biopsiados con resultado de HDA y que en la cirugía se demuestran cáncer).

## **B** Correlación radiopatológica:

La HDA es la lesión premaligna más frecuentemente hallada en una biopsia inicial y la que muestra un mayor porcentaje de infraestimación<sup>20,21</sup>. La variable más importante asociada a la infraestimación es el volumen de la muestra biopsiada<sup>22</sup>. Por este motivo, se aconseja siempre la biopsia asistida por vacío (BAV) de las calcificaciones, el modo de presentación más común de esta entidad. En concreto, la infraestimación es más frecuente en el caso de las calcificaciones altamente sospechosas y extensas<sup>23</sup>.

Al igual que en la estereotaxia, el riesgo de infraestimación en el caso de la HDA detectada en la biopsia guiada por ecografía está inversamente relacionado con la cantidad de tejido extraído<sup>24,25</sup>. El uso de los sistemas de vacío no están tan extendidos en la ecografía como en la estereotaxia por razones obvias. Sin embargo su uso está recomendado en la rebiopsia de una HDA hallada en una biopsia con aguja gruesa<sup>16</sup>.

Del mismo modo que no existen evidencias mamográficas y ecográficas claras que puedan sugerir infraestimación, tampoco existen en la RM patrones de captación específicos que permitan sospecharla de un modo preciso.

Debido a esta posibilidad elevada de infraestimación, que incluso en las situaciones definidas como bajo riesgo de infraestimación, es superior al estimado como mínimamente aceptable [ $<5\%$  para Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) o  $<10\%$  para CDIS], independientemente del tipo de biopsia utilizado, la mayoría de estudios aconsejan la exéresis quirúrgica de estas lesiones. Sin embargo, dado el VPN de la RM próximo al 100% ya hay autores que prefieren el seguimiento exhaustivo a la cirugía en aquellos casos de HDA con RM negativa<sup>26</sup>.

### 1.3. Neoplasia lobulillar (NL).

La neoplasia lobulillar clásica (NL), también llamada enfermedad lobulillar, incluye un espectro proliferativo intralobulillar de células epiteliales poco cohesivas, con inmunofenotipo característico (negatividad para E-cadherina y alteración en la inmunoreactividad para beta-catenina y p120). Se define como hiperplasia lobulillar atípica (HLA) o carcinoma *in situ* lobulillar, variante clásica (CLIS), dependiendo de que la proliferación tenga la suficiente entidad como para provocar la distensión de más del 50% del acino (CLIS) o no (HLA). La octava edición del TNM de UICC/AJCC considera que el CLIS (ya sea en su forma clásica, como en sus variantes) no deben categorizarse como pTis, ante la falta de evidencia clara en metanálisis<sup>27</sup>. Otros tipos de CLIS (variable florida

o variable pleomórfica) tienen otro fenotipo y perfil molecular, y se consideran, a pesar de controversias recientes creadas por esta última edición, como lesiones B5a (y no B3), con otras consideraciones de manejo diferentes.

#### A Hallazgos clínico-radiológicos:

Comúnmente se encuentra en mujeres relativamente jóvenes (media de edad de 49 años), y es a menudo multifocal y bilateral. Un porcentaje elevado no presenta ninguna traducción en la mamografía, siendo más frecuente en el CLIS clásico. Las calcificaciones representan el hallazgo más frecuente<sup>28</sup>. Las calcificaciones asociadas con el CLIS clásico son generalmente agrupaciones puntiformes o granulares, de alta densidad y 0.5 mm en su diámetro o más pequeñas **Fig. 23.4**.

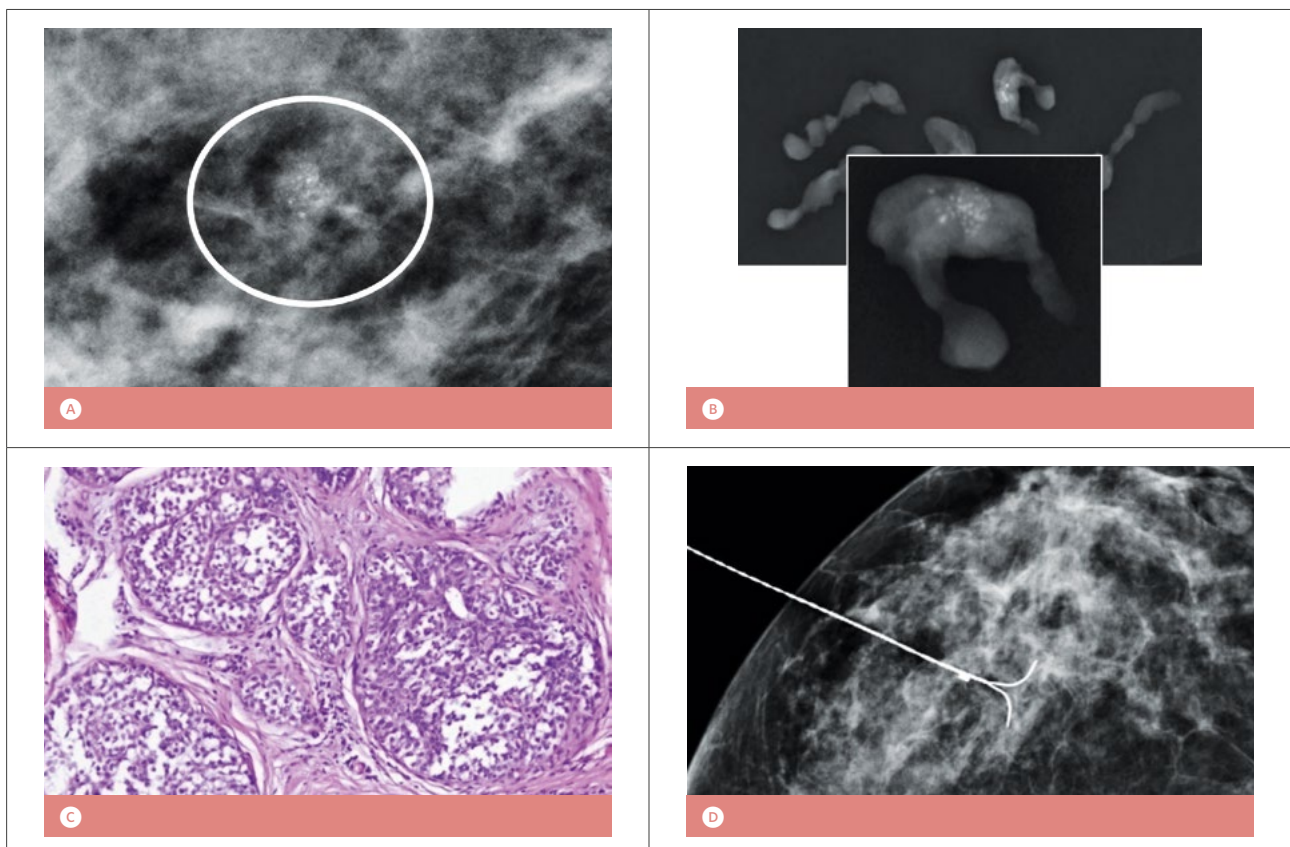


Figura 23.4. Mujer de 48 años (cribado).

- A Mx proyección magnificada en CC: grupo de calcificaciones puntiformes de 6 mm.
- B BAV (9G) guiada por estereotaxia con exéresis completa de las microcalcificaciones con diagnóstico de CLIS. Se deja marcador metálico.
- C Histología: Focos de CLIS. Acinos expandidos por una proliferación celular monomorfa discohesiva con núcleos uniformes redondos de cromatina fina y con escaso citoplasma.
- D Localización preoperatoria con arpón guiado por estereotaxia. El examen patológico mostró CLI de 8 mm con focos de CLIS.

El CLIS de tipo pleomórfico es el subtipo más agresivo y se asocia más frecuentemente con calcificaciones que son de mayor tamaño y densidad. Puede manifestarse también como un nódulo con o sin calcificaciones. El CLIS no suele tener traducción ecográfica. Cuando se manifiesta ecográficamente habitualmente es en forma de un nódulo sólido hipoecogénico de márgenes microlobulados (BI-RADS 4) o como un nódulo de contornos bien delimitados (BI-RADS 3) si se desarrolla en un fibroadenoma<sup>29</sup>. Por RM puede mostrar un patrón de realce similar al CDIS.

#### **B** Correlación radiopatológica:

Habitualmente es un hallazgo incidental en la biopsia de mama en asociación con otra lesión. Su incidencia es del 0.8-3,3% de las biopsias quirúrgicas de mama. La infraestimación de malignidad de la biopsia percutánea en la NL tras la escisión quirúrgica es del 10-35%. En la serie mayor de NL, con un total de 789 casos, los autores obtienen una infraestimación total del 27% (19% en HLA, 32% en CLIS y 41% en CLIS pleomórfico), concluyendo en la necesidad de escisión quirúrgica en todos los casos de NL en la biopsia percutánea<sup>30</sup>.

Existe consenso en la indicación de escisión quirúrgica cuando el examen histológico muestra un CLIS pleomórfico o se presenta con calcificaciones o lesión nodular en las pruebas de imagen<sup>31</sup>. Los datos son limitados en cuanto al tratamiento de pacientes con NL incidental asociada a los hallazgos patológicos de la lesión diana y probablemente no requiera escisión quirúrgica. Varios estudios han sugerido que con un adecuado muestreo percutáneo (preferiblemente BAV de gran calibre) y completa concordancia radiopatológica, la exéresis quirúrgica no es necesaria<sup>32</sup>.

La posibilidad de seguimiento con pruebas de imagen (mamografía Mx y resonancia RM) sin necesidad de exéresis está siendo investigada con grandes estudios prospectivos, necesarios para establecer el manejo en este grupo de pacientes.

Al igual que en la AEP, el consenso actual recomienda la escisión terapéutica de la neoplasia lobulillar, mediante BAV guiada por técnicas de imagen (estereotaxia/ecografía) y no mediante biopsia quirúrgica<sup>13</sup>.

## **2. Lesiones preinvasivas.**

### **2.1. Carcinoma ductal in situ (CDIS).**

El término CDIS agrupa un grupo heterogéneo de lesiones que difieren en su presentación clínica, aspectos histológicos, alteraciones moleculares, anormalidades genéticas y agresividad biológica. En general, se define por la presencia de células epiteliales neoplásicas confinadas al sistema ducto-lobulillar mamario, sin disrupción de la membrana basal o compromiso del estroma adyacente. Histológicamente se clasifican, aunque no existe un consenso definitivo, en tres grados (bajo, intermedio y alto), según el pleomorfismo nuclear y la presencia o no de necrosis tumoral. Estos diferentes tipos pueden evolucionar a diferentes tipos de carcinomas invasores (de bajo y alto grado histológico, con perfiles moleculares y presumible de comportamiento biológico diverso).

#### **A** Hallazgos clínico-radiológicos:

La mayoría de los CDIS son asintomáticos y cuando presentan clínica lo hacen en forma de masa palpable, telorragia o telorrea. El 80-90% de los CDIS se diagnostican en los cribados poblacionales de cáncer de mama. Mamográficamente suelen manifestarse como calcificaciones (50-75% de los casos) cuyo aspecto, aunque relacionado, no dependerá siempre del grado histológico de la lesión<sup>33</sup>. Las calcificaciones pueden originarse por la calcificación de los acúmulos de detritus celulares intraluminales debido a la necrosis celular, o bien por la calcificación de las secreciones ductales o acinares. Las calcificaciones lineales –en forma de ramificaciones– y pleomórficas finas suelen asociarse más frecuentemente a necrosis y, por lo tanto, serán más comunes en las lesiones de alto grado. La calcificación de las secreciones dará un patrón morfológico amorfo o redondeado, similar al de las lesiones premalignas como la AEP o la HDA, que será más típico de los CDIS de bajo grado **Fig. 23.5 véase pág. 191**. No obstante, estos patrones van a superponerse con cierta frecuencia y no siempre será fácil determinar la naturaleza del CDIS en función de la morfología de las calcificaciones<sup>34</sup>.

Los CDIS de bajo grado, a diferencia de los de alto grado, a menudo no se asocian mamográficamente a calcificaciones<sup>35</sup> y se presentan entonces como masas, asimetrías, distorsiones o bien sin correlación mamográfica.



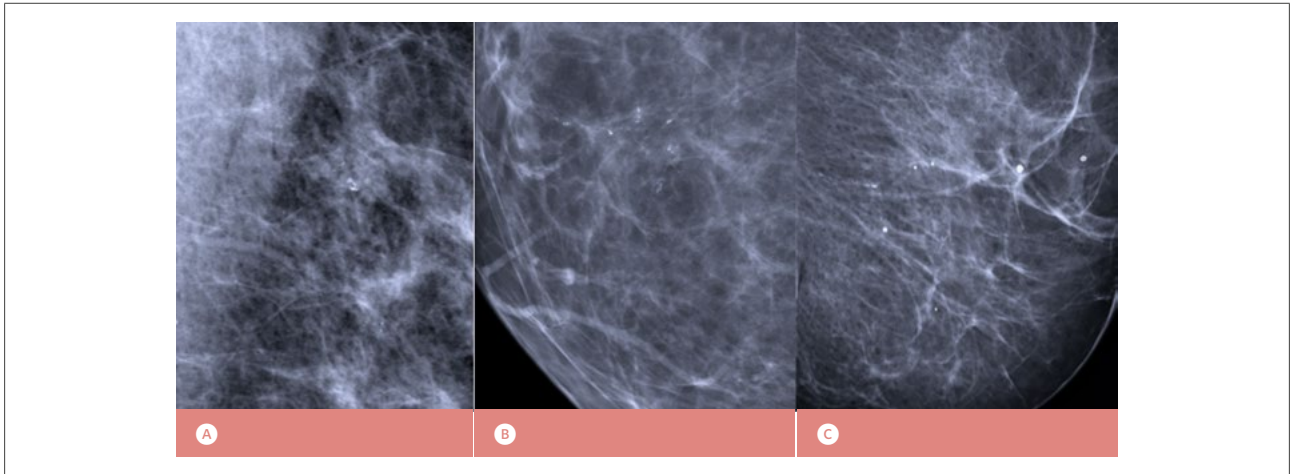


Figura 23.5. Aspecto mamográfico de diferentes tipos de CDIS.

- A CDIS bajo grado.
- B - C CDIS alto grado.

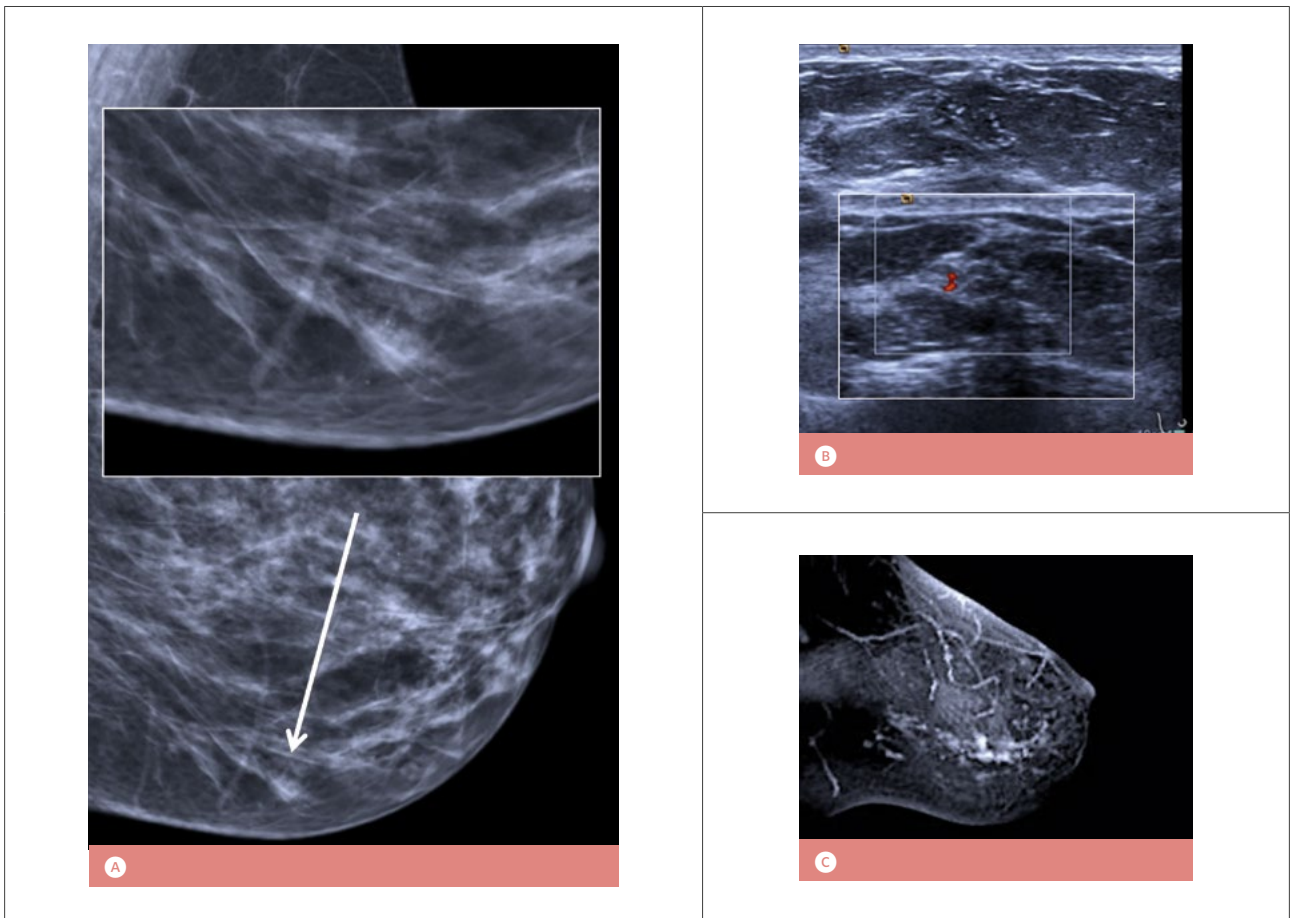


Figura 23.6. Mujer de 55 años (cribado).

- A Mx proyección MLO: Imagen nodular de 10 mm asociada a calcificaciones.
- B Ecografía: Imagen nodular irregular de 10 mm asociada a calcificaciones con registro Doppler. BAG guiada con ecografía: CDIS grado 2.
- C RM de extensión: Extensa captación tipo no masa. Cirugía: CDIS grado 3 de 35 mm.

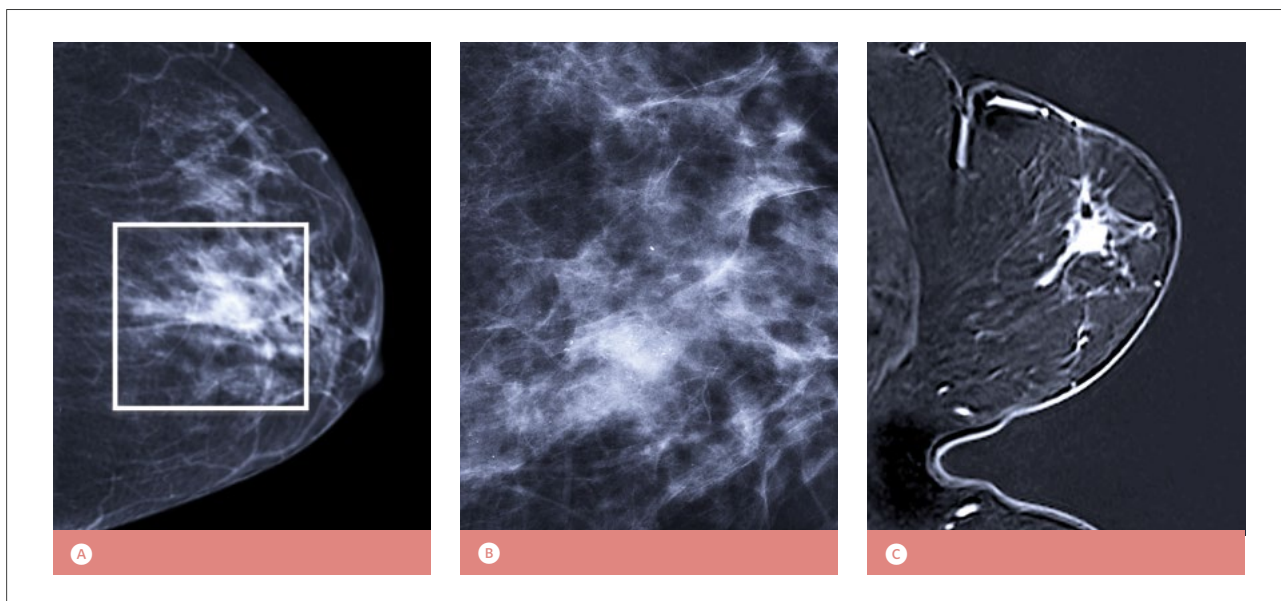


Figura 23.7. Mujer de 58 años (cribado).

- A Mx proyección CC.
- B Proyecciones magnificadas: Extenso grupo de calcificaciones sospechosas asociadas a un aumento de densidad. BAV: CDIS grado 2.
- C RM de extensión: Captación tipo masa asociada a captación lineal. Cirugía: CDI grado 2 + CDIS grado 3.

Aunque la ecografía no sea la prueba más idónea para identificar las calcificaciones, con la optimización de los equipos la detección de estas es cada vez mayor. Los CDIS asociados a calcificaciones suelen identificarse como masas iso o hipoecoicas sin pseudocápsula ecogénica pero con extensión ductal así como con puntos ecogénicos –calcificaciones– en su interior. La presencia de sombra acústica posterior será más típica en las lesiones de alto grado asociadas a comedonecrosis.

Los CDIS no asociados a calcificaciones pueden manifestarse como masas sólidas o quísticas. Las masas sólidas suelen ser fácilmente detectadas por su hipoecogenicidad, pero si presentan bordes bien definidos pueden ser confundidas con lesiones benignas. Las manifestaciones quísticas pueden ser en forma de quistes o ectasias ductales, a menudo con contenido nodular ecogénico más o menos irregular en la pared. Los papilomas con CDIS pueden presentar cualquiera de las dos manifestaciones descritas y son prácticamente indiferenciables de los papilomas benignos.

La naturaleza heterogénea del CDIS queda patente al describir el papel de la RM en el diagnóstico de esta entidad. La excelente sensibilidad de la RM para

la detección de los carcinomas invasivos disminuye en el caso de los intraductales. Sin embargo, esta afirmación debe matizarse en función del grado histológico del tumor.

El incremento de la vascularización y de la permeabilidad vascular asociados al fenómeno de la angiogénesis tumoral son los principales responsables de la captación de contraste en la RM. La angiogénesis en el caso de los CDIS puros es rara, pero sí es más frecuente en el CDIS de alto grado, comúnmente asociado a microinvasión. Sin embargo, este hecho no explica por sí solo que el 98% de los CDIS de alto grado y el 80% de los de bajo grado capten contraste<sup>36</sup>. Parece ser que no toda la captación del CDIS se debería a la angiogénesis, sino que también influirían otros aspectos como el incremento de permeabilidad ductal debido a la actividad de las proteasas inducidas por las células neoplásicas intraductales<sup>37</sup>. En todo caso, la captación más frecuente de los CDIS es del tipo no masa con distribución segmentaria (55-80%)<sup>33,38</sup> **Fig. 23.6** véase pág. 191. El comportamiento morfocinético es muy variable según los estudios. En general las captaciones tipo masa muestran un comportamiento más agresivo (curvas tipo III) que las captaciones tipo no masa<sup>38</sup>.

**B Correlación radiopatológica:**

Las biopsias con resultado CDIS pueden infraestimar el componente invasivo de la lesión. El empleo de los sistemas de biopsia asistida por vacío (BAV) y de agujas de mayor calibre (BAG) ha logrado disminuir la infraestimación, sobre todo en el caso de las calcificaciones.

Una vez confirmado patológicamente el CDIS, conocer con exactitud la extensión de la lesión es un reto diagnóstico. Cuando la lesión se manifiesta como calcificaciones en la mamografía puede parecer lógica su correlación con el tamaño tumoral. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, no siempre se presentan como calcificaciones y, además, el componente infiltrante asociado es a menudo difícil de detectar mediante la mamografía. En estos casos la ecografía puede ayudar pero la RM es la prueba con mayor sensibilidad<sup>39</sup> **Fig. 23.7**. Cuando los hallazgos en la RM sugieran la presencia de componente invasivo puede ser útil la rebiopsia de la lesión.

Conocer la extensión de la lesión es primordial para evitar la afectación de márgenes y su consecuente riesgo de reexcisiones o recaídas; conocer la presencia de invasión o microinvación es fundamental para una buena orientación terapéutica. Por todo ello, ante un diagnóstico de CDIS debe realizarse una correlación precisa que incluya la mamografía, la ecografía y la RM.

**☞ Take-Home messages: Ideas a retener.**

- La Atipia de Epitelio Plano (AEP) suele presentarse como calcificaciones agrupadas, de tipo amorfo, pleomórficas finas o groseras heterogéneas, en la mamografía. Puede asociarse a otras lesiones más significativas, como la Hiperplasia Ductal Atípica (HDA), el Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) y el carcinoma tubular, e incluso se ha considerado precursor del CDIS de bajo grado.
- Debe considerarse la escisión quirúrgica de la AEP por su riesgo de subestimación, aunque las guías recientes consideran aceptable el seguimiento de pacientes sometidas a Biopsia Asistida por Vacío (BAV), en las que radiológicamente se ha confirmado la extirpación total de las calcificaciones.

- La HDA suele presentarse como calcificaciones agrupadas de morfología redondeada, amorfa o pleomórfica fina. Son difíciles de diferenciar, tanto radiológicamente como patológicamente, del carcinoma in situ de bajo grado.
- La HDA es la lesión premaligna que muestra un mayor porcentaje de infraestimación por lo que se aconseja siempre su extirpación quirúrgica.
- La Neoplasia Lobulillar no suele presentar ninguna traducción en las pruebas de imagen, siendo habitualmente un hallazgo incidental en la biopsia de mama en asociación con otra lesión (generalmente calcificaciones). Curiosamente, desde el punto de vista patológico, raramente se asocia a calcificaciones, salvo en las variantes pleomórfica y florida.
- La NL se ha eliminado del sistema de estadiificación en la última edición del TNM de la UICC/AJCC. No se considera una entidad maligna (Tis) sino un factor de riesgo, por lo que no se considera necesaria su exéresis quirúrgica. Existe gran controversia sobre incluir en estas consideraciones las variantes florida y pleomórfica del Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS), que sí se aconsejan extirpar.
- La mayoría de CDIS se manifiestan como calcificaciones. Los CDIS de bajo grado suelen presentar calcificaciones similares a la AEP y a la HDA, mientras que las calcificaciones de las lesiones de alto grado suelen ser más lineales y pleomórficas por la presencia de necrosis.
- La mayoría de DCIS captan contraste en la RM, lo que permite un mejor estudio de extensión, disminuyendo así el número de re-excisiones quirúrgicas.
- Las lesiones papilares pueden manejarse de manera conservadora, siempre que se haga seguimiento. Si se asocia a atipias o a carcinoma in situ se recomienda la exéresis quirúrgica.

## Bibliografía:

- [1] Solorzano S, Mesurulle B, Omeroglu A, et al. Flat epithelial atypia of the breast: pathological-radiological correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):740-6.
- [2] Pandey S, Kornstein MJ, Shank W, et al. Columnar cell lesions of the breast: mammographic findings with histopathologic correlation. *Radiographics*. 2007; 27 Suppl 1:S79-89.
- [3] Elif A, Burcu S, Nazan C, et al. Columnar cell lesions of the breast: radiological features and histological correlation. *Med Ultrason* 2015; 17(2):147-54.
- [4] Kim MJ, Kim EK, Oh KK, et al. Columnar cell lesions of the breast: mammographic and US features. *Eur J Radiol*. 2006;60(2):264-9.
- [5] Lavoué V, Roger CM, Poilblanc M, et al. Pure flat epithelial atypia (DIN 1a) on core needle biopsy: study of 60 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):121-6.
- [6] David N, Labbe-Devilliers C, Moreau D, et al. Diagnosis of flat epithelial atypia (FEA) after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast: What is the best management: systematic surgery for all or follow-up?. *J Radiol*. 2006;87(11):1671-7.
- [7] Piubello Q, Parisi A, Eccher A, et al. Flat epithelial atypia on core biopsy: which is the management?. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(7):1078-84.
- [8] Aulmann S, Braun L, Mietzsch F, et al. Transitions between flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(8):1247-52.
- [9] Uzoaru I, Morgan BR, Liu ZG, et al. Flat epithelial atypia with and without atypical ductal hyperplasia: to re-excise or not. Results of a 5-year prospective study. *Virchows Arch*. 2012;461(4):419-23.
- [10] Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I, et al. VANC Study Group. Morphological parameters of flat epithelial atypia (FEA) in stereotactic vacuum-assisted needle core biopsies do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. *Virchows Arch*. 2012;461(4):405-17.
- [11] McCroskey Z, Sneige N, Herman CR, et al. Flat epithelial atypia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: surgical excision may not be necessary. *Mod Pathol*. 2018;31(7):1097-106.
- [12] Hugar SB, Bhargava R, Dabbs DJ, et al. Isolated flat epithelial atypia on core biopsy specimens is associated with a low risk of upgrade at excision. *Am J Clin Pathol*. 2019;51(5):511-5.
- [13] Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, et al. Second International Consensus on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(2):279-96.
- [14] Lee JY, Seo BK, Kim JH, et al. Atypical ductal hyperplasia of the breast: radiologic and histopathologic. *J Korean Radiol Soc*. 2003;49:363-72.
- [15] Brookes MJ, Bourke AG. Radiological appearances of papillary breast lesions. *Clin Radiol*. 2008;63(11):1265-73.
- [16] Mesurulle B, Perez JC, Azzumea F, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: frequency, final surgical outcome, and factors associated with underestimation. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(6):1389-94.
- [17] Moon WK, Myung JS, Lee YJ, et al. US of ductal carcinoma in situ. *Radiographics* 2002;22(2):269-81.
- [18] Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol* 2007;14(2):108-19.
- [19] Lourenco AP, Khalil H, Sanford M, et al. High-risk lesions at MRI-guided breast biopsy: frequency and rate of underestimation. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(3):682-6.
- [20] Heller SL, Moy L. Imaging features and management of high-risk lesions on contrast-enhanced dynamic breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(2):249-55.
- [21] Lieberman L, Holland AE, Marjan D, et al. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(3):684-90.
- [22] Renshaw AA, Cartagena N, Schenkman RH, et al. Atypical ductal hyperplasia in breast core needle biopsies: correlation of size of the lesion, complete removal of the lesion, and the incidence of carcinoma in follow-up biopsies. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(1):92-6.
- [23] de Mascarel I, Brouste V, Asad-Syed M, et al. All atypia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. *Mod Pathol*. 2011;24(9):1198-206.
- [24] Darling ML, Smith DN, Lester SC, et al. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(5):1341-6.
- [25] Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision?. *Radiology*. 2002;224(2):548-54.
- [26] Amitai Y, Menes T, Golan O. Use of breast magnetic resonance imaging in women diagnosed with atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy helps select women for surgical excision. *Can Assoc Radiol J*. 2018;69(3):240-7.
- [27] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classifications of malignant tumours, 8th edition*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. ISBN:978-1-119-26357-9.
- [28] Scoggins M, Krishnamurthy S, Santiago L, Yang W. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, radiological and pathological correlation. *Acad Radiol* 2013;20(4):463-70.
- [29] Choi BB, Kim SH, Park CS, et al. Radiologic findings of lobular carcinoma in situ: mammography and ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 2011;39(2):59-63.
- [30] Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast-a review. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(4):279-89.
- [31] Meroni S, Bozzini AC, Pruneri G, et al. Underestimation rate of lobular intraepithelial neoplasia in vacuum-assisted breast biopsy. *Eur Radiol* 2014;24(7):1651-8.
- [32] Nakhli F, Gilmore L, Gelman R, et al. Incidence of adjacent synchronous invasive carcinoma and/or ductal carcinoma in-situ in patients with lobular neoplasia on core biopsy: results from a prospective multi-institutional registry (TBCRC 020). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):722-8.
- [33] Yamada T, Mori N, Watanabe M, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2010;30(5):1183-98.
- [34] Henrot P, Leroux A, Barlier C, et al. Breast microcalcifications: the lesions in anatomical pathology. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(2):141-52.
- [35] Yang WT, Tse GMK. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(1):101-10.
- [36] Kuhl CK. Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images?. *Radiology*. 2009;253(2):281-3.
- [37] Jansen SA, Paunesku T, Fan X, et al. Ductal carcinoma in situ: x-ray fluorescence microscopy and dynamic contrast-enhanced MR imaging reveals gadolinium uptake within neoplastic mammary ducts in a murine model. *Radiology*. 2009;253(2):399-406.
- [38] Kim JA, Son EJ, Youk JH, et al. MRI findings of pure ductal carcinoma in situ: kinetic characteristics compared according to lesion type and histopathologic factors. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(6):1450-6.
- [39] Santamaría G, Velasco M, Farrús B, et al. Preoperative MRI of pure intraductal breast carcinoma--a valuable adjunct to mammography in assessing cancer extent. *Breast*. 2008;17(2):186-94.

## ► Capítulo 24

# Lesiones premalignas y preinvasoras en patología mamaria. Generalidades y clasificación.

Màxim Izquierdo Sanz, Alfonso Modolell Roig.

Las lesiones premalignas y preinvasoras mamarias son un grupo heterogéneo que tienen un potencial maligno diverso, con múltiples opciones de tratamiento.

En 1932 Broders<sup>1</sup> acuñó el término de carcinoma *in situ*, como la lesión constituida por células malignas que no atraviesan la membrana basal, pero no fue hasta 1990 en que Tavassoli<sup>2</sup> diferenció la hiperplasia ductal atípica del carcinoma ductal *in situ*, considerando que este último debe tener un diámetro asociado mayor a 2 mm.

Como consecuencia de la generalización de la mamografía de chequeo la prevalencia ha aumentado considerablemente, diagnosticándose en mujeres asintomáticas. Antes, las lesiones preinvasivas representaban el 1%-5% de todos los cánceres de mama. Su diagnóstico era clínico, una masa palpable, eczema de pezón en enfermedad de Paget o un derrame hemático.

La presentación clínica de las lesiones premalignas y de las lesiones preinvasivas ha pasado de una lesión palpable en la era pre mamografía a una lesión no palpable detectada por mamografía (microcalcificaciones con criterios de sospecha, densidad mamográfica)<sup>3</sup>.

El patrón del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) cambió con la incorporación de la mamografía de cribado:

- 1 En la era pre mamografía el CDIS era poco frecuente, se presentaba como un nódulo palpable, el 90% eran de alto grado, de tipo comedo, el tratamiento era la mastectomía, no practicándose la reconstrucción o en los casos en que se realizaba era en una segunda intervención.
- 2 En la era postmamografía el CDIS es una lesión común, no palpable, en más del 90% es clínicamente oculto, en la mayoría de los casos se presenta como microcalcificaciones atípicas en la mamografía, el 30-40% son del tipo comedo.

Se acostumbra a realizar un tratamiento conservador con radioterapia y hormonoterapia, en los casos en que se debe realizar mastectomía se realiza reconstrucción inmediata.

El CDIS se clasifica bajo criterios histológicos en 3 grados:

► **Grado I:** No hay atipia nuclear ni necrosis intraluminar.

► **Grado II:** Solo hay una característica.

► **Grado III:** Hay atipia nuclear y necrosis intraluminar.

En la Hiperplasia Intraductal la presencia de necrosis no altera el diagnóstico.

El lugar donde se originan la mayoría de las lesiones ductales y lobulillares es en la Unidad Terminal Ductal Lobulillar (TDLU), formada por un ducto terminal y varios acinos.

Para clasificar un CDIS Grado I según los criterios que se utilice puede variar. Según los criterios de Page<sup>4</sup> se precisa de la afectación completa de al menos dos conductos completamente afectados por una proliferación citológica y arquitectónicamente compatible con CDIS, mientras que la definición de Tavassoli y Norris<sup>5</sup> requiere la participación de uno o más conductos con un diámetro superior a 2 mm. Esta circunstancia induce a controversia, porque un conducto afectado en más de 2 mm se consideraría CDIS por los criterios de Tavassoli y Norris, pero hiperplasia intraductal atípica (AIDH) por los criterios de Page.

En la clasificación convencional se pone de relieve la progresión lineal de las lesiones, de un epitelio normal se puede originar una hiperplasia intraductal, que evolucionará a hiperplasia intraductal atípica

(AIDH), y está a CDIS grado I, que evolucionará a CDIS grado II y este a CDIS grado III. Pero esta progresión ocurre pocas veces.

Con la incorporación del estudio genético, un CDIS de bajo grado progresa a carcinoma invasivo de bajo grado con las mismas alteraciones moleculares. Al igual que un CDIS de alto grado progresa a carcinoma invasor de alto grado con las mismas alteraciones moleculares<sup>6</sup>.

El avance de la genética en el estudio del CDIS permite avanzar en la comprensión de su etiología, la inactivación de un gen supresor en el cromosoma 16 está implicado en el desarrollo de un CDIS de bajo grado o bien diferenciado, mientras que la inactivación de genes situados en el cromosoma 17 están implicados en el desarrollo de CDIS de alto grado o mal diferenciado<sup>7</sup>.

El estudio genético apunta que el CDIS es un grupo heterogéneo, con subtipos moleculares al igual que el carcinoma invasor, cada uno de ellos con un pronóstico diferente<sup>8</sup>.

Los pacientes que tienen una Hiperplasia Ductal Atípica y/o un CDIS tienen más riesgo de desarrollar un carcinoma contralateral<sup>9</sup>.

La presencia de los receptores de estrógeno (RE) varía entre las lesiones premalignas y preinvasoras. En las Hiperplasias Ductales Atípicas es siempre positivo<sup>10</sup>. En el CDIS de bajo grado los RE son positivos en el 75% de los casos, mientras que en el CDIS de bajo grado los RE son positivos en el 30%. El riesgo de recurrencia varía según el RE, es mayor en los CDIS RE negativo<sup>11</sup>.

Tras la exéresis quirúrgica, el estudio del margen libre es muy importante, 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<sup>12</sup>. La valoración del margen es muy importante, la radioterapia no compensa unos márgenes inadecuados<sup>2</sup>.

Para hacer un correcto estudio y evaluación de los márgenes es preciso: La exéresis en una sola pieza quirúrgica, teñir la superficie con tinta, orientar la pieza, cortar la pieza por secciones, radiografiar cada sección y el estudio microscópico de toda la sección, a intervalos de 4-5 mm<sup>13</sup>. También es útil filetear el

lecho en secciones craneal, caudal, medial y lateral, para estudio histológico por separado. Esto es un aspecto muy importante, porque el margen quirúrgico es el único factor pronóstico que depende del cirujano<sup>14</sup>. El 50% de las recidivas locales son invasivas<sup>15</sup>.

La mortalidad por cáncer de mama después del tratamiento de CDIS es muy baja, independientemente del método de tratamiento. En un análisis de 108.196 mujeres con CDIS del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), la mortalidad específica por cáncer de mama a 20 años fue del 3.3%. Añadiendo radiación después de la cirugía conservadora redujo la tasa a 10 años de una recurrencia invasiva ipsilateral (2.5% versus 4.9%, respectivamente; HR= 0,47; p <0,001), pero no redujo la tasa de mortalidad específica por cáncer de mama a 10 años (0,8% versus 0.9%, respectivamente; HR= 0,86; p = 0,22).<sup>16</sup>

Dado que las variaciones en el tratamiento no tienen un impacto significativo en la mortalidad, la decisión sobre la mejor terapéutica depende de la tolerancia individual de la paciente y el riesgo potencial de recurrencia frente a las complicaciones asociadas al añadir radioterapia y hormonoterapia. Por tanto, la opción de un tratamiento complementario a la cirugía es una decisión individual de la paciente, tras una correcta información médica de los riesgos y morbilidad del tratamiento<sup>17</sup>.

La estratificación de los riesgos tiene por objeto identificar a las pacientes con bajo riesgo, en las que se puede desescalar el tratamiento. Hay varios estudios que han evaluado características clínicas y patológicas (edad, márgenes quirúrgicos, tamaño tumoral, grado histológico), pero ninguno tiene una amplia aceptación, como el Índice Pronóstico de Van Nuys (VNPI)<sup>18</sup> y el normograma del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)<sup>19</sup>.

Una de las clasificaciones más utilizadas es el índice de Van Nuys de 2003 en que valora:

▸ **Tamaño:** <16mm, 16-40mm, >40mm

▸ **Margen libre:** >9mm, 1-9mm, <1mm

▸ **Subtipo histológico:** Alto grado, Bajo grado con necrosis y Bajo grado sin necrosis

▸ **Edad:** >60 años, 40-60 años, <40 años

	1	2	3
▸ Tamaño (mm)	<16	16-40	>40
▸ Margen (mm)	>9	1-9	<1
▸ Histología	No Alto Gr Sin necrosis	No Alto Gr Con necrosis	Alto Gr
▸ Edad (años)	>60	40-60	<60

Tabla 24.I. Índice Van Nuys 2003.

Cuando el VNPI es 4-6 se puede realizar solo tumorectomía, cuando es 7-9 se debe añadir radioterapia y cuando es 10-12 se debe realizar mastectomía.

Tabla 24.I

El normograma del Memorial Sloan Kettering Cancer Center valora:

- Edad al diagnóstico.
- Historia familiar (primer grado o segundo grado).
- Diagnóstico (clínico, mamográfico).
- ¿Tratamiento adyuvante con radioterapia? Si / No.
- ¿Tratamiento hormonal adyuvante? Si / No.
- Grado nuclear.
- ¿Necrosis? Si (informe histológico).
- Márgenes quirúrgicos (negativo >2mm, positivo ≤2mm).
- Número de intervenciones quirúrgicas.
- Año de la cirugía

Con todas estas variables la web del normograma calcula el riesgo (<http://nomograms.mskcc.org/breast/DuctalCarcinomaInSituRecurrencePage.aspx>).

Actualmente, además de las características clínicas y patológicas, es posible realizar un estudio de 12 genes mediante la firma genética OncotypeDX® que aporta la predicción del riesgo de recurrencia local a 10 años, y el subconjunto de recurrencias invasivas locales para el CDIS después de la extirpación quirúrgica sin radioterapia<sup>20</sup>. La puntuación de CDIS incluye siete genes relacionados con el cáncer y cinco genes de referencia.

Rakovitch et al. han referido que la adición de radioterapia después de la tumorectomía redujo el riesgo de recurrencia a 10 años en aproximadamente la mitad, independientemente de la puntuación de CDIS<sup>21</sup>. Por lo que el beneficio de añadir radioterapia es menor para una paciente con una puntuación de CDIS de bajo riesgo y mayor para una paciente con una puntuación de CDIS intermedia o alta. Añadir resonancia magnética (RM) a la mamografía no mejora el control local en el tratamiento conservador<sup>22</sup>.

Hay 3 ensayos en curso que valoran desescalar el tratamiento en CDIS recién diagnosticado y de bajo riesgo (COMET en Estados Unidos, Comparation of Operative to Monitoring and Endocrine Therapy y en Europa LORD (Low Risk DCIS) y LORIS (Low Risk CDIS)<sup>17</sup>.

El Carcinoma Lobulillar in Situ o enfermedad lobulillar (CLIS), es una lesión de alto riesgo para desarrollar un carcinoma invasor, un 1%/año (ductal o lobulillar)<sup>23,24</sup> y el riesgo de desarrollar una recurrencia es similar en ambas mamas, por lo que no es necesario obtener márgenes no afectos. No es una contraindicación para realizar tratamiento conservador<sup>25</sup>. No se debe realizar radioterapia en el tratamiento del CLIS. Estas pacientes son candidatas a recibir un tratamiento de quimioprevención para disminuir el riesgo<sup>26</sup>, si la paciente no quiere asumir el riesgo puede optar a una mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata. El CLIS no se presenta con microcalcificaciones como signo mamográfico, en muchas ocasiones no tiene signos en la mamografía<sup>24</sup>. Cuando se diagnostica CLIS por core biopsia, el 18%-25% son infiltrantes al practicarse la exéresis quirúrgica<sup>27</sup>.

La Hiperplasia Lobulillar siempre es atípica, siendo una proliferación de células monomorfas en una o más unidades lobulillares, afectando más del 50% del lóbulo.

Para unificar criterios y establecer conductas terapéuticas en las lesiones premalignas y preinvasoras, Tavassoli<sup>28</sup> ha realizado la clasificación de **Neoplasia Mamaria Intraepitelial (MIN)**, que incluye la clasificación **Ductal Intraepitelial Neoplasia (DIN)**, **Lobular Intraepitelial Neoplasia (LIN)** y las **Lesiones Papilares Intraepiteliales**.

La clasificación del DIN del 2003<sup>28</sup> excluye la **Hiperplasia Intraductal** siendo:

▸ **DIN 1a – Hiperplasia Intraductal Atípica Aplanada**

▸ **DIN 1b – Hiperplasia Intraductal Atípica no Aplanada**

▸ **DIN 1c – CDIS Grado 1**

▸ **DIN 2 – CDIS Grado 2**

▸ **DIN 3 – CDIS Grado 3**

El LIN indica un riesgo de desarrollar un cáncer infiltrante en la mama ipsilateral y contralateral, no es necesario obtener un margen de seguridad<sup>26</sup>.

El LIN se clasifica en<sup>29</sup>:

▸ **LIN 1 – Hiperplasia Lobulillar y LCIS Grado Nuclear 1. Una proliferación que llena parcial o totalmente los acinos sin distenderlos.**

▸ **LIN 2 – CLIS con o sin necrosis, Grado Nuclear 2. Llena y distiende los acinos pero preserva los contornos.**

▸ **LIN 3 – CLIS pleomórfico, Grado Nuclear 3. Pleomorfismo nuclear. Grado Nuclear 3. Se comporta como un carcinoma ductal *in situ*.**

Los procesos papilares se clasifican en:

▸ **Papiloma intraductal.**

▸ **Papiloma atípico.**

▸ **Carcinoma papilar intraductal.**

La clasificación de las lesiones preinvasivas se basa en el riesgo de desarrollar una neoplasia invasiva. Las pacientes con hiperplasia tienen dos veces más de riesgo de desarrollar un cáncer de mama, si la hiperplasia es atípica el riesgo es cuatro veces mayor<sup>30</sup>.

Hay un aumento del riesgo de cáncer de mama en el papiloma solitario<sup>31</sup>. En la papilomatosis múltiple se debe practicar una exéresis amplia, siendo preciso en ocasiones practicar una mastectomía subcutánea. La Enfermedad de Paget clínicamente se presenta como una lesión eczematososa o erosiva del pezón que no responde al tratamiento convencional. Siempre hay que practicar un cuidadoso estudio mamario, porque en ocasiones se trata de una progresión hasta el pezón de un carcinoma intramamario. Cuando solo esta afectado el complejo areola pezón será un Tis Paget, aproximadamente el 13% de la Enfermedad de Paget del Pezón (EPP), si existe un carcinoma *in situ* intramamario será un carcinoma *in situ* asociado a EPP y si la lesión mamaria es infiltrante será un carcinoma infiltrante asociado a EPP<sup>32</sup>.

Globalmente las lesiones mamarias benignas las podemos clasificar en lesiones mamarias no proliferativas (las que no están asociadas a un aumento del riesgo de cáncer de mama) y las proliferativas (que se asocian a un riesgo de cáncer de mama). Las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR 1.5-2 y las lesiones proliferativas con atipias un RR 4-5<sup>33</sup>.

**Tabla 24.II**

▸ Lesiones no proliferativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Metaplasia escamosa</li> <li>&gt; Quiste</li> <li>&gt; Ectasia ductal</li> <li>&gt; Fibroadenoma sin cambios</li> <li>&gt; Hamartoma</li> <li>&gt; Galactocele</li> <li>&gt; Necrosis grasa</li> <li>&gt; Fibrosis focal</li> </ul>
▸ Lesiones proliferativas sin atipias	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Adenosis</li> <li>&gt; Lesiones esclerosantes, cicatriz radial</li> <li>&gt; Hiperplasia ductal</li> <li>&gt; Papiloma</li> </ul>
▸ Lesiones proliferativas con atipias	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Hiperplasia ductal atípica</li> <li>&gt; Hiperplasia Lobulillar atípica</li> </ul>

**Tabla 24.II. Lesiones mamarias proliferativas.**



### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Las lesiones premalignas y preinvasoras mamarias son un grupo heterogéneo que tienen un potencial maligno diverso, con múltiples opciones de tratamiento.
- Con la generalización de la mamografía de chequeo su prevalencia ha aumentado considerablemente.
- La presentación clínica de las lesiones premalignas y preinvasoras ha pasado de una lesión palpable en la era de la premamografía a una lesión no palpable detectada por mamografía (microcalcificaciones).
- El CDIS se clasifica bajo criterios histológicos en 3 grados (I, II, III).
- En 1932 Broders acuñó el término de carcinoma in situ, como la lesión constituida por células malignas que no atraviesan la membrana basal, pero no fue hasta 1990 en que Tavassoli diferenció la hiperplasia ductal atípica del carcinoma ductal in situ.
- Para la estratificación de los riesgos del CDIS existen dos normogramas, el índice Pronóstico de Van Nuys (VNPI) y el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), pero ninguno tiene una amplia aceptación.
- El Carcinoma Lobulillar in Situ o enfermedad lobulillar (CLIS), es una lesión de alto riesgo para desarrollar un carcinoma invasor, un 1%/año (ductal o lobulillar) y el riesgo de desarrollar una recurrencia es similar en ambas mamas, por lo que no es necesario obtener márgenes no afectos.
- Para unificar criterios y establecer conductas terapéuticas en las lesiones premalignas y preinvasoras, Tavassoli ha realizado la clasificación de Neoplasia Mamaria Intraepitelial (MIN), que incluye la clasificación Ductal Intraepitelial Neoplasia (DIN), Lobular Intraepitelial Neoplasia (LIN) y las Lesiones Papilares Intraepiteliales.
- Dado que la mortalidad por cáncer de mama después del tratamiento de CDIS es muy baja, independientemente del método de tratamiento, se está valorando desescalar el tratamiento en CDIS de bajo riesgo (estudios COMET, LORD y LORIS).

## Bibliografía:

- [1] Broders A C. Carcinoma in situ contrasting with benign infiltrating epithelium. *JAMA* 1932; 99:1670-4.
- [2] Tavassoli F A, Norris HJ. A comparison of the results of long term follow up of atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65(3):518-29.
- [3] Tavassoli, F.A. Lobular and ductal intraepithelial neoplasia, *Pathologie* 2008;29 Suppl 2:107-11.
- [4] Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992;23(10):1095-7.
- [5] Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65(3): 518-29.
- [6] 6.Vicent-Salomon A, Lucchesi C, Gruel N, et al. Integrated Genomic and Transcriptomic analysis of Ductal Carcinoma in Situ of the breast. *Clin Cancer Res* 2008;14(7):1956-65.
- [7] 7.Vos CB, ter Haar NT, Rosenberg C, et al. Genetic alterations on chromosome 16 and 17 are important features of ductal carcinoma in situ of the breast and are associated with histologic type. *BR J Cancer* 1999;81(8):1410-8.
- [8] 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(1):120-7.
- [9] Adepoju L J, Symmans W F, Babiera G V, 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(1):42-50.
- [10] Claus EB, Chu P, Howe CL et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER2/neu and hormone receptors. *Exp Mol Pathol.* 2001;70(3):303-16.
- [11] Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, et al. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2003;39(5):622-30.
- [12] Silverstein M J, Gierson E D, Colburn W J, et al. Can Intraductal Breast Carcinoma be excised completely by local excision? *Cancer* 1994;73(12):2985-9.
- [13] Holland R. The impact of surgical margins on outcome of breast conserving therapy. *Eur J Cancer* 2000; 36, Sup 5, 2<sup>a</sup> EBCC 2000;S48(21).
- [14] Vázquez Albaladejo, C. Llombart Bosch A. Problemática clinicopatológica en el tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mamaria* 1989;2:100-7.
- [15] Solin L J, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen year results of breast conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):754-63.
- [16] Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol.* 2015;1(17):888-96.
- [17] Solin LJ. Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: Present approaches and future directions. *Curr Oncol Rep* 2019;21(4):33.
- [18] Silverstein MJ. The university of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43.
- [19] Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JJ, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3762-9.
- [20] Solin LJ, Gray R, Baehner FL et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):701-10.
- [21] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. Multigene expression assay and benefit of radiotherapy after breast conservation in ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(4).doi 10.1093.
- [22] Vapiwala N, Hwang WT, Kushner CJ, et al. No impact of breast magnetic resonance imaging on 15-year outcomes in patients with ductal carcinoma in situ or early stage invasive breast cancer managed with breast conservation therapy. *Cancer.* 2017;123(8):1324-32.
- [23] Frykberg ER. Lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 1999;5(5):296-303.
- [24] Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157(2):257-65.
- [25] Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, et al. Noninvasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implication for treatment. *Ann Surg* 1979;189(3):377-82.
- [26] Liebens F, Cardinael S, Schillings AP, et al. Current management of Lobular in situ neoplasia. *JBR-BTR* 2008;91(4):166-70.
- [27] Cohen MA. Cancer upgrades at excisional biopsy after diagnosis of atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core needle biopsy: some reasons why. *Radiology* 2004;231(3):617-21.
- [28] Tavassoli, FA., Hoeffler H, Rosai J et al. Intraductal proliferative lesions. In: Tavassoli F.A, Devilee P. *Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV.* Lyon: IARC Press; 2003. ISBN 92-832-2412-4.
- [29] Apple S K, Matin M, Moatamed NA. Significance of lobular intraepithelial neoplasia at margins of breast conservation specimens: a report of 38 cases and literature review. *Diagn Pathol* 2010;5:54.
- [30] 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.
- [31] Kabat GC, Jones JG, Olson N, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(6):821-8.
- [32] Buhl-Jorgensen SE, Fischermann K, Johansen H et al. Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis. *Surg Gynecol Obstet* 1968;127:1307-12.
- [33] Jensen RA, Dupont WD, Page DL. Diagnostic criteria and cancer risk of proliferative breast lesions. *J Cell Biochem. Suppl* 1993;17G:59-64.

## ► Capítulo 25

# Indicación de cirugía de las lesiones preinvasoras y CDIS.

M<sup>a</sup> Dolors Sabadell Mercadal, Ángel De la Orden de Frutos.

El término de lesiones de alto riesgo incluye a todas las lesiones que confieren un incremento en el riesgo de padecer un cáncer de mama. Al generalizarse el uso de la mamografía y la biopsia radioguiada, ha aumentado su diagnóstico debiendo valorar su exéresis quirúrgica. Esta cirugía podrá estar indicada en relación a:

► **Riesgo potencial de infraestimación de una lesión maligna en la pieza operatoria definitiva.**

► **Necesidad de una exéresis preventiva de lesiones precancerosas reconocidas como precursoras del carcinoma intraductal o cáncer invasivo.**

► **Necesidad del examen histológico completo con el fin de evaluar el riesgo ulterior de carcinoma de mama homolateral o contralateral y de personalizar el seguimiento<sup>1</sup>.**

Actualmente no existe un consenso en el manejo de estas lesiones, pero a la vista de los últimos resultados su extirpación no parece ser necesaria de forma sistemática, debiendo ser individualizada en base a la paciente y a la lesión histológica.

Las enfermedades benignas pueden tener distintos riesgos relativos de cáncer de mama<sup>2</sup>, tal y como se describe en la **Tabla 25.1**.

► No proliferativas (RR,1,2-1,4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Quiste simple.</li> <li>&gt; Fibrosis.</li> <li>&gt; Fibroadenoma (simple).</li> <li>&gt; Alteración columnar (simple).</li> <li>&gt; Metaplasia apocrina (simple).</li> <li>&gt; Hiperplasia ductal leve.</li> </ul>
► Enfermedad proliferativa (RR,1.7-2.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Hiperplasia ductal usual.</li> <li>&gt; Adenosis esclerosante.</li> <li>&gt; Hiperplasia columnar.</li> <li>&gt; Papiloma.</li> <li>&gt; Cicatriz radial.</li> </ul>
► Enfermedad proliferativa con atipia (RR,≥ 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Hiperplasia lobulillar atípica.</li> <li>&gt; Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>.</li> <li>&gt; Hiperplasia ductal atípica.</li> </ul>
► Riesgo no claro	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Tumor mucocelo-like.</li> <li>&gt; Atipia apocrina.</li> <li>&gt; Atipia secretora.</li> </ul>

**Tabla 25.1. Riesgo relativo de cáncer de mama en lesiones proliferativas.**

## 1. Hiperplasia atípica (HA).

La HA es una lesión de alto riesgo, encontrada en el 10% de las biopsias con hallazgos benignos<sup>3</sup>. Hay dos tipos de hiperplasias atípicas atendiendo a su aspecto microscópico, la hiperplasia ductal atípica (HDA) y la hiperplasia lobulillar atípica (HLA), con el mismo riesgo (RR 4) de cáncer de mama<sup>4</sup>. Ambos tipos de hiperplasias se caracterizan por la presencia de células epiteliales displásicas y homogéneas. El riesgo acumulado para estas pacientes es de 30% a los 25 años de seguimiento<sup>5</sup>, de manera que su diagnóstico en las mujeres jóvenes implica mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama.

El aumento del riesgo en mujeres que además de la hiperplasia atípica tienen antecedentes familiares<sup>6</sup> ha tenido distintos resultados. Más recientemente, un estudio de la Clínica Mayo<sup>7</sup> no ha encontrado diferencias significativas. Otros factores que pueden modificar el riesgo de cáncer son: Edad joven en el diagnóstico, múltiples focos de hiperplasia atípica (a mayor número de focos, mayor riesgo) y la extensión de la involución (a mayor involución, menor riesgo)<sup>6,7</sup>.

Se han desarrollado modelos que incorporan múltiples factores de riesgo de cáncer de mama (Gail, Tyrer-Cuzick) pero aunque proporcionan una estimación general de riesgo no predicen el riesgo individualizado<sup>4</sup>. Además existen nuevas evidencias de que en aquellos casos de hiperplasia lobulillar atípica incidental, si hay concordancia radio patológica (RP) puede no ser necesaria la cirugía. Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs) y los inhibidores de aromatasa (IA), han demostrado su eficacia en estas pacientes, reduciendo el riesgo entre 41% y 79%<sup>6</sup>.

En el momento actual los datos existentes son insuficientes para recomendar la mastectomía profiláctica en las mujeres diagnosticadas de HA.

Para su seguimiento, se recomienda la mamografía anual con examen clínico cada 6-12 meses, autoexploración mensual y considerar estrategias de reducción de riesgo. Hartmann aboga por incluir la resonancia magnética (RM) anual en el seguimiento de estas pacientes, aunque no hay estudios que lo avalen<sup>6</sup>.

### 1.1. Hiperplasia ductal atípica (HDA) DIN 1b.

La HDA es una proliferación neoplásica intraductal de bajo grado que se limita a la unidad ducto-lobulillar con una extensión máxima por lo general de  $\leq 2$  mm. mientras que las características histológicas e inmunohistoquímicas son las mismas que el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de bajo grado, por lo que el diagnóstico diferencial esta basado en el tamaño ( $>2$ mm se clasifica como CDIS de bajo grado)<sup>8</sup>. Las células atípicas de la HDA muestran niveles altos de expresión del receptor de estrógeno y baja tasa de proliferación (tipo luminal), por lo que parece que la HDA es una lesión inicial en la vía de desarrollo de los carcinomas de mama de bajo grado<sup>4</sup>. Varios estudios han examinado el riesgo de desarrollar un cáncer de mama asociado a la HDA, en el seguimiento a los 25 años el riesgo acumulado es del 25% en cáncer de mama invasivo o de lesión *in situ* siendo más alto en el subgrupo con multifocalidad y microcalcificaciones<sup>9</sup>.

Si se diagnostica mediante biopsia con aguja gruesa (BAG), la posibilidad de una infraestimación histológica se encuentra de un 15 a 30%<sup>10</sup>. Sin embargo, cuando se realiza mediante biopsia asistida por vacío (BAV) (aguja de 9-11G) esta frecuencia disminuye al 13-21%<sup>11</sup>. No obstante este riesgo puede ser disminuido realizando una segunda BAV con aguja 7-8G<sup>12</sup>. El dilema en la toma de decisiones de una lesión tipo ADH en una biopsia mínimamente invasiva, es la incertidumbre de si representa una parte de un CDIS más extenso o es una lesión aislada. Por eso la exéresis quirúrgica permanece como estándar<sup>8</sup>. Existe controversia entre aquellos que realizan siempre exéresis y los que en casos seleccionados, actúan de forma más conservadora.

Varios estudios han tratado de predecir el riesgo de conversión de una HDA a cáncer *in situ* o invasivo<sup>10</sup>, atendiendo a factores clínicos, radiológicos e histológicos.

Se han elaborado distintos scores para definir los grupos de bajo riesgo que podrían beneficiarse de realizar sólo seguimiento<sup>13,14</sup>, aunque no validados en otras series, quedando la cirugía como el estándar en el manejo de la HDA.

Para algunos autores, aquellas pacientes con HDA menores de 50 años, con atipia focal y extirpación completa de las microcalcificaciones en la BAV (aguja de 11G o mayor), con al menos 12 cilindros, solo con el diagnóstico de HDA en menos de 2 focos que no fuera subtipo micropapilar y concordancia RP, podrían evitar la escisión quirúrgica<sup>15</sup>.

Se espera que estudios más amplios puedan definir aquellos subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de una estrecha vigilancia sin realizar escisión quirúrgica.

## 2. Neoplasia lobulillar (NL).

La NL es un patrón proliferativo de células neoplásicas monoclonales, de carácter no invasivo, originadas en la unidad terminal ducto-lobulillar de la glándula mamaria. El fenotipo es acompañado de ausencia de E-cadherina. Las células son monomorfas y tienden a distender el acino lobular y extenderse a acinos terminales adyacentes. Comprende la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS). El diagnóstico de CLIS requiere que como mínimo esté ocupado y distendido el 50% de los acinos de la unidad lobulillar sin presencia de luz central. Una afectación menor del 50% supone un diagnóstico de HLA<sup>8</sup>. La mayoría se descubren de manera fortuita, en biopsias de microcalcificaciones o nódulos. Las NL han sido consideradas un marcador de riesgo de desarrollar un cáncer de mama homolateral o contralateral, con un Riesgo Relativo (RR) de 4-5 para la HLA y de 8-10 para el CLIS y, por consiguiente, necesario de una estrecha vigilancia.

Es frecuente la multifocalidad-multicentricidad y la bilateralidad. Las cifras de infraestimación de una lesión más avanzada oscilan de 1 a 40%.

### 2.1. Hiperplasia lobulillar atípica (HLA) LIN 1.

Las cifras de hallazgos de lesiones más relevantes después de una BAG van de 0 a 67%<sup>16</sup>. No es necesaria la extirpación quirúrgica cuando es un hallazgo incidental y hay concordancia entre los hallazgos RP de la biopsia. La infraestimación en estos casos es de 0 a 6%<sup>17</sup>.

Hasta el momento, no hay suficiente evidencia para recomendar el cribado mediante RM en pacientes con HLA.

Con los datos disponibles hasta el momento actual y con la disponibilidad de la quimioprevención para la reducción de riesgo, la mastectomía profiláctica bilateral no es una indicación en las pacientes con hiperplasia atípica.

Diversas publicaciones han valorado el riesgo-beneficio con la quimioprevención del cáncer de mama en grupos de riesgo, y demuestran beneficios para las mujeres de alto riesgo<sup>18,19</sup>. La American Society of Clinical Oncology (ASCO), aconseja en mujeres con riesgo absoluto de cáncer de mama a los 5 años de 1,7% ó mayor, o en mujeres diagnosticadas de CLIS, valorar el tratamiento de quimioprevención: Tamoxifeno en la premenopausia y menopausia y raloxifeno en la postmenopausia. El exemestano y el anastrozol han demostrado reducción de riesgo, pero no están aprobados por la FDA como tratamientos de reducción de riesgo, a pesar de que la ASCO contemple el exemestano en sus guías clínicas<sup>20</sup>. Ver capítulo 27 Indicación de tratamiento sistémico de las lesiones preinvasivas y CDIS.

### 2.2. Carcinoma lobulillar in situ (CLIS) LIN 2-3.

El CLIS suele ser un hallazgo casual y asociado a otras lesiones, como las alteraciones columnares que se asocian con frecuencia a la neoplasia lobular, siendo la imagen mamográfica más frecuente las microcalcificaciones agrupadas<sup>21</sup>.

Tradicionalmente se ha considerado un marcador de riesgo para el cáncer de mama<sup>22</sup>. Actualmente se considera una lesión benigna y por lo tanto no tiene clasificación TNM<sup>23</sup>. Pueden considerarse dos formas de presentación: CLIS clásico y CLIS pleomórfico (clasificado como B5a)<sup>24</sup>. La forma pleomórfica se comporta como un subtipo más agresivo y posiblemente es un precursor de cáncer, siendo su manejo más parecido al del carcinoma ductal *in situ* (CDIS)<sup>25</sup>. Tampoco hay datos que soporten la efectividad de la radioterapia.

NCCN<sup>26</sup> recomienda en la forma clásica evitar la escisión quirúrgica cuando no hay anomalía estructural mamográfica, no quedan microcalcificaciones después de BAG o BAV y hay una buena correlación RP.

Debe hacerse una valoración del riesgo absoluto de desarrollar un cáncer de mama, ya que después de la biopsia es de aproximadamente 1% por año.

En el CLIS pleomórfico la recomendación NCCN<sup>26</sup> es la escisión quirúrgica en el caso de que el diagnóstico se haya realizado por BAG o BAV, con el objeto de descartar la asociación a CDIS ó carcinoma invasivo, ya que algunos estudios muestran de un 10-30% de CDIS ó carcinoma invasivo en la pieza quirúrgica<sup>27</sup>. En estos casos hay clínicos que indican conseguir márgenes negativos en la escisión<sup>5</sup>, aunque no hay evidencia en cuanto a su eficacia.

Aunque la mastectomía bilateral es siempre una opción para estas pacientes, un metaanálisis con pacientes con CLIS mostró que no había diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad específica de cáncer de mama, entre las mujeres sometidas a mastectomía y las que habían realizado sólo seguimiento<sup>28</sup>. Tampoco hay datos que soporten la efectividad de la radioterapia<sup>26,28</sup>.

Alternativamente en la neoplasia lobulillar, se puede plantear la quimioprevención.

 **Ver capítulo 27 / página 221**

*Indicación de tratamiento sistémico de las lesiones preinvasivas y CDIS.*

Como seguimiento se debe realizar una mamografía y examen clínico anual. El seguimiento con RM es controvertido habiendo menos evidencia, aunque puede ser considerado en pacientes jóvenes con mamas densas y en densidades “C ó D” de la clasificación ACR BI-RADS 5ª ed.

### 3. Atipia de epitelio plano (AEP) DIN 1a.

En la clasificación de la OMS de 2003, se define la AEP como una alteración intraductal presumiblemente neoplásica, caracterizada por la sustitución de una capa de células epiteliales normales por una o varias capas de un solo tipo de célula epitelial con atipias citológicas de bajo grado, 3 ó 5 de células ligeramente atípicas. Se ha sugerido que puede ser un estadio precursor del cáncer invasivo de bajo grado, debido a la frecuente presencia de HLA y HDA en las escisiones de las biopsias que muestran AEP. Pueden ser aisladas (puras) ó más a menudo asociadas a neoplasias lobulillares, carcinoma intraductal, cáncer invasivo tubular o lobulillar.

No hay imágenes radiológicas ni ecográficas específicas, un 10% de las biopsias realizadas son por microcalcificaciones mamográficas<sup>29</sup>. No está indicada de rutina la resonancia magnética.

Se encuentran aproximadamente en un 5% de las BAG-BAV de mama. Existen publicaciones, que indican un 10-15% de cánceres en las escisiones realizadas de AEP<sup>30</sup>, por lo que recomiendan la escisión quirúrgica. The Nashville Cohort Study encontró un aumento del riesgo de cáncer de mama de solo 1.5 y muy inferior a aquellas asociadas a HDA<sup>31</sup>.

El riesgo de infraestimación de una AEP ha sido de 0-20% (media del 8%) por lo que algunos autores justifican y otros sin embargo no, la escisión quirúrgica. Cuando se ha realizado una extirpación completa, o casi completa en AEP aislada y la mamografía no es BI-RADS 4-5, el riesgo de infraestimación es muy bajo. En un estudio caso-control de atipias diagnosticadas mediante BAV, se describe que en las AEP solas, nunca se asocian a cáncer en la escisión<sup>32</sup>. Sin embargo, cuando estuvieron presentes imágenes BI-RADS 5, HDA o más de tres focos de atipia, fueron factores independientes de una mayor presencia de cáncer en la escisión. De manera que la BAV en las pacientes con criterios estrictos de AEP puede ser una alternativa a la cirugía, aunque debe confirmarse con series más largas<sup>33-35</sup>.

#### 4. Cicatriz radial (CR).

También llamada lesión esclerosante compleja. Son lesiones que contienen colágeno denso formando nidos estrellados, asociados con elementos epiteliales y/o otras lesiones proliferativas como adenosis esclerosante. En la mamografía y ecografía, pueden presentarse como un nódulo o una masa espiculada en ocasiones difíciles de distinguir de un cáncer. Sin embargo, el RR (1,5-2), de cáncer de mama en las pacientes con una BAG-BAV es bajo, aunque aumenta si se acompaña de otras lesiones atípicas.

El seguimiento, sobre todo si hay una exéresis completa de la BAG-BAV sin atipia y no se asocia a hiperplasia atípica, es una alternativa a la cirugía<sup>36</sup>.

#### 5. Lesiones proliferativas apocrinas.

Se caracteriza por una variación de 3 veces el tamaño nuclear o por la formación de estructuras cribiformes en las cuales las células tienen atipia nuclear. Más frecuentemente se asocian a adenosis esclerosante ó lesión esclerótica compleja. Cuando se presenta es difícil de distinguir de CDIS apocrino de bajo grado en la BAG-BAV. Se recomienda la extirpación quirúrgica en caso de atipia apocrina, para descartar malignidad<sup>37</sup>.

##### 5.1. Lesiones Mucocele-like .

Son quistes llenos de mucina con áreas de mucina estromal extravasadas. Asociadas con HA en un 25% de los casos. Habitualmente son identificadas por una BAG-BAV en un grupo de microcalcificaciones indeterminadas con o sin nódulo en la mamografía. Cuando no hay HA asociada o masa identificada y hay correlación RP, puede hacerse un seguimiento clínico.

#### 6. Lesiones papilares (LP) DIN papilar.

Son diagnosticadas generalmente después de una biopsia percutánea de un nódulo o de una opacidad ecográfica a veces asociada a microcalcificaciones. Pueden ser sintomáticas (nódulo, telorragia...) o asintomáticas y de descubrimiento fortuito. Son un grupo heterogéneo, que incluyen el papiloma intraductal solitario benigno, papilomas atípicos y papilomas múltiples. Estas lesiones pueden ser difíciles de distinguir en los fragmentos de tejido de la BAG-BAV, además pueden ser heterogéneas, por lo que debería ser extirpada para descartar hiperplasia o cáncer. Cuando la biopsia es seguida de la extirpación, hay una infraestimación de la lesión del 10-35%. Un metaanálisis de 34 series que reúnen a 2236 lesiones papilares operadas después de una BAG-BAV la infraestimación es del 15,7%<sup>38</sup>. Recientes estudios muestran que después de una BAG-BAV de un papiloma solitario con hallazgos benignos, los hallazgos de lesiones de mayor grado son del 0-5%, aconsejando observación en estas pacientes<sup>39</sup>. Aquellos casos en que el papiloma está asociado a masas o que hay discordancia RP, debería considerarse la escisión quirúrgica. Cuando la LP no tiene atipia, su exéresis es controvertida.

Cuando el resultado de la BAG-BAV es de papiloma atípico, en un alto porcentaje se pueden asociar a malignidad y deberían ser extirpados, sobre todo aquellos que están asociados a otras lesiones atípicas, tipo HDA.

Los papilomas múltiples y/o periféricos están caracterizados por proliferaciones papilares con múltiples unidades terminales ducto-lobulillares o en las ramas terminales del sistema ductal. Son un grupo especial que causan lesiones semejantes a masas asociadas a lesiones esclerosantes complejas e HA<sup>15</sup>. Los factores predictivos de infraestimación en las LP son: La edad (65 años), realización de BAG vs BAV, que sean periféricos, sintomáticos, tamaño mayor de 15 mm o duda histológica. En series recientes el riesgo de conversión después de una LP benigna con BAV es muy bajo<sup>38</sup>, por lo que esta técnica puede constituir una buena alternativa que permita evitar la cirugía en caso de ausencia de lesión atípica.

## 7. Carcinoma ductal in situ (CDIS) DIN 1c, 2 y 3.

El CDIS es una enfermedad heterogénea de la mama, con diferentes características histológicas y moleculares y con diferentes riesgos de recidiva local o evolución hacia una enfermedad invasiva. Su caracterización molecular tendrá implicación sobre el tratamiento y el riesgo de recidiva<sup>40</sup>. Tanto el CDIS como el carcinoma ductal infiltrante tienen factores de riesgo similares, ya sean ambientales o genéticos, apoyando la hipótesis de que ambos son fases diferentes de la misma enfermedad<sup>41</sup>.

El índice de recidiva local es del 1% en los casos de mastectomía y superior en caso de tratamiento quirúrgico conservador, estando en este caso influido por la edad, la medida del margen libre de enfermedad y la administración o no de radioterapia<sup>26</sup>. Comparando la cirugía conservadora con la mastectomía, se ha demostrado una supervivencia análoga a largo plazo<sup>42</sup>.

La mitad de las recurrencias son infiltrantes<sup>26</sup>, no estando relacionadas con el tamaño de la lesión o el grado de la lesión CDIS<sup>4</sup>.

El CDIS muestra fenotipos moleculares similares al cáncer invasivo. El estado de HER2 y la positividad de Ki67 se han relacionado con el estado del receptor de estrógeno (RE). Las pacientes con RE negativo, niveles altos de Ki67 (> 10%) y positividad para HER2, tienen un mayor riesgo de desarrollar una recurrencia local<sup>43</sup>. En un estudio se ha observado que la positividad de COX2 es predictiva de recurrencia en combinación con Ki67 alto<sup>44</sup>. Habitualmente la exploración clínica es anodina, diagnosticándose al hacer un control mamográfico, siendo la imagen radiológica más frecuente la de microcalcificaciones agrupadas. La realización de RM debe valorarse en cada caso, sobre todo en lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales<sup>45</sup>. No se ha demostrado que la RM aumente la probabilidad de obtener margen negativo en el caso de tratamiento conservador<sup>26</sup> y puede tener una sobre o infraestimación del 11-28%<sup>45</sup>.

Debido a su naturaleza como precursor potencial del carcinoma invasivo se recomienda su escisión, a pesar del sobretratamiento de una proporción de ellos que seguramente nunca evolucionarían a infiltrantes.


La dificultad está en discriminar cuales son los de alto riesgo y cuales los de bajo riesgo a los que se les podría ofrecer seguimiento.

La BAG subestima la existencia de una lesión infiltrante o microinvasiva hasta un 50%, mientras que en el caso de realizar una BAV es de un 18.8%<sup>46</sup>.

Puede presentarse asociado a lesiones infiltrantes, enfermedad de Paget de la mama y a lesiones intragalactofóricas, condicionando el tipo de indicación quirúrgica.

El tratamiento quirúrgico va encaminado a eliminar la posible progresión a carcinoma infiltrante. Después del diagnóstico histológico por BAG o BAV, el tipo de cirugía va a depender de la exploración clínica y del área de sospecha radiológica, pudiendo plantear un tratamiento conservador o una mastectomía.

Se indicará tratamiento conservador en los casos de lesiones limitadas a un cuadrante (a pesar de la posible multifocalidad), una buena relación entre el tamaño de la mama y el tamaño de la pieza quirúrgica a extirpar y con presunción de un buen resultado cosmético posterior. Dada su extensión intraductal es aconsejable la extirpación de la lesión de forma piramidal con el vértice hacia pezón, siguiendo el trayecto galactofórico. 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 quirúrgicos<sup>26</sup>. Se recomienda la colocación de clips radiopacos en la cavidad de resección para facilitar una re-escisión y la identificación del área para la radioterapia. La introducción de los procedimientos oncoplásticos ha conseguido incrementar el número de tratamientos conservadores con buen resultado estético.

 [Ver capítulo 37 / página 302](#)  
*Tratamiento quirúrgico de la mama.*

La valoración del margen quirúrgico en el tratamiento conservador condiciona la tasa de recidiva local en el seguimiento. En un metaanálisis que incluyó 20 estudios, con 7.883 pacientes, todas ellas con margen quirúrgico conocido, que presentaron 865 recidivas ipsilaterales, que recibieron todas ellas radioterapia (RT) y un 20.8% terapia endocrina, la incidencia media de recidiva local a los 78.3 meses de seguimiento fue del 8.3%<sup>47</sup>.



Se definió como margen positivo aquel en que la tinta llegaba a la superficie de los conductos con CDIS. Esto implicaría una reescisión quirúrgica ya que se asocia a un aumento en posibilidad de recidiva local, a pesar de recibir RT<sup>47</sup>. La re-escisión debe plantearse teniendo en cuenta la edad de la paciente, su esperanza de vida, el grado y el tamaño de la afectación del margen y las características moleculares de la lesión<sup>26</sup>.

Se considera margen negativo aquel de por lo menos 2 mm, estando asociado a un bajo riesgo de recidiva local con respecto a otros márgenes negativos más estrechos en pacientes que reciben RT<sup>26,47</sup>. El margen negativo siempre es difícil de evaluar ya que puede ser multifocal con zonas no comprometidas entre los focos de CDIS. Así pues un margen negativo no garantiza la ausencia de CDIS residual en la mama.

Según la amplitud del margen se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de recidiva local. En un estudio realizado por Marinovich<sup>48</sup> para estas 7.883 pacientes, la probabilidad pronosticada de recidiva local a los 10 años de seguimiento sería para los márgenes de 0 a 1 mm del 18.1%, de 2 mm del 10.1%, entre 3 y 5 mm del 8.5% y de 10 mm del 11.7%. No hubo pruebas de que los márgenes mínimos superiores a 2 mm estuvieran asociados a reducciones adicionales sobre la recidiva local en mujeres que recibían RT.

El tratamiento conservador sin radioterapia, independientemente de la amplitud del margen quirúrgico, se asocia con tasas significativamente más altas de riesgo de recidiva local<sup>47</sup> ver capítulo 39 Radioterapia en cáncer de mama. Indicaciones y usos.

Las tasas de recidiva local disminuyen con la terapia endocrina, pero no se ha visto asociación de este tratamiento y la amplitud del margen quirúrgico<sup>47</sup>. En los casos de extirpación quirúrgica fragmentada de la lesión, con margen dudoso o positivo, debería realizarse una re-excisión<sup>49</sup>.

Se recomendará mastectomía en lesiones extensas o multicéntricas, pero también en los casos en que la paciente no desee una cirugía conservadora después de ser informada de riesgos y beneficios, si hay otros factores de riesgo adicionales de cáncer de mama como las portadoras de mutación del BRCA o cuando por patología asociada no sea aconsejable la


radioterapia adyuvante. Se debe considerar en cada caso la mastectomía ahoradora de piel, ahoradora de piel y complejo areola-pezones y la reconstrucción inmediata. La edad, el hábito de fumar, la diabetes y el índice de masa corporal pueden influir en la decisión de realizar una reconstrucción inmediata<sup>50</sup>.

 **Ver capítulo 59 / página 454**  
*Reconstrucción mamaria inmediata y diferida.*

Actualmente no hay indicación de realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela sólo en los casos de mastectomía<sup>26,46,51,52</sup>, aunque debe valorarse en casos que la localización del tumor imposibilite la posterior realización de ganglio centinela si fuera necesario. También deberá tenerse en cuenta cuando el diagnóstico ha sido un nódulo en la mamografía o por examen clínico o la lesión del CDIS es extensa (> 5 cm)<sup>41</sup>.

En el informe patológico de la pieza quirúrgica es importante la valoración del tipo, el grado (bajo, intermedio o alto), la extensión y el estado de los márgenes (especificando la distancia y si hay afectación sí es focal o extensa)<sup>53</sup>. Debe constar también la inmunohistoquímica, ya que de ella va a depender el tratamiento adyuvante. La valoración de los receptores de estrógeno y progesterona, HER2 y Ki67 considerados como biomarcadores, nos permitirían determinar cuales son las lesiones con más probabilidad de recidiva y plantear otras consideraciones quirúrgicas.

Debe considerarse realizar, dependiendo de la patología previa de la paciente y de su aceptación, tratamiento farmacológico de reducción de riesgo.

 **Ver capítulo 27 / página 221**  
*Indicación de tratamiento sistémico de las lesiones preinvasivas y CDIS.*

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La cirugía de las lesiones preinvasoras debe ser individualizada en base a la paciente, lesión histológica y los riesgos relativos de evolucionar a lesión invasiva. Hay estudios pendientes de resultados para definir aquellos subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de una estrecha vigilancia sin realizar escisión quirúrgica.
- El diagnóstico realizado mediante punción con aguja gruesa (BAG) puede presentar una infraestimación histológica. La biopsia por punción asistida por vacío (BAV) también, aunque con menor frecuencia.
- No hay estudios que avalen la realización de una resonancia magnética a todas las pacientes, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, aunque debe ser considerada en pacientes jóvenes con mamas densas y en densidades “C ó D” de la clasificación ACR BI-RADS.
- Actualmente el carcinoma lobulillar in situ se considera una lesión benigna y no tiene clasificación TNM. La recomendación en el caso de lesión pleomórfica es la extirpación quirúrgica.
- La exéresis es controvertida en las lesiones papilares benignas, pero recomendable en el papiloma atípico y los papilomas múltiples asociados a otras lesiones preinvasivas.
- No hay estudios que soporten la efectividad de la radioterapia en las lesiones preinvasivas. En algunos casos podría plantearse la quimioprevención.
- El carcinoma ductal in situ se considera como un precursor potencial del carcinoma invasivo, por lo que se recomienda su extirpación. Por su extensión intraductal se aconseja en el tratamiento quirúrgico conservador su extirpación de forma piramidal hacia el pezón, con margen negativo (al menos de 2 mm) y con radioterapia adyuvante. En el caso de mastectomía debe considerarse la mastectomía ahorradora de piel, ahorradora de piel y complejo areola-pezón y la reconstrucción inmediata. La biopsia selectiva del ganglio centinela debe considerarse en los casos de mastectomía. El tratamiento farmacológico de reducción de riesgo (quimioprevención) debe considerarse dependiendo de la patología previa de la paciente y de su aceptación.

## 📖 Bibliografía:

- [1] Colombo PE, Vincent-Salomon A, Chateau MC, et al. Breast surgeon role in the management of high-risk breast lesions. *Bull Cancer*. 2014;101(7-8):718-29.
- [2] Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, et al. Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(4):536-47.
- [3] Simpson JF. Update on atypical epithelial hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *Pathology*. 2009;41(1):36-9.
- [4] Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(4):227-38.
- [5] Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):205-12.
- [6] Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(2):211-7.
- [7] Baer HJ, Collins LC, Connolly JL, et al. Lobule type and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Cancer*. 2009;115(7):1404-11.
- [8] Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2018. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-018-05071-1>
- [9] Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of Breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2671-7.
- [10] Deshaies I, Provencher L, Jacob S, et al. Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast*. 2011;20(1):50-5.
- [11] Kader T, Hill P, Rakha EA, et al. Atypical ductal hyperplasia: update on diagnosis, management and molecular landscape. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):39.

- [12] Forester ND, Lowes S, Mitchell E et al. High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;50748-7983(18):32030-4.
- [13] Ko E, Han W, Lee JW, et al. Scoring system for predicting malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia at ultrasound-guided core needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(1):189-95.
- [14] Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, et al. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg*. 2008;196(3):339-45.
- [15] McGhan LJ, Pockaj BA, Wasif N, et al. Atypical ductal hyperplasia on core biopsy: an automatic trigger for excisional biopsy? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3264-9.
- [16] Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, et al. Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3131-8.
- [17] Murray MP, Luedtke C, Liberman L, et al. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer*. 2013;119(5):1073-9.
- [18] Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381(9880):1827-34.
- [19] 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(17):2327-33.
- [20] Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2942-62.
- [21] Schnitt SJ, Morrow M. Lobular carcinoma in situ: current concepts and controversies. *Semin Diagn Pathol*. 1999;16(3):209-23.
- [22] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1978;42(2):737-69.
- [23] Hortbagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth edition. Ed. Mahul B Amin. Switzerland. 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.
- [24] AGO. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in der DGKG sowie in der DKG. 2012 (actualización 2018, consultado 02-2019). Disponible en: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO\\_2018\\_PDF\\_Deutsch/2018D%2006\\_Laesionen%20unsicheres%20Potential.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch/2018D%2006_Laesionen%20unsicheres%20Potential.pdf)
- [25] Jorns J, Sabel MS, Pang J.C. Lobular neoplasia: morphology and management. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(10):1344-9.
- [26] NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer. Versión 4.2018.
- [27] Lewis JL, Lee DY, Tartter PI. The significance of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4124-8.
- [28] Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. *Am Surg*. 1990;56(7):428-32.
- [29] Khoumais NA, Scaranelo AM, Moshonov H, et al. Incidence of breast cancer in patients with pure flat epithelial atypia diagnosed at core-needle biopsy of the breast. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):133-8.
- [30] Sohn V, Porta R, de Brown T. Flat epithelial atypia of the breast on core needle biopsy: an indication for surgical excision. *Mil Med*. 2011;176(11):1347-50.
- [31] Boulos FI, Dupont WD, Simpson JF, et al. Histologic associations and long-term cancer risk in columnar cell lesions of the breast: a retrospective cohort and a nested case-control study. *Cancer*. 2008;113(9):2415-21.
- [32] de Mascarel I, Brouste V, Asad-Syed M, et al. All atypia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. *Mod Pathol*. 2011;24(9):1198-206.
- [33] Becker AK, Gordon PB, Harrison DA, et al. Flat Ductal Intraepithelial Neoplasia IA Diagnosed at Stereotactic Core Needle Biopsy: Is Excisional Biopsy Indicated? *Am J Roentgenol* 2013;200(3):682-8.
- [34] Prowler VI, Joh JE, Asc G, et al. Surgical excision of pure flat epithelial atypia identified on core needle breast biopsy. *The Breast J*. 2014;23(4):352-6.
- [35] Dialani V, Venkataraman S, Frieling G, et al. Does isolated flat epithelial atypia on vacuum-assisted. Breast core biopsy require surgical excision? *The Breast J*. 2014;20(6):606-14.
- [36] Leong RY, Kohli MK, Zeizafooum N, et al. Radial scar at percutaneous breast biopsy that does not require surgery. *J Am Coll Surg* 2016;223(5):712-6.
- [37] Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist*. 2006;11(5):435-49.
- [38] Wen X, Cheng W. Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):94-101.
- [39] Kim SY, Kim EK, Lee HS, et al. Asymptomatic benign papilloma without atypia diagnosed at ultrasonography-guided 14-Gauge core needle biopsy: Which subgroup can be managed by observation? *Ann Surg Oncol* 2016;23(6):1860-6.
- [40] Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, et al. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011(1);127:1-14.
- [41] Fu F, Gilmore RC, Jacobs LK. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am* 2018;98(4):725-45.
- [42] Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015;1(7):888-96.
- [43] Williams KE, Johnson R, Cheema K et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol*. 2015;26 (5):1019-25.
- [44] Goringe KL, Fox SB. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Front Oncol* 2017;7:248.
- [45] Sardanelli F, Boetes C, Borisch, et al. Magnetic resonance imaging of the Breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296-316.
- [46] Park HS, Park S, Cho J, et al. Risk Predictors of Underestimation and the Need for Sentinel Node Biopsy in Patients Diagnosed With Ductal Carcinoma In situ by Preoperative Needle Biopsy. *J Surg Oncol* 2013;107:388-92.
- [47] Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ *J Clin Oncol* 2016;34(33):4040-6.
- [48] Morinovich MI, Azizi L, Macaskill P et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3811-21.
- [49] Position statement on breast cancer lumpectomy margins. The American Society of Breast Surgeons. Aprobado 16 de enero de 2013. Ver en: <https://www.breastsurgeons.org/statements/index.php>
- [50] Naoura I, Mazouni C, Ghanimeh J, et al. Factors influencing the decision to offer immediate breast reconstruction after mastectomy for ductal carcinoma in situ (DCIS): The Institut Gustave Roussy Breast Cancer Study Group experience. *Breast* 2013;22(5):673-5.
- [51] 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.
- [52] Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3355-77.
- [53] Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: Introduction of the Concept of Ductal Intraepithelial Neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11(2):140-54.

## ► Capítulo 26

# Indicaciones de la radioterapia en las lesiones preinvasoras.

Ismael Herruzo Cabrera, Xavier Sanz Latiesas,  
Raquel Granado Carrasco, Rosa Leon-Salas Ordoñez.

El tratamiento de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) hoy se basa en 4 pilares:

- 1 **Tratamiento escisional solo**, basado en series institucionales y estudios aleatorizados.
- 2 **Tratamiento escisional + radioterapia (RT)**, basado en series aleatorizadas y metaanálisis.
- 3 **Tratamiento escisional + tratamiento adyuvante hormonal**, basado en ensayos aleatorizados.
- 4 **Tratamiento escisional + RT + hormonoterapia adyuvante**, basado en ensayos aleatorizados.

Del análisis crítico de la literatura, se llega a observar una reducción de la incidencia de recurrencia local al recibir RT en aproximadamente el 50% en todos los subgrupos, partiendo de un riesgo de recurrencia local del 10-20% y una posibilidad de muerte del 1-2%.

### 1. Beneficios del tratamiento radioterápico del CDIS.

#### A **Ensayos no aleatorizados de cirugía conservadora y radioterapia.**

Del análisis de los estudios presentados en la [Tabla 26.I](#)<sup>1</sup> véase pág. 211, se deduce que el tratamiento conservador con escisión quirúrgica con márgenes de resección libres asociado a la aplicación de RT a toda la mama en CDIS, conduce a una tasa de control local óptima (tasa anual de recurrencia locorregional <2%), comparable a la alcanzada en el tratamiento conservador del carcinoma de mama invasor en estadio inicial.

#### B **Estudios retrospectivos.**

El principal estudio retrospectivo es el publicado por Silverstein<sup>2</sup>, que recogió las conclusiones de la reunión de Van Nuys (VN), definiendo una “**puntuación**” basada en cuatro parámetros, que se puntuaban de 1 a 3 puntos:

**Tamaño tumoral, histopatología**, según clasificación de VN, **margen y edad**; siendo esta última un importante factor pronóstico independiente, asociado a un

tiempo de duplicación del volumen tumoral más corto, alto grado nuclear, HER2 positivo, mayor tamaño tumoral y recurrencias más frecuentes<sup>3</sup>.

[Tabla 26.II](#) véase pág. 211

Recientemente, estos mismos autores<sup>4</sup> han reevaluado y validado esta clasificación con un número de pacientes 5 veces mayor al de la publicación original, en total 1.704 pacientes; de ellos 556 pacientes tratados con mastectomía, 442 con escisión local + RT y 696 solo con escisión, además de analizarlos caso por caso y no sólo por subgrupos de pacientes.

El objetivo era agruparlos por subgrupos pronósticos, capaces de predecir una tasa de recidiva menor del 20% a 12 años, teniendo en cuenta que la supervivencia global era igual independientemente del tratamiento realizado, con una tasa de mortalidad del 0.8%. Aunque se eligió arbitrariamente la tasa a 12 años, es congruente con los resultados actualizados con mayor seguimiento, de los ensayos randomizados, como serán descritos posteriormente. Se recomendaba obtener un margen libre de 10 mm y si no, realizar rescisión, para disminuir la tasa de recidiva, bajando así 1-2 puntos en la puntuación.

#### C **Ensayos aleatorizados.**

##### 1 **Grupo cooperativo NSABP B-17<sup>5</sup>:**

Aleatorizó a 818 pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora con o sin RT y con márgenes negativos. La RT redujo las tasas de recaída local por tumor no invasivo del 15% al 8% y de tumor invasivo del 17% al 8% (reducción de la recidiva local del 32% al 16%). En la actualización del ensayo a los 15 años<sup>6</sup> de seguimiento, comparado con la escisión tumoral sólo, hay una menor tasa de recurrencias invasivas ipsilaterales (8.9% versus 19.4 %) y similar supervivencia global (83% versus 84%) con y una mortalidad global a los 15 años con una HR para la muerte de 1.08 (95% CI 0.79-1.48), correspondiendo al 17.1% versus 15.8%. [Tabla 26.III](#) véase pág. 211

Autor	Nº Pacientes	Mediana años de Seguimiento	RL a 5 años (%)	RL a 10 años (%)
Schwartz et al.	256	5,5	24	41
MacAusland et al.	222	4,6	9	-
Blamey et al.	178	3,2	12	22
Ottesen et al.	168	10	-	30
Wong et al.	158	3,3	12	-
Lagios et al.	79	11	-	22
Amesson et al.	38	5	13	-
Baird et al.	30	3,2	13	-
Carpenter et al.	28	3,2	18	23
Millis et al.	8	10	-	25
<b>TOTAL</b>	<b>1.165</b>	<b>3,2-11</b>	<b>9-24</b>	<b>22-41</b>

Tabla 26.I. Ensayos no aleatorizados de cirugía conservadora + RT. Adaptado de Polgar et al<sup>1</sup>.

> Puntuación	> 1	> 2	> 3
> Tamaño	<15 mm	16-40 mm	>40 mm
> Margen	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
> Histología (VN clasificación del grado histológico)	Grado 1-2 sin necrosis	Grado 1-2 con necrosis	Grado 3
> Edad	>60	40-60	<40

Tabla 26. II. Sistema de puntuación USC/VNPI. Adaptado de Silverstein MJ<sup>4</sup>.

Puntuación USC/VNPI	Tratamiento	Recurrencia a 12 años (%)
4, 5 ó 6	Escisión solo	< 8
7, margen ≥ 3 mm	Escisión solo	13
7, margen < 3 mm	Escisión + RT	19
8, margen ≥ 3 mm	Escisión + RT	13
8, margen < 3 mm	Mastectomía	0
9, margen ≥ 5 mm	Escisión + RT	17
9, margen < 5 mm	Mastectomía	0
10, 11 ó 12	Mastectomía	8

Tabla 26.III. Recomendaciones de tratamiento mínimo, para obtener una tasa de recidiva menor del 20% a 12 años, usando el índice USC/VNPI. Adaptado de Silverstein et al<sup>4</sup>.

## ② Ensayo EORTC 10853<sup>7</sup>:

Se aleatorizaron 1.010 pacientes diagnosticadas de CDIS, con tumores menores de 5 cm de tamaño, márgenes de resección negativos y en este estudio se demostró que la RT disminuye el fallo local desde el 16% hasta el 9%, sin diferencia en cuanto a supervivencia global. En la actualización a los 15 años, con una media de seguimiento de 15,8 años, la RT reduce el riesgo de cualquier tipo de recurrencia local en un 48% (HR 0.52; 95% CI, 0.40 - 0.68; P < .001).

La tasa de supervivencia libre de recurrencia a 15 años<sup>8</sup> fue de 69% en el grupo de escisión solo y de 82% si escisión + RT. La tasa de supervivencia libre de recurrencia de tipo carcinoma invasor en el mismo periodo, fue de 84% en el grupo de escisión solo y de 90% si se asociaba RT (HR, 0.61; 95% CI, 0.42- 0.87).

A pesar de estas diferencias no se tradujo en diferencia en la supervivencia causa específica (HR, 1.07; 95% CI, 0.60 - 1.91) o la supervivencia global (HR, 1.02; 95% CI, 0.71 - 1.44).

No obstante, las pacientes que tuvieron una recidiva con tumor invasor, tenían peor supervivencia causa específica (HR, 17.66; 95% CI, 8.86 - 35.18) y una peor supervivencia global (HR, 5.17; 95% CI, 3.09 - 8.66) respecto a las que no tuvieron recurrencia y además, se realizó menor tasa de mastectomía de rescate en el grupo de escisión + RT que en el de escisión solo (13% VS 19%, respectivamente).

En conclusión, a los 15 años, una de cada tres mujeres no irradiadas, tratadas sólo con escisión local, desarrolla una recidiva, cuyo riesgo es reducido por un factor de 2 si se administra RT. Aunque las mujeres que desarrollan una recidiva como tumor invasivo tienen menor supervivencia, el pronóstico a largo plazo es bueno independientemente del tratamiento realizado.

### 3 Ensayo NSABP B-24<sup>9</sup>:

Se aleatorizó a 1.804 pacientes con CDIS, de las que 16% tenían márgenes positivos, a tratamiento con cirugía + RT con o sin tamoxifeno. A los 7 años de seguimiento, la adición de tamoxifeno redujo la incidencia de fallo local ipsilateral (I-BTR) del 11% al 8%, así como la aparición de tumor contralateral del 4.9% al 2.3%. También redujo el riesgo de CDIS con receptores estrogénicos (RE) positivos en un 50%, siendo ineficaz en CDIS con RE negativos<sup>10</sup>. Los resultados a los 163 meses de seguimiento son una reducción del

32% de la tasa de recidiva ipsilateral con RT + tamoxifeno frente a RT + placebo (HR riesgo de I-IBTR = 0.68, 95% CI = 0.49 - 0.95, P = .025). La incidencia acumulada de I-IBTR ha sido del 19.4% si escisión local solo, 8.9% si escisión local +RT, ó 10.0% si escisión local + RT y placebo y 8.5% si escisión local + RT y tamoxifeno.

Por otro lado, la presencia de recidiva ipsilateral como tumor infiltrante se asoció a un incremento de la tasa de mortalidad (HR de muerte = 1.75, 95% CI = 1.45 - 2.96, P < .001), no así la recidiva como tumor *in situ*. La tasa de muerte por cáncer específica a 15 años (con o sin recidiva ipsilateral) es de 3.1% si escisión local solamente, 4.7% si se asocia RT, 2.7% si se asocia placebo y un descenso al 2.3% si se añade tamoxifeno.

Además, el efecto del tamoxifeno sobre la incidencia de recurrencia en la mama contralateral al año fue de 7.3%, frente a 10.3% solo con escisión local, 10.2% si se asocia RT respecto a 10.8% si se asocia a placebo. **Tabla 26.IV**

Estudio	Fecha	n	Seguimiento medio (años)	Cirugía	Márgenes afectos	Radioterapia			
NSAP B-17	1985-1990	796	16,5	Tumorectomía 37% Linfadenectomía	13%	50 Gy 9% sobreimpresión			
EORTC 10853	1986-1996	918B	10,4	Tumorectomía 20% Linfadenectomía	16%	50 Gy 5% sobreimpresión			
SweDIS	1987-1999	1011	8,4	Tumorectomía 17% Linfadenectomía	11%	48-54 Gy			
UK/ANZ DCIS	1990-1998	1002	4,8	Tumorectomía	0%	50 Gy			
RTOG 9804	1999-2006	636		Tumorectomía	0%	42,5-50,4 Gy			
Estudio	Fecha	n	Recurrencia ipsilateral				Supervivencia cáncer específica		
			Sin RT	Con RT	Reducción del riesgo	P valor	Sin RT	Con RT	P valor
NSAP B-17 12 años	1985-1990	796	35	19,8	44	<0,0005	96,9	95,3	NS
EORTC 10853	1986-1996	918B	26	15	47	<0,0001	96	96	NS
SweDIS	1987-1999	1011	27,1	12,1	55	<0,0001	99,4	99,8	NS
UK/ANZ DCIS	1990-1998	1002	19,4	7,1	63	<0,0001	97,5	98,5	NS

Tabla 26.IV. Ensayos randomizados comparando RT vs no RT en el tratamiento conservador del CDIS. Adaptado de referencias<sup>11,12</sup>.

#### 4 Ensayo sueco CDIS<sup>13</sup>.

En este ensayo, se aleatorizaron 1046 mujeres con CDIS entre 1987 y 1999, a recibir o no RT después de cirugía conservadora. Los resultados a 20 años muestran 129 recidivas como lesión *in situ* y 129 como lesión infiltrante en la mama afecta.

La reducción de riesgo absoluto en el brazo de RT fue del 12% (95% CI, 6.5 - 17.7) con una reducción del riesgo relativo del 37.5%. La reducción del riesgo absoluto fue de 10% (95% CI, 6.0 - 14.0) para ca *in situ* y de 2% (95% CI, -3.0 - 7.0) para infiltrante ipsilateral.

No hubo un aumento de incidencia de cáncer en la mama contralateral entre ambos grupos (67 v 48 cánceres; HR, 1.38; 95% CI, 0.95-2.00). Tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad causa específica ni en la mortalidad global, no pudiéndose concluir que subgrupo puede evitar la RT o cual es preferible la mastectomía. Las mujeres más jóvenes sufrieron un mayor riesgo de desarrollo de cáncer invasivo ipsilateral y menor efecto protector de la RT.

#### 5 Ensayo UK/ANZ DCIS<sup>14</sup>.

En este ensayo se reclutaron un total de 1701 pacientes, con un diseño 2x2 factorial, para recibir RT adyuvante, tamoxifeno adyuvante, ambos o ninguno después de cirugía conservadora de la mama en CDIS.

El objetivo primario era reducir la tasa de recidiva ipsilateral como tumor invasivo. A 12,5 años de seguimiento, la RT reducía el riesgo de 9.1% a 3.3% (HR 0,32,  $p < 0,0001$ ), con una reducción de todos los eventos ipsilaterales, del 19.4% al 7.1%. Además, este efecto protector, era independiente del uso del tamoxifeno.

#### 6 Revisión Cochrane<sup>15</sup>, del grupo EBCG<sup>16</sup> y metaanálisis de Stuart<sup>17</sup>.

Esta revisión sistemática, que incluye los 4 primeros ensayos aleatorizados referidos, incluyendo 3.925 mujeres, confirma el beneficio de administrar RT en la prevención de recurrencia en la mama ipsilateral (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,  $P = 0.03$ ).

El metaanálisis de Stuart, incluye 5 ensayos prospectivos y 21 retrospectivos, con un seguimiento medio de al menos 10 años, evaluando 9.391 pacientes. La tasa de recurrencia local (LR) fue del 2,6% (0.8-4.5%) con mastectomía, 13,6% (9.8-17.4%) cirugía conservadora (CS) + radioterapia (RT), cirugía conservadora sin RT 25.5% (18.1-32.9%) y en bajo grado con resección inadecuada tratado con biopsia solo 27.8% (8.4-47.1%).

Si se asocia RT + tratamiento con tamoxifeno (TAM), junto a CS resulta en la menor tasa de LR comparada con no tratamiento adyuvante o algún tratamiento adyuvante: CS + RT + TAM 9,7%; CS + RT (sin TAM) 14.1%; CS + TAM (sin RT) 24.7% y CS solo 25.1% con una  $p < 0.0001$  en el análisis conjunto de tratamiento. Además, comparando CS + RT + TAM se observaba una mayor tasa de LR invasiva para CS solo OR 2.61 ( $p < 0.0001$ ), CS + TAM (sin RT) OR 2.52 ( $p < 0.001$ ); CS + RT (sin TAM) OR 1,59 ( $p=0.022$ ). La tasa de muerte cáncer específica (BCDR) era similar para todos los tratamientos, mastectomía, cirugía conservadora con o sin RT (1.3-2%) y no mayor significativamente para biopsia solo (2.7%). En el análisis a los 15 años, (en estudios con tal seguimiento), la tasa de LR era de 40.2% en biopsia solo, o de cáncer invasivo del 28.1%; además la tasa de BCDR fue de 17.9% (incluyendo pacientes con enfermedad metastásica) y del 55.2 % para las que tuvieron LR como tumor invasivo. Estos autores concluyen que mayor tratamiento local se asocia a mayor control local en el seguimiento a largo plazo. En pacientes con tratamiento conservador, la tasa de LR era menor significativamente cuando se asociaba dos mejor que una modalidad de tratamiento adyuvante.

Por tanto, las conclusiones de la revisión de la literatura son:

▸ Todos los grupos analizados muestran beneficio al asociar RT, incluso en mujeres con márgenes negativos, bajo grado y tumores pequeños, con una reducción absoluta a 10 años de 18.0% (SE 5.5, 12.1% vs 30.1%, 2P = .002).

▸ A los 10 y 15 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. 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 NNT (número necesario a tratar de 9. No hubo toxicidad significativa asociada al tratamiento demostrable [no se pudo calcular el NNH (número necesario para dañar, del inglés Harm)].

▸ Mayor tratamiento local se asocia a mayor control local en el seguimiento a largo plazo. En pacientes con tratamiento conservador, la tasa de LR era menor significativamente cuando se asociaba dos mejor que una modalidad de tratamiento adyuvante.

▸ Varios factores se mostraron como predictores de riesgo de recidiva, así la edad joven (40 años o menor), grado de diferenciación II-III, patrón de crecimiento sólido o cribiforme y márgenes de resección.

▸ Vemos que después de una recurrencia, hay un riesgo de muerte del 10% o menor a 10 años, en los diversos estudios analizados, explicando en parte la dificultad en mostrar el beneficio al asociar RT, aunque sí en las pacientes con recurrencia como cáncer invasor.

En una revisión posterior de la Cochrane se demuestra el beneficio de asociar tamoxifeno a la RT.

En cuanto al efecto aditivo del uso del tamoxifeno, aunque se tratará en otros capítulos, se destaca la revisión Cochrane, de Staley<sup>18</sup>, incluyendo dos ensayos aleatorizados con 3375 pacientes, reduciendo la recidiva ipsilateral con un HR de 0,75, 95% CI 0.61-0.92 y contralateral de RR 0.50 ) 5% CI 0.28-0.87. También se reducía la aparición de cáncer invasivo contralateral (RR 0,57 95% CI 0.39-0.83). El NNT para el desarrollo de cualquier evento fue de 15. No influía en la mortalidad por cualquier causa (RR 1.11 95% CI 0.89-1.39).

## 2. Líneas de futuro.

### A Tratamiento con hormonoterapia asociado al tratamiento local.

Ya hemos comentado en ensayo NSABP-B24 y el ensayo UK/ANZ DCIS, aunque este último ensayo no seleccionaba los pacientes en función de los resultados del análisis de receptores hormonales.

El ensayo IBIS-II<sup>19</sup> CDIS, es un ensayo randomizado doble ciego fase III, que aleatoriza a las pacientes a recibir tamoxifen vs anastrozol, durante 5 años después de cirugía conservadora en CDIS. Ha reclutado 2.980 pacientes con cáncer de mama *in situ* postmenopáusicas, desde 2013 a 2012. Los primeros resultados publicados<sup>20</sup> muestran a los 7 años de seguimiento 144 recidivas sin diferencia estadística en la recidiva global entre tamoxifen o anastrozol (77 vs 66 HR 0.89 95% CI 0.64-1.23). Se produjeron 69 muertes (HR 0.93 p5% CI 0.58-1.50) sin diferencia estadísticamente significativa, así como la aparición de cualquier tipo de evento.

Del mismo modo, el ensayo NSABP-35<sup>21</sup> reclutó 3.104 pacientes con ca de mama *in situ*, postmenopáusicas, con RH +, con lumpectomía y márgenes de resección negativos+ RT a toda la mama, entre 2003 y 2015 (1552 a tamoxifeno y 1.552 a anastrozol) ratio 1:1 durante 5 años. Con una media de seguimiento de 9 años, ocurrieron 212 eventos, correspondiendo 122 al grupo de tamoxifeno y 90 al grupo de anastrozol (HR 0.73 95% CI 0.56-0,96 p = 0.023).



No obstante, hay un efecto de interacción entre el tipo de tratamiento y la edad de la paciente ( $p=0,037$ ), mostrando la superioridad del anastrozol sólo en el subgrupo de pacientes más jóvenes de 60 años. Respecto a los efectos secundarios había un aumento de desarrollo de embolismo o trombosis en el grupo de tamoxifen (17 pacientes toxicidad grado 4) respecto a anastrozol (4 pacientes).

Del análisis de estos ensayos, se recomienda valorar asociar tratamiento de RT con tamoxifeno en las pacientes con receptores hormonales positivos, tras sopesar con la paciente los riesgos y beneficios en su caso particular.

### B Análisis de expresión genética.

El ensayo ECOG E5194<sup>22</sup> analizó 327 pacientes, estratificándolas por la tasa de recurrencia de tumor ipsilateral (*in situ* o invasivo) o de un cáncer invasivo, en tres grupos de riesgo, expresando los resultados a 10 años:

- Riesgo bajo (<39)–12 y 5%, respectivamente.
- Riesgo intermedio (39-54)–25 y 9%, respectivamente.
- Riesgo alto ( $\geq 55$ )–27 y 19%, respectivamente.

Han sido validados en un estudio retrospectivo con 571 pacientes con CDIS puro<sup>23</sup>, tratadas solamente con cirugía. Con una media de seguimiento de 9.6 años, 57 y 44 mujeres experimentaron una recurrencia como tumor invasivo o tumor *in situ* respectivamente. Al estratificar por los resultados del Onco-typeDX<sup>®</sup> CDIS Score, el riesgo a los 10 años es de:

- Riesgo bajo: 12.7%
- Riesgo intermedio: 27.8%
- Riesgo alto: 33%

No obstante, un porcentaje de recidivas de un 12% a 10 años, no puede justificar la omisión de rutina de la RT postescisión y debe ser valorado junto a los otros factores predictivos y pronósticos contrastados en los diferentes ensayos clínicos. En la **Fig. 26.1**<sup>10,24</sup>, se describe el algoritmo de tratamiento.

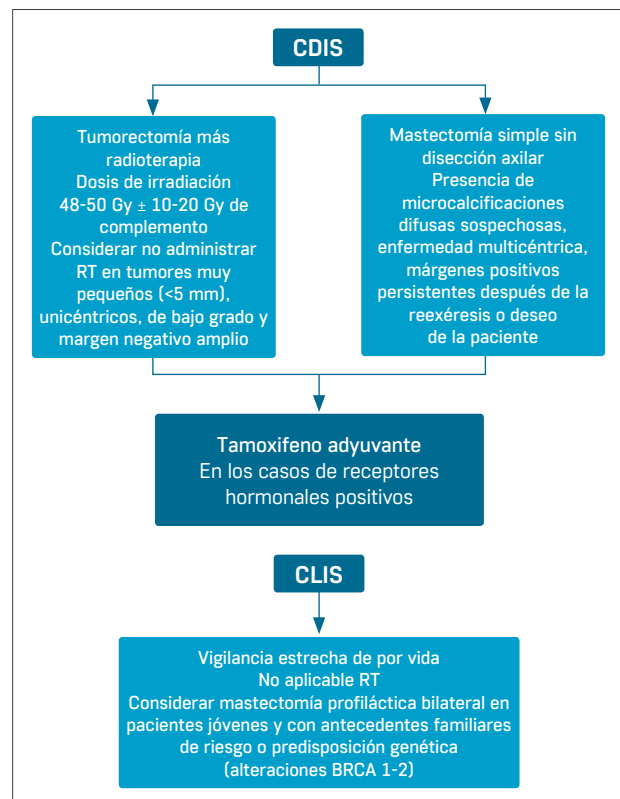


Figura 26.1. Algoritmo de tratamiento<sup>10,24</sup>.

### C Indicaciones de sobreimpresión en el carcinoma intraductal.

La sobreimpresión sobre el lecho tumoral es una estrategia que ha demostrado su utilidad en el carcinoma infiltrante dado que mejora significativamente el control local tal y como demuestra el ensayo randomizado de la EORTC 22881. En cambio, en el CDIS el papel de la sobreimpresión no está tan firmemente establecido, su utilidad no ha sido estudiada suficientemente de forma prospectiva y no hay aun resultados de ensayos randomizados.

La indicación de sobreimpresión en el CDIS se aplicaría a los casos con presencia de lesión residual o bien en aquellos casos con margen insuficiente<sup>25</sup>. Una escisión de márgenes más generosa, aunque técnicamente factible, puede comprometer el resultado estético final.

En cuanto a la RT, dosis de 50 Gy pueden no ser suficientes para eliminar el remanente tumoral por que la escalada de dosis puede tener su justificación en pacientes con márgenes inferiores a 10 mm o según otros estudios cuando estos están a menos de 1 mm.

A continuación, se analizan los principales estudios que han analizado el papel de las dosis adicionales de RT tras la irradiación completa de la mama.

En un estudio retrospectivo de 373 pacientes, de 45 años o menos, un 40% recibieron irradiación suplementaria del lecho tumoral después de la erradicación completa de la mama. La supervivencia libre de recidiva fue del 86% para este grupo en comparación con el 72% que sólo recibieron irradiación de la mama sin boost y del 46% en las pacientes que no recibieron RT<sup>26</sup>. En el análisis multivariado se concluyó que el estado de los márgenes y la dosis total de RT eran factores independientes para el riesgo de recidiva local. En el estudio publicado por Monteau se seleccionaron 208 pacientes mayores de 40 años, con márgenes cercanos a menos de 2 mm (89 pacientes) o bien con márgenes focalmente afectos a las que se realizó rescisión (61 pacientes) o bien se administró boost de hasta 16 Gy sin rescisión<sup>27</sup>. En conclusión, la tasa de control local es adecuada sin necesidad de una nueva intervención con dosis adecuadas, sin influir el grado nuclear, presencia de necrosis o edad. En el estudio de Wong<sup>28</sup> se obtuvieron resultados similares de forma que ninguno de los 79 pacientes que recibieron boost respecto los 8 de 141 que no recibieron presentó recidiva local a pesar de que el primer grupo tenía un mayor porcentaje de pacientes con márgenes positivos o menores de 1 mm (48%) en comparación con el grupo sin boost (8%).

Otros estudios demostraron resultados divergentes de forma que no encontraron beneficio en las dosis suplementarias de RT. En el ensayo NSABP B-24 con 1.804 pacientes afectas de CDIS opcionalmente se realizó sobreimpresión del lecho tumoral<sup>9</sup>. Unas 692 pacientes lo recibieron con dosis de 10 Gy en el 81.5% de estas y el resto hasta dosis variables de hasta 20 Gy. Las pacientes que recibieron boost presentaban un mayor porcentaje de márgenes afectos (21% versus 14.7%,  $p=0.002$ , comedonecrosis (52.1% versus 45.3%) y edad joven, resultando factores predictivos de mayor riesgo de recidiva. Este análisis concluyó que la adición del boost no tenía valor para reducir la recurrencia invasiva como no invasiva en pacientes con CDIS.

En la revisión sistemática de Nilsson<sup>29</sup> en 6943 pacientes de 12 estudios en los que se realiza adición de sobreimpresión o no en el carcinoma intraductal, no se observan diferencias en el riesgo de recurrencia local, si bien se destaca en dicha publicación que los estudios son retrospectivos limitando la evidencia de esta conclusión. Sin embargo, cuando se evalúan los 6 estudios (811 pacientes) que realizan sobreimpresión en función del estado de los márgenes (afectos o cercanos de menos de 1-2 mm respecto a los márgenes claramente negativos) se observa que la dosis adicional comporta una reducción de riesgo de recurrencia local en el caso de márgenes afectos o justos.

Por lo que respecta a la dosis total administrada incluyendo el boost, trabajos que comparan niveles de dosis totales inferiores a 60 Gy comparadas con dosis entre 60-66 Gy, no demuestran que las dosis superiores obtengan diferentes resultados de control local respecto las dosis más bajas<sup>30</sup>. En un estudio retrospectivo de 10 instituciones académicas<sup>31</sup>, sobre 4.131 pacientes diagnosticadas de CDIS tratadas entre 1980 y 2010, recibiendo boost de 14 Gy tras RT a toda la mama y lumpectomía en 2.661 pacientes y no boost en 1470 con un seguimiento medio de 9 años, con una edad media de 56 años (24-88 años), se apreció beneficio de administrar boost (HR 0.73 95% CI 0.57-0.94 ;  $p = 0.01$ ) en la prevención de la recurrencia ipsilateral y en la supervivencia libre de recidiva ipsilateral 97.1 % vs 96.3% a los 5 años, 94.1% vs 92.5% a los 10 años y 91.6% vs 88% a los 15 años. En el análisis multivariante el uso de boost permanecía como factor independiente de la edad y uso de tamoxifeno.

Toda esta controversia hace necesario la realización de estudios que analicen el papel de la sobreimpresión en el CDIS y eviten la necesidad de realizar ampliaciones de márgenes con las consiguientes consecuencias estéticas para las pacientes. En un ensayo francés, BOMBIS Trial<sup>32</sup>, se analiza de forma aleatorizada el beneficio de añadir una dosis de boost de 16 Gy tras la irradiación de la mama. En el momento actual también está en curso el ensayo TROG-0701 que analiza el papel del boost tras irradiación de la mama en dos fraccionamientos, clásico e hipofraccionado<sup>33</sup>.

Así pues, de forma práctica podemos concluir que se puede evitar el boost en pacientes, de edad >50 años, detectados por screening, de grado bajo o intermedio y tamaño de  $\leq 2,5$  cm, con márgenes de resección negativos ( $\geq 3$ mm). La dosis recomendada es de 10 Gy en 4-5 sesiones si margen negativo y de 14-16 Gy en 7-8 sesiones o 12.5 en 5 sesiones si margen afecto, o edad joven y margen cercano.

Un aspecto controvertido es el margen adecuado de resección, por lo que implica para la necesidad o no de boost, como se ha visto o la dosis a emplear y aunque es objeto de controversia, el mayor consenso es al menos  $\geq 2$  mm y no sólo el margen con tinta libre de tumor o  $\leq 1$  mm como en el carcinoma invasivo<sup>34,35</sup>, según los consensos de las sociedades científicas ABS, SING y ASTRO.

#### **D Nuevos fraccionamientos e irradiación parcial de la mama en el carcinoma intraductal.**

El hipofraccionamiento se ha demostrado de gran utilidad en el tratamiento del carcinoma de mama infiltrante, con resultados de eficacia similar, igual resultado cosmético e incluso menor toxicidad en algunas series. Pero asimismo supone un tratamiento más corto y cómodo para las pacientes y un ahorro económico para los sistemas sanitarios. Es razonable pensar que esta modalidad de tratamiento pueda ser útil también en el CDIS.

En un estudio publicado por Williamson<sup>36</sup>, 226 pacientes recibieron tratamiento complementario tras la cirugía conservadora en el CDIS. Se comparó el fraccionamiento clásico de 50 Gy en 25 fracciones con dos esquemas de hipofraccionamiento: 42.4 Gy en 16 fracciones y 40 Gy en 16 fracciones seguido de boost de 12.5 Gy en 5 sesiones más. Con un seguimiento cercano a los cuatro años, se obtiene un control local similar en los diferentes grupos de tratamiento, con una recaída local actuarial de 7 y 6 % en el esquema clásico en comparación con los esquemas hipofraccionados, respectivamente. En 145 pacientes con carcinoma ductal *in situ* tratadas con esquemas similares de tratamiento (42 Gy en 18 fracciones o 40.5 Gy con boost concomitante diario de 0.5 Gy), gran parte de las cuales tratadas con técnica en decúbito supino y RT de intensidad modulada, se obtienen resultados satisfactorios en cuanto a control local de la enfermedad, con una tasa de recaída local de 4%

a los 5 años y un resultado cosmético que se valora como bueno o excelente en el 91 de los casos<sup>37</sup>. En una serie de 957 pacientes que compara la cirugía sin irradiación respecto a pacientes con irradiación de la mama de las cuales un 77% recibieron RT hipofraccionada<sup>38</sup>, se concluye que la RT mejora el control local respecto a las pacientes que no reciben irradiación, pero no encontraron diferencias respecto a los diferentes esquemas de fraccionamiento y dosis empleadas. En el ensayo TROG-0701<sup>33</sup> comparando el fraccionamiento estándar (FS) con el hipofraccionamiento (HF), en un diseño de cuatro brazos: FS hasta 50 Gy, FS + boost de 10 Gy, HF de 2.65 Gy en 16 fracciones hasta 42.5 Gy, e HF + boost adicional de 10 Gy en 4 fracciones de 2.5 Gy. Dicho estudio incluye 1907 pacientes, tratadas con radioterapia convencional (60% de la muestra) a toda la mama versus hipofraccionamiento (40%), de las cuales un 15% y un 54% respectivamente recibieron sobreimpresión en el lecho, no mostraba diferencias en el control local entre los esquemas de tratamiento. Concluye que el hipofraccionamiento no se asocia a un mayor riesgo de recurrencia local<sup>39</sup>.

En la revisión sistemática realizada por Luca<sup>40</sup>, comparando RT estándar vs hipofraccionamiento en 13 ensayos clínicos con 8.189 pacientes no observa diferencia en el fallo local (RR 0.97 CI 0.78-1.92), fallo locorregional (RR 0.86 CI 0.63-1.16), o supervivencia (RR 1 CI 0.85-1.17). El fraccionamiento estándar (50 Gy) se asociaban a mayor toxicidad aguda, pero no en la toxicidad tardía. El fraccionamiento alterado variaba desde 2.7 a 6.5 Gy fracción y dosis total desde 23 a 43.5 Gy. Se permitía boost o no en algunos ensayos, así como RT a las áreas nodales. Como conclusión no se observó diferencias en el control local ni en la toxicidad (incluso menor toxicidad aguda con hipofraccionamiento) y no diferencias en la supervivencia, aunque el tiempo de seguimiento es corto.

Otra opción para el tratamiento complementario en el carcinoma intraductal es la irradiación parcial haciendo un paralelismo con los buenos resultados que se obtienen en pacientes altamente seleccionadas con carcinoma infiltrante siguiendo los criterios de los consensos de ASTRO o ESTRO.

El ensayo RAPID<sup>41</sup> comparó la irradiación parcial acelerada mediante RT externa en 10 fracciones de 3.85 Gy, en 5-8 días, dos fracciones al día, comparada con irradiación completa de la mama hipofraccionada con dosis de 42.5 Gy en 16 sesiones o 50 Gy en 25 sesiones, en 2.135 mujeres de 40 años con tumores de 3 cm, tratadas entre 2006 y 2011, con una media de seguimiento de 36 meses. Se detectó aumento de los efectos adversos cosméticos, a los 3 años, entre las mujeres tratadas con irradiación parcial respecto a las tratadas con RT a toda la mama, en la valoración que hacían las enfermeras 29% vs 17% p=0.001), el paciente (26% vs 18% p=0.002) o el médico 35% vs 17% p= 0.001) al revisar el resultado estético en fotografía digital. La toxicidad grado 3 era poco frecuente en ambos brazos y la grado si aumentaba la toxicidad grados 1 y 2 entre las pacientes tratadas con irradiación parcial.

El ensayo randomizado multicéntrico NSABP B39/ RTOG 0413<sup>42</sup> que compara la irradiación convencional respecto a diferentes técnicas de irradiación parcial acelerada permite la inclusión de pacientes intervenidas de CDIS de bajo riesgo, por lo que se espera pueda confirmar la utilidad de esta modalidad de tratamiento en las pacientes con CDIS.

Otro ensayo randomizado<sup>43</sup>, de no inferioridad, en el que participan 16 centros, compara radioterapia convencional frente a irradiación parcial acelerada con braquiterapia, en pacientes con carcinoma de mama tras cirugía conservadora. Los resultados publicados a 5 años concluyen la no inferioridad de la irradiación parcial con respecto al tratamiento convencional, con la limitación de que, hasta la fecha, el número de eventos ha sido bajo.

Con los resultados obtenidos en el registro de irradiación parcial, mediante técnica de braquiterapia tipo balón (Mammosite®)<sup>44</sup> y otros, en las pacientes con carcinoma intraductal de bajo riesgo, finalmente en la revisión del consenso de ASTRO para las indicaciones de irradiación parcial se incluye la posibilidad de tratar las pacientes con carcinoma intraductal de grado bajo o intermedio, menor de 25 mm y detectado por mamografía de cribaje<sup>45</sup>, fuera del contexto de un ensayo clínico.

## E Las áreas de investigación actuales.

Al revisar los ensayos clínicos activos del NCI en ClinicalTrials.gov, se abarcan ensayos clínicos en torno a:

- **Fraccionamiento** (estándar vs hipofraccionamiento) y necesidad o no de boost: NCT00470236 [Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG)]<sup>33</sup>, Radiation Doses and Fractionation Schedules in Non-low Risk Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast (DCIS), iniciado en 2007 y última actualización en 2018, que analiza el beneficio de asociar o no boost a la RT a toda la mama con tratamiento conservador y la irradiación estándar vs hipofraccionada (50 Gy +/- 10 Gy a 2 Gy sesión vs 42.5 Gy en 16 sesiones de 2.65 Gy +/- 10 Gy en 4 sesiones de 2.5 Gy).
- **Irradiación** tras cirugía conservadora a toda la mama vs irradiación parcial con diversas técnicas.
- **Cirugía conservadora +/- RT intraoperatoria, perioperatoria o adyuvante.**
- **Cirugía conservadora +/- RT vs diferentes fármacos hormonales o diana** (trastuzumab, lapatinib, palbociclib, vorinostat, gefitinib) usados de forma neo o adyuvante a la cirugía.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Se recomienda, si es posible, cirugía conservadora (grado IB).
- Se recomienda después de cirugía conservadora, completar con tratamiento con radioterapia (grado IB); incluso en tumores de bajo riesgo sigue habiendo beneficio.
- Se puede valorar cirugía conservadora sin RT, en pacientes con tumores muy pequeños, de bajo grado, resecaados con márgenes negativos amplios (idealmente 10 mm) o negativos en la re-escisión. No obstante, no hay estudios aleatorizados que lo avalen, estando aun en periodo de reclutamiento y/o análisis. Además, no está claro el efecto tardío sobre la supervivencia de la recaída como tumor invasor (50% de las recidivas) con un seguimiento mayor. Se recomienda tener en cuenta las indicaciones terapéuticas expresadas en la Tabla 26.III de este capítulo, con las precauciones comentadas.
- Mayor tratamiento local se asocia a mayor control local en el seguimiento a largo plazo. En pacientes con tratamiento conservador, la tasa de recurrencia local era menor significativamente cuando se asociaba dos mejor que una modalidad de tratamiento adyuvante.
- Después del tratamiento del CDIS con cirugía conservadora con o sin RT, se recomienda tamoxifeno, mejor que observación, siempre de forma individualizada valorando con la paciente los riesgos y beneficios (grado IIB).
- Valorar la indicación del perfil genómico (Oncotype DX® CDIS Score) como factor pronóstico para la decisión terapéutica.
- Papel controvertido de la necesidad de sobreimpresión (boost) en pacientes jóvenes o con margen cercano o positivo, pendientes del resultado del ensayo BOMBIS Trial y el ensayo TROG-0701, aunque la mayoría de los autores recalcan el aumento de incidencia de recidiva en las pacientes jóvenes.
- Utilidad del hipofraccionamiento en el carcinoma in situ que parece obtener iguales resultados que el fraccionamiento clásico, aun en espera de los resultados del ensayo TROG-0701.
- Se puede recomendar el uso de irradiación parcial de la mama en estas pacientes, con limitaciones, según los resultados del ensayo RAPID41, el ensayo NSABP B39/RTOG 0413 y las recomendaciones de la ASTRO.

### 📖 Bibliografía:

- [1] Polgar C, Kahan Z, Orosz Z et al. The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Pathol Oncol Res* 2008;14(2):179-92.
- [2] Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43.
- [3] Peer PG, van Dijck JA, Hendriks JH et al. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer* 1993;71(11):3547-51.
- [4] Silverstein MJ, Lagios MD. Treatment selection for patients with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the breast using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) Prognostic Index. *Breast J* 2015;21(2):127-32.
- [5] Fisher B, Dignam 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(2):441-52.
- [6] Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):478-88.
- [7] Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al. Radiotherapy in breast-conserving 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(9203):528-33.
- [8] Donker M, Litiere S, Werutsky G et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4054-9.
- [9] 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(9169):1993-2000.
- [10] Herruzo I Cabrera, R. Perez Gomez. Papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma in situ de mama. *Rev Senol Patol Mam* 2009;22(2):60-4.
- [11] Recht A. Are the randomized trials of radiation therapy for ductal carcinoma in situ still relevant?. *J Clin Oncol*;32(32):3588-90.
- [12] Masson S, Bahl A. The management of ductal carcinoma in situ: current controversies and future directions. *Clin Oncol* 2013;25(5):275-82.

- [13] Warnberg F, Garmo H, Emdin S et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3613-8.
- [14] 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(9378):95-102.
- [15] Goodwin A, Parker S, Ghersi D et al. Radioterapia postoperatoria para el carcinoma ductal in situ de mama. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. UK: John Wiley & Sons Ltd [2013]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000563.pub7/full/es>.
- [16] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):162-77.
- [17] Stuart KE, Houssami N, Taylor R et al. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer* 2015;15:890.
- [18] Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014;23(5):546-51.
- [19] IBIS-II DCIS: an international multicentre study of anastrozole vs. tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ (DCIS). Available at: <http://public.ukcrn.org.uk/search/StudyDetail.aspx?StudyID=848>.
- [20] Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.
- [21] Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): A randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10021):849-56.
- [22] Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(10):701-10.
- [23] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W et al. A large prospectively designed study of the DCIS score: Predicting recurrence risk after local excision for ductal carcinoma in situ patients with and without irradiation. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2014. Abstr S5-04.
- [24] Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer II: Radiotherapy of non-invasive neoplasia of the breast. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(1):8-16.
- [25] Dunne C, Burke JP, Morrow M et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1615-20.
- [26] Omlin A, Amichetti M, Azria D et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: A multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7(8):652-6.
- [27] Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins following breast-conserving surgery: Treatment with reexcision or radiotherapy with increased dosage. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1021-8.
- [28] Wong P, Lambert C, Agnihotram RV et al. Ductal carcinoma in situ: The influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):153-8.
- [29] Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: A meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2015;114(1):50-5.
- [30] Solin LJ. The impact of adding radiation treatment after breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):187-92.
- [31] Moran MS, Zhao Y, Ma S et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1060-8.
- [32] Azria D, Cowen D, Bourgier C, et al. Phase III randomized French multicentric study to evaluate the impact of a localized 16-Gy boost after conservative surgery and 50-Gy whole-breast irradiation in breast ductal carcinoma in situ (the BOMBIS trial). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15).
- [33] A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ of the breast. NCT00470236. [ClinicalTrials.gov. https://www.collectiveip.com/clinical-trials/NCT00470236](https://www.clinicaltrials.gov/https://www.collectiveip.com/clinical-trials/NCT00470236)
- [34] Brouwer de Koning SG, Vrancken Peeters MTFD, Józwiak K et al. Tumor resection margin definitions in breast conserving surgery: Systematic review and meta-analysis of the current literature. *Clin Breast Cancer* 2018;18(4):e595-e600.
- [35] Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2016;34(33):4040-6.
- [36] Williamson D, Dinniwell R, Fung S et al. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiother Oncol* 2010;95(3):317-20.
- [37] Ciervide R, Dhage S, Guth A et al. Five-year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerate breast radiotherapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):159-64.
- [38] Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS et al. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2011;117(1):54-62.
- [39] Lalani N, Paszat L, Sutradhar R et al. Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90 (5): 1017-24.
- [40] Valle LF, Agarwal S, Bickel KE et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162(3):409-17.
- [41] Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia Set al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4038-45.
- [42] Boxer MM, Delaney GP, Chua BH. A review of the management of ductal carcinoma in situ following breast conserving surgery. *Breast* 2013;22(6):1019-25.
- [43] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*;387(10015):229-38
- [44] Vicini F, Shah C, Ben Wilkinson J et al. Should ductal carcinoma-in-situ (DCIS) be removed from the ASTRO consensus panel cautionary group for off-protocol use of accelerated partial breast irradiation (APBI)? A pooled analysis of outcomes for 300 patients with DCIS treated with APBI. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1275-81.
- [45] Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated partial breast irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73-9.

## ► Capítulo 27

# Tratamiento Sistémico de las Lesiones Preinvasivas y CDIS.

Encarna Adrover Cebrián, Alfonso Modolell Roig.

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS), también llamado por algunos autores neoplasia intraductal (NID) es una patología distinta al carcinoma de mama invasivo (CMI)<sup>1</sup>. La terminología más empleada para describirlo es la de CDIS, aunque quizás sería más apropiado hablar de neoplasia intraepitelial (NIE) siguiendo las recomendaciones de Tavassoli y St. Gallen; además cada vez más voces abogan por suprimir la palabra carcinoma de la definición de una lesión que no se comporta como tal. En este capítulo continuaremos empleando el término más consensuado de CDIS.

Desde la generalización de la mamografía de cribado, la incidencia del CDIS ha aumentado ostensiblemente: constituye el 20 - 30% de nuevos diagnósticos<sup>2-4</sup>. El CDIS es una lesión altamente heterogénea, a veces de difícil manejo a pesar de tener un pronóstico y supervivencia excelentes. Tampoco existe un tratamiento estándar aceptado por todos (profesionales y pacientes); de hecho, todos los aspectos del tratamiento (cirugía, radioterapia y terapia hormonal) son controvertidos, incluida la necesidad de tratamiento quirúrgico para algunas lesiones de bajo riesgo detectadas en el cribado. Identificar y catalogar a las mujeres que la padecen en grupos de alto y bajo riesgo de progresar a un carcinoma infiltrante es verdaderamente difícil. Si pudiéramos identificar un marcador molecular capaz de predecir qué carcinomas intraductales progresarán a un carcinoma infiltrante y cuáles no, el avance sería enorme. Esta es la verdadera cuestión aún sin resolver y el por qué de tratar el CDIS.

### 1. Tamoxifeno adyuvante.

El tamoxifeno<sup>5</sup> forma parte habitual en el manejo del CDIS desde que se publicaron los resultados del ensayo NSABP B-24, que evaluó la eficacia del tamoxifeno adyuvante en el tratamiento del CDIS, tras la tumorectomía y radioterapia<sup>6</sup>.

### 1 Estudio nsabp-b24: Tamoxifeno adyuvante en CDIS<sup>6</sup>.

1804 mujeres diagnosticadas de CDIS, fueron aleatorizadas a recibir 5 años de tamoxifeno (20 mg/día) o placebo tras el tratamiento local con tumorectomía y radioterapia. El ensayo se realizó entre los años 1991-1994, y se publicó en 1999. Una tercera parte de las mujeres tenía < 49 años y el tumor era < 1 cm en más del 80%. Un 15% tenían márgenes quirúrgicos positivos o desconocidos (9%). No se determinó la expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) en las piezas ni era exigible que fueran positivos. Con 12 años de seguimiento, el tamoxifeno redujo el riesgo de recidiva un 31%, (170 vs. 232). La tasa de recidivas homolaterales en forma de CMI fue un 31% menor (6.6% vs 9.0%). Las recidivas no invasivas fueron también menos (6.7% vs. 7.6%), pero sin alcanzar significancia estadística. La tasa de cánceres de mama contralaterales se redujo un 43% (4.9% vs 8.1%). El beneficio fue independiente de la edad, sin diferencias en supervivencia global (94.7% vs. 94.6%).

### 2 Subestudio NSABP-B24: Tamoxifeno adyuvante en CDIS y receptores hormonales positivos<sup>7</sup>.

En 723 tumores (41% de las pacientes incluidas en el estudio) se determinaron los receptores de estrógeno (RE: 76% positivos) y progesterona (RP: 66% positivos). Un 21% tumores fueron RE y RP negativos. Con una mediana de seguimiento de 14,5 años, el tamoxifeno redujo un 42% el riesgo de evento mamario homolateral, CMI y cáncer de mama contralateral en las pacientes RE+. Las pacientes con tumores RE y RP negativos no presentaron ninguna reducción del riesgo con tamoxifeno.

### 3 Estudio United Kingdom/Australia/New Zealand (uk/anz) de Tamoxifeno adyuvante<sup>8</sup>.

Incluyó 1701 pacientes con CDIS. Un 3% tenían componente micro-invasivo. Los márgenes debían estar libres. La aleatorización 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. El tamoxifeno redujo un 32% las recidivas no invasivas homolaterales y los primarios contralaterales (7% vs 11%), 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.

### 4 Valoración del Tamoxifeno adyuvante en CDIS.

El metaanálisis de la Cochrane<sup>9</sup> (con datos actualizados de los ensayos NSABP B-24 y UK/ANZ) confirma el beneficio del tamoxifeno en la prevención de eventos mamarios, tanto homolaterales como contralaterales, con un número de casos a tratar para prevenir un evento (NNT) de 15; beneficio muy similar al que consigue la radioterapia. No hay beneficio demostrado en cuanto a supervivencia global; tampoco ha podido calcularse el número de casos a tratar para ocasionar un efecto adverso significativo (NNH) ya que sólo un estudio ha comunicado eventos adversos. El tamoxifeno es hoy en día la única droga aprobada en el tratamiento del CDIS que sobreexpresa receptores hormonales, en mujeres jóvenes y sin comorbilidad asociada, (grupo de mayor beneficio) aunque no en todos los países.

En 2011, Wapnir et al<sup>10</sup> analizaron datos procedentes de 2.615 mujeres diagnosticadas de CDIS incluidas en los estudios NSABP B-17 y B-24, con el objetivo de detectar la recurrencia mamaria homolateral. Con una mediana de seguimiento de 163 meses, en el estudio B-24, la tasa de recaída fue de 16.6% en las tratadas con tumorectomía + radioterapia y del 13.2% en las tratadas con tumorectomía + radioterapia + tamoxifeno. Se ha demostrado que la radioterapia reduce a la mitad las recidivas tanto *in situ* como invasivas en cinco ensayos fase III, dos de los cuales<sup>8,10</sup> también han demostrado que el tamoxifeno 20 mg / día reduce el riesgo de eventos homolaterales y

contralaterales en aproximadamente el 30%, tanto a los 10 como a los 15 años.

La Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) publicó 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<sup>11</sup>. 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 sólo 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.

### 5 Estudio TAM-01: Tamoxifeno 5 mg/día durante 3 años<sup>12,13</sup>.

La falta por un lado de un efecto dosis-respuesta del tamoxifeno en el tratamiento adyuvante del CMI, junto con el efecto tiempo y dosis dependiente del tamoxifeno para desarrollar cáncer de endometrio, ha hecho que se investiguen dosis más bajas de tamoxifeno en el tratamiento de lesiones de riesgo y CDIS. Desde 2004, el Instituto Europeo de Oncología (IEO), ha usado tamoxifeno 5 mg / día en el tratamiento adyuvante del CDIS con RE positivos, en un intento de mantener eficacia disminuyendo efectos secundarios y favorecer así la adherencia de las pacientes al mismo. En SABCS 2018, De Censi presentó los resultados del TAM-01, llamado por el autor cariñosamente “BABYTAM”, un estudio fase III comparando tamoxifeno 5 mg/día x 3 años con placebo: dosis más bajas y menor duración del tratamiento adyuvante. Han incluido 500 pacientes menores de 75 años intervenidas de CDIS (70%), CLIS (10%) o HDA (20%). La edad media fue de 54 años, un 45% premenopáusicas, tratadas con tumorectomía 83%, mastectomía 17% y radioterapia 43%. Con una mediana de seguimiento de 5 años, hubo la mitad de eventos mamarios (14 vs 28) y un 75% menos cáncer de mama contralateral (3 vs 12). No hubo diferencias en cáncer endometrio, trombosis o eventos cardiovasculares; en cuanto a efectos secundarios, sólo



aumentó discretamente el número de sofocos. En cuanto a adherencia al tratamiento asignado, el 62% cumplió el tratamiento pautado, sin diferencias entre tamoxifeno y placebo. Si hablamos de relación riesgo/beneficio, tamoxifeno 5 mg/día (o 10 mg/48h) es claramente favorable, con NNT: 22 y NNH 10 veces mayor: 218. En espera de la publicación final y de un seguimiento mayor, tamoxifeno 5 mg/día por 3 años podría suponer un nuevo estándar de tratamiento en esta población.

## 2. Inhibidores de la aromatasa en adyuvancia del CDIS.

En los estudios de hormonoterapia adyuvante en el cáncer de mama infiltrante (CMI), los inhibidores de la aromatasa (IA) reducen un 50% el riesgo de cáncer de mama contralateral. Varios estudios han analizado la eficacia de los IA en mujeres postmenopáusicas afectas de CDIS.

### 1 Estudio NSABP-B35<sup>14</sup>.

3105 Mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CDIS con RE y/o RP+, tratadas con tumorectomía + radioterapia y aleatorizadas a anastrozol 1 mg/día vs tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años. Con 10 años de seguimiento, la supervivencia libre de eventos mamarios (homolaterales y contralaterales) fue del 89.2% con tamoxifeno y 93.5% con anastrozol. Separando por edades, el anastrozol disminuyó significativamente todos los eventos mamarios en comparación con el tamoxifeno sólo en mujeres menores de 60 años (88.8% vs. 81.5%). La importancia de este estudio, es que nos ofrece resultados comparativos entre tamoxifeno y anastrozol y aporta datos favorables a la utilidad de los IA en lesiones de riesgo.

### 2 Breast Cancer Intervention Estudy-II (IBIS II DCIS)<sup>15</sup>.

2980 mujeres postmenopáusicas con CDIS y RH +, tratadas con tumorectomía + radioterapia y aleatorizadas a anastrozol 1 mg/día o tamoxifeno 20 mg/día x 5 años. Con un seguimiento de 7.2 años, han desarrollado recidivas locales o cáncer contralateral 144 mujeres (67 con anastrozol vs 77 con tamoxifeno; HR 0.89), sin diferencias claras de eficacia. En línea con los datos recientes de SEER, el pronóstico fue excelente en ambos ensayos, con < 0,5% de mortalidad por cáncer de mama.

La toxicidad fue diferente sin una superioridad clara de un agente sobre el otro, brindando la oportunidad de un tratamiento personalizado basado en las características individuales de cada paciente.

### 3 Estudio NCIC-CTG MAP-3<sup>16</sup>.

4560 mujeres con una edad media de 62.5 años y con un riesgo de Gail del 2.3% o un CDIS operado se aleatorizaron a exemestano 25 mg/día o placebo x 5 años. Con 35 meses de seguimiento se detectaron 11 cánceres de mama invasivos con exemestano y 32 con placebo, (reducción del 65%). La incidencia anual de cáncer de mama (invasivo y no invasivo) ha sido del 0.35% con exemestano y 0.77% con placebo. Los efectos adversos reportados con exemestano tuvieron una mínima repercusión en la calidad de vida de las mujeres que lo recibieron.

## 3. Estudios en CDIS HER2 positivos.

HER2 se expresa en el 20% de CMI y en el 35% de CDIS; se asocia a un mayor riesgo de recidiva local<sup>17</sup>. Dados los excelentes resultados del tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab, tanto en adyuvancia y neoadyuvancia del CMI, se están desarrollando estudios similares en el CDIS:

### 1 Estudio NSABP-B43 Trastuzumab adyuvante<sup>18</sup>.

Estudio fase III de trastuzumab adyuvante en pacientes diagnosticadas de CDIS HER2 positivo < 1 cm, tratadas con tumorectomía y márgenes negativos. Las pacientes son aleatorizadas a recibir irradiación de mama con o sin trastuzumab (6 mg/kg cada 21 días, 3 dosis, la primera con dosis de carga). Se han incluido 2000 pacientes con el objetivo primario de reducir las recidivas homolaterales invasivas o no invasivas y se esperan resultados en los próximos 18 meses.

### 2 Estudio Trastuzumab neoadyuvante MDACC<sup>19</sup>.

Destinado a mujeres diagnosticadas de CDIS HER2 positivo. Se administra una dosis única de trastuzumab 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.

### 3 Estudio Lapatinib neoadyuvante Baylor College of Medicine<sup>20</sup>.

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. En un estudio reciente se han analizado los cambios moleculares detectados en las células tumorales antes y después del tratamiento neoadyuvante con lapatinib<sup>21</sup>.

En la **Tabla 27.1** se describen ejemplos de diferentes pacientes con CDIS, de menor a mayor riesgo, subsidiarias en los casos 2 y 3 de tratamiento adyuvante con tamoxifeno, tras cirugía y radioterapia, si no existe comorbilidad asociada que contraindique su uso<sup>22</sup>. Tabla basada en el Índice de Van Nuyss modificada para incluir inmunohistoquímica (IHQ) y densidad mamográfica (Mx).

	1	2	3
▸ Tamaño (mm)	≤ 15	16 - 40	≥ 41
▸ Margen (mm)	≥ 10	9-3	< 3
▸ Grado	Bajo, no necrosis	Bajo, si necrosis	Alto
▸ IHQ	RE/RP+++ HER2 negativo	RE/RP+ H HER2 negativo	RE/RP- H HER2 positivo
▸ Edad (años)	> 60	40 - 60	< 40
▸ Densidad Mx	Grasa	Densa <50%	Densa >50%

Tabla 27.1. Ejemplos de diferentes pacientes con CDIS, de menor a mayor riesgo, subsidiarias en los casos 2 y 3 de tratamiento adyuvante con tamoxifeno, tras cirugía y radioterapia, si no existe comorbilidad asociada que contraindique su uso<sup>22</sup>. Tabla modificada para incluir inmunohistoquímica (IHQ) y densidad mamográfica (Mx).

### 4. Tests genómicos: DCIS SCORE.

Solin<sup>23</sup> ha publicado los resultados de un nuevo test genómico, el DCIS Score, capaz de clasificar los carcinomas intraductales RE+ en bajo, intermedio y riesgo alto de recidiva; el test sigue el mismo principio que OncotypeDX®, solo que con 12 genes analizados. Aplicado a una muestra de 327 pacientes del ensayo clínico E5194 (tumorectomía con márgenes libres, sin radioterapia), el riesgo a 10 años de recidiva local para los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo fueron 10.6%, 26.7%, y 25.9%, respectivamente; y si hablamos de carcinoma infiltrante, 3.7%, 12.3%, y 19.2%, ( $p \leq .006$ ). En el análisis multivariado, los factores asociados con riesgo de recidiva local fueron DCIS Score, tamaño tumoral y estado menopáusico ( $p \leq .02$ ). Sing<sup>24</sup> y Rakovitch<sup>25</sup> han publicado su experiencia con el test en más de 3000 muestras analizadas de diferentes subtipos histológicos de CDIS (biopsias con aguja y escisiones), con resultados similares al estudio de Solin. Si el test confirmara su valor predictivo de recidiva en forma de carcinoma infiltrante en pacientes tratadas con tumorectomía y radioterapia, nos permitiría identificar a las candidatas a tratamientos médicos preventivos, lo que supondría un gran avance en el manejo de esta patología, aunque su uso está poco desarrollado.

En cuanto al manejo del CDIS en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2, reseñar que el tamoxifeno con la ooforectomía bilateral profiláctica consigue disminuir en un 90% la probabilidad de un segundo cáncer de mama. Hasta la fecha no existen datos publicados que indiquen un mayor riesgo después de un tratamiento quirúrgico conservador con RT entre las mujeres BRCA positivo y negativo.

El manejo actual del CDIS (cirugía, radioterapia, hormonoterapia) puede suponer un sobre-tratamiento para aquellas mujeres que nunca desarrollarán una recidiva local ni un carcinoma infiltrante, pero no disponemos de escalas de riesgo validadas para saber a priori quienes constituyen este subgrupo de buen pronóstico que no precisarían tratamiento complementario. Se recomienda, no obstante, que la decisión de tratar médicamente un CDIS sea tomada por el comité multidisciplinar que vaya a aplicar el seguimiento posterior de la mujer afecta, igual que se hace con los carcinomas infiltrantes.

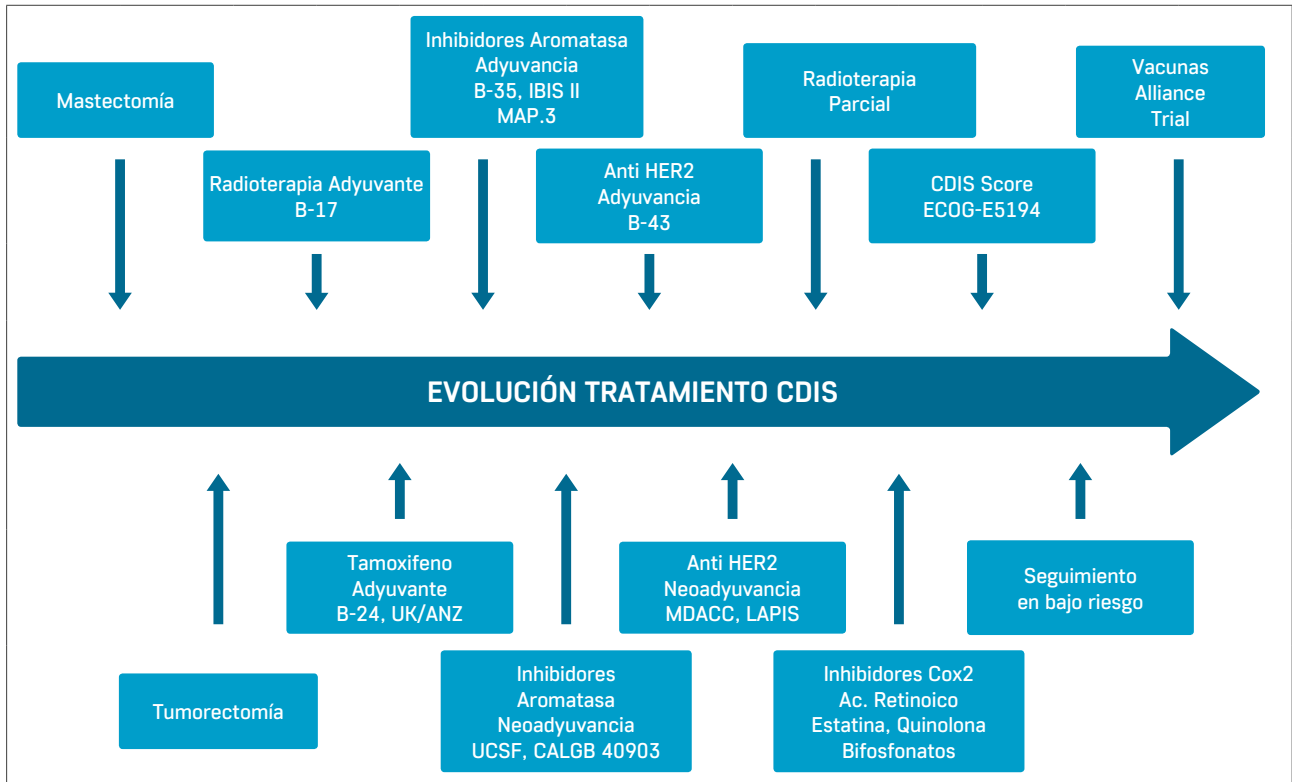


Figura 27.1. Evolución histórica del tratamiento del CDIS.

Para que la decisión sea lo más acertada posible y mientras no existan escalas de riesgo específicas para la neoplasia intraductal, se recomienda aplicar en su manejo los mismos protocolos anatomopatológicos y radiológicos que para el carcinoma infiltrante. No podemos olvidar que se trata de una enfermedad local, en un 99% de los casos curable con cirugía mínimamente invasiva y que un 90% de los casos son hallazgos mamográficos del programa de cribado, con una tendencia a aparecer en edades más tempranas (perimenopausia).

Al igual que ocurre con los CMI, el tratamiento sistémico del CDIS está en un cambio constante<sup>26,27</sup>. En la Fig. 27.1 se resume la evolución histórica del tratamiento del CDIS. En la Fig. 27.2 se detallan las diferentes “palabras” que podemos emplear para explicar a una enferma la naturaleza de su proceso, ya que no es lo mismo que la paciente se vaya con la idea que tiene un cáncer, que hacerle entender que se trata de una lesión preneoplásica o preinvasiva, que en realidad no debería llevar el nombre de “cáncer” ni de “carcinoma”, que curiosamente parece peor que cáncer. En los próximos años podremos “personalizar” aún

más la estrategia terapéutica y adaptarla a las singularidades biológicas y moleculares de cada tumor y a las necesidades de cada paciente.

Explicar detalladamente CDIS “Las palabras si importan”	
· Cáncer de Mama no invasivo	
· Carcinoma Ductal In Situ:	<b>CDIS</b>
· Neoplasia Intra Ductal:	<b>NID</b>
· Ductal Intraepitelial Neoplasia:	<b>DIN</b>
· Células atípicas ductales	
· Lesión preneoplásica	

“Palabras diferentes pueden condicionar tratamientos diferentes”

Figura 27.2. Omer Z et al. Words Matter: Influence of CDIS Diagnosis Terminology on Patient Treatment Decisions. Cancer Research 2011,71 (24 Suppl): Abst 6. P5-15-01

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Es imprescindible determinar los receptores de estrógeno y progesterona antes de prescribir un tratamiento hormonal adyuvante en el CDIS.
- El tamoxifeno adyuvante, reduce la incidencia de eventos mamarios homolaterales y contralaterales en mujeres intervenidas quirúrgicamente de CDIS con RE+. Es el único fármaco aprobado por la FDA para esta indicación. En base a datos recientes, podrían usarse dosis de 5 mg/día durante 3 años.
- Los inhibidores de la aromatasa no tienen indicación en el CDIS, aunque en base a los resultados de los ensayos clínicos publicados y su perfil de seguridad, podrían ser usados en mujeres postmenopáusicas con lesiones de alto riesgo o bien en mujeres con contraindicaciones clínicas para la administración del tamoxifeno.
- Los inhibidores de HER2 no tienen indicación en el tratamiento adyuvante/ neoadyuvante del CDIS fuera de un ensayo clínico.
- Los nuevos perfiles genéticos (CDIS Score) podrán ayudarnos a seleccionar las pacientes con más riesgo y candidatas a beneficiarse del tratamiento sistémico adyuvante.
- Es 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” 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.

## Bibliografía:

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al (Eds). World Health Organization classification of tumours of the breast. 4th Ed. Lyons, France: IARC Press;2012. ISBN: 978-92-832-2433-4.
- [2] Allison KH, Abraham LA, Weaver DL et al. Trends in breast biopsy pathology diagnoses among women undergoing mammography in the United States: A report from the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Cancer*.2015;121(9):1369-78.
- [3] Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):139-41.
- [4] Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):170-8.
- [5] Kane RL, Virnig BA, Shamlivan T, 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):130-3.
- [6] Fisher B, Dignam J, Wolmark 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(9169):1993-2000.
- [7] 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(12):1268-73.
- [8] 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(9378):95-102.
- [9] Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2014;23(5):546-51.
- [10] Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomised clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:478-88.
- [11] Zujewski 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(1):251-7.
- [12] DeCensi. SABCS 2018. Abstr GS3-01. NCT01357772. TAM-01: Low-Dose Tamoxifen vs Placebo as Adjuvant Therapy for EBC.
- [13] DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol*. 2019;JCO1801779. doi: 10.1200/JCO.18.01779. [Epub ahead of print]
- [14] Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387(10021):849-56.
- [15] Forbes JF, Sestak I, Howell A. IBIS-II Investigators, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10021): 866-73.
- [16] Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-91.
- [17] Curigliano G, Disalvatore D, Esposito A et al. Risk of subsequent in situ and invasive breast cancer in human epidermal growth factor receptor 2-positive ductal carcinoma in situ. *Ann Oncol* 2015;26(4):682-7.
- [18] Clinical trial: Radiation therapy with or without trastuzumab in treating women with ductal carcinoma in situ who have undergone lumpectomy. Investigador principal Melody Cobleigh, National Cancer Institut. Bethesda, MD: National Institutes of Health. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769379>
- [19] Clinical trial: Neoadjuvant herceptin for ductal carcinoma in situ of the breast. Investigador principal Henry Kuerer MD Anderson Cancer Center. Bethesda, MD: National Institutes of Health. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00496808>
- [20] Clinical trial: Lapatinib ditosylate in treating women with ductal carcinoma in situ of the breast. Investigador principal Powell Brown National Cancer Institut. Bethesda, MD: National Institutes of Health. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00570453>
- [21] Estévez LG, Suarez-Gauthier A, García E, et al. Molecular effects of lapatinib in patients with HER2 positive ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2014; 16 (4):R76.
- [22] Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43.
- [23] Solin LJ, Gray R, Baehner FL et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(10):701-10.
- [24] Sing A, Tan V, Bailey H et al. The 12-gene DCIS score assay and quantitative ER, PR and Her2 across histologic subtypes: experience in the first 2 years. *ESMO* 2014 (259 PD).
- [25] Racovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. A population-based validation study of the DCIS score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery. *SABCS* 2014 (S5-04).
- [26] Silverstein M, Lagios MD. Treatment Selection for Patients with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast Using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) Prognostic Index. *Breast J* 2015;21(2):127-32.
- [27] Kaufman SA, Harris E, Bailey L, et al. ACR Appropriateness criteria ductal carcinoma in situ. *Oncology (Williston Park)* 2015;29(6):446-58.

## ► Capítulo 28

# Clasificación anatomopatológica del cáncer de mama.

Paula Rodríguez Martínez, Pedro Luís Fernández Ruiz.

La labor diagnóstica del patólogo se basa en gran medida en su capacidad para clasificar patologías, lo cual es especialmente puesto a prueba en las neoplasias, de las que hay una gran variedad. Esta función taxonómica es de especial relevancia y todo un reto en el caso de las neoplasias mamarias. Como en el resto de órganos y tejidos, la clasificación de las neoplasias mamarias se basa en dos criterios principales: benignidad vs malignidad y tipo celular de origen. Por tanto, las neoplasias mamarias malignas se clasifican en función de su origen epitelial (carcinomas), mesenquimal (sarcomas) u otros (linfomas, melanomas, etc., todos muy raros).

**Tabla 28.1**<sup>1</sup> véase pág. 234

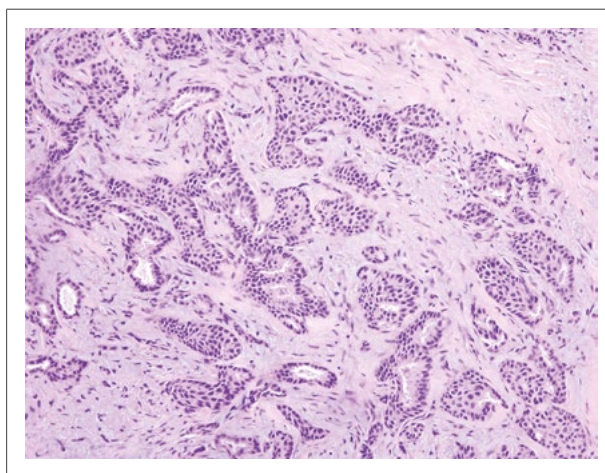
### 1. Neoplasias epiteliales malignas.

Los carcinomas mamarios son sin duda los cánceres más frecuentes de la mama, suponiendo más del 90% de los mismos. Su variedad es enorme (más de 40 tipos en la última edición de la clasificación de la OMS<sup>1</sup>), aunque un gran porcentaje de ellos son muy raros.

La principal distinción en estas neoplasias es si infiltran el estroma o no, ya que ello tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. Dado que existe un capítulo dedicado a lesiones premalignas y al carcinoma *in situ* nos limitaremos a describir los tipos histológicos de los carcinomas infiltrantes.

#### **A** Carcinoma infiltrante de tipo no especial (NST).

Este tipo histológico dejó de serlo en la clasificación de los tumores mamarios de la OMS en su edición de 2003 ya que suponía un gran “cajón de sastre” donde se colocaba todo aquel carcinoma que no era claramente de algún tipo específico con rasgos muy definidos (mucinoso, lobulillar, papilar, medular...). Muchos de los carcinomas así categorizados no contenían ningún tipo de estructura ductal, lo cual contradecía también su clasificación histológica.



**Figura 28.1.** Carcinoma infiltrante de tipo no especial (ductal). Proliferación epitelial atípica que forma nidos sólidos y glándulas que infiltran el estroma mamario produciendo desmoplasia. (x100).

Por ello se decidió denominar “**carcinoma infiltrante de tipo no especial**” (NST o NOS) a todos aquellos carcinomas no categorizables en los tipos histológicos de personalidad más definida, lo que ocurre en aproximadamente un 40-75%<sup>1</sup> de los casos de la rutina diagnóstica. La apariencia histológica es muy heterogénea, mostrando un patrón de crecimiento en forma de cordones, trabéculas o nidos sólidos con diferente proporción de estructuras glandulares.

**Fig. 28.1**

No obstante, es frecuente encontrar focos de carcinoma intraductal acompañante a estas neoplasias infiltrantes por lo que su origen en los mismos está aceptado, a lo que se une su semejanza en cuanto a las alteraciones moleculares de ambos que incluyen deleciones de 16q, ganancias de 1q y 16p y mutaciones en PIK3CA y GATA3, más propias de los carcinomas de bajo grado; mutaciones en PTEN y TP53 y amplificaciones de oncogen c-erbB2 y MYC, más frecuentes en carcinomas de alto grado<sup>2</sup>.

**B Carcinoma lobulillar infiltrante.**

Los carcinomas de estirpe lobulillar se caracterizan por carecer de formación de túbulos, por infiltrar en forma de células aisladas o en fila india. En algunos casos forman nidos sólidos pero característicamente las células, a pesar de ser epiteliales, son poco cohesivas. Las células son de menor tamaño que las del carcinoma ductal, con menos citoplasma y escasamente atípicas, pudiendo a veces confundirse con linfocitos (Fig. 28.2A). No obstante, en algunos casos la atipia es más marcada, lo que se considera la variante pleomórfica, que suele tener peor pronóstico (Fig. 28.2B).

La discohesividad de estos tumores podría estar relacionada con la pérdida de expresión de anclajes de membrana como el complejo cadherina-catenina. La pérdida de expresión de E-cadherina sirve para su tipificación inmunohistoquímica<sup>3</sup>, sin embargo ésta no es constante y alrededor de un 15%<sup>4</sup> de los carcinomas lobulillares son positivos para este marcador.

Es importante tener en cuenta que estos tumores son con gran frecuencia multifocales y multicéntricos y su presencia incrementa también el riesgo de afectación bilateral sincrónica o metacrónica. Los carcinomas lobulillares suelen expresar receptores hormonales y ser negativos para HER2.

**C Carcinoma Tubular.**

Se trata de una neoplasia habitualmente de pequeño tamaño y de buen pronóstico<sup>5</sup>. Se caracteriza por estar compuesta casi en su totalidad (>90%) por estructuras ductales de pequeño tamaño y con escasa atipia citológica (Fig. 28.3). Hay una variante que combina esta histología con un componente de tipo lobulillar (carcinoma túbulo-lobulillar)<sup>6</sup> que le confiere mayor agresividad, aunque en general el pronóstico también es bueno. Suelen expresar receptores hormonales pero no HER2 y desde el punto de vista molecular comparten las mismas deleciones en 16q con la atipia epitelial plana y la neoplasia lobulillar<sup>7-8</sup>.

**D Carcinoma Cribiforme.**

Es también una variante de buen pronóstico en la que abundan estructuras tubulares dentro de masas de células neoplásicas a las que confieren un patrón cribiforme similar al del carcinoma intraductal, con el que a menudo se confunde, siendo necesarios estudios inmunohistoquímicos que descarten la presencia de células mioepiteliales.

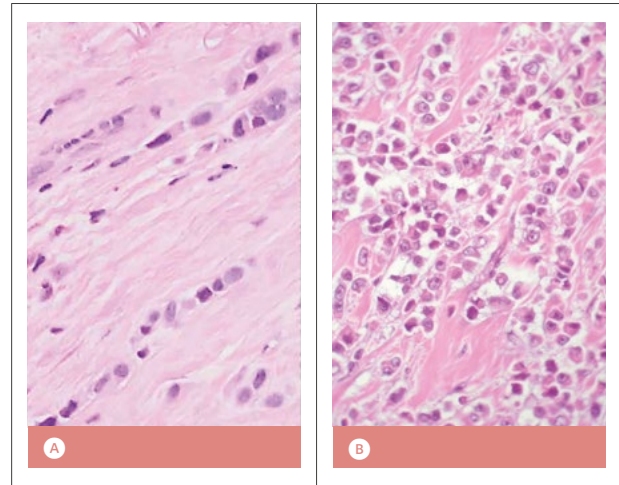


Figura 28.2. Carcinoma lobulillar.

**A** El tipo clásico forma hileras de células discohesivas que se disponen en filas indias (x400).

**B** El tipo pleomórfico muestra mayor atipia con abundantes células en anillo de sello (x400).

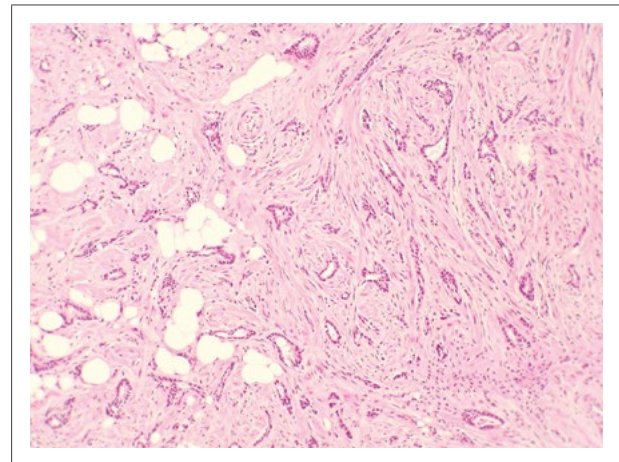
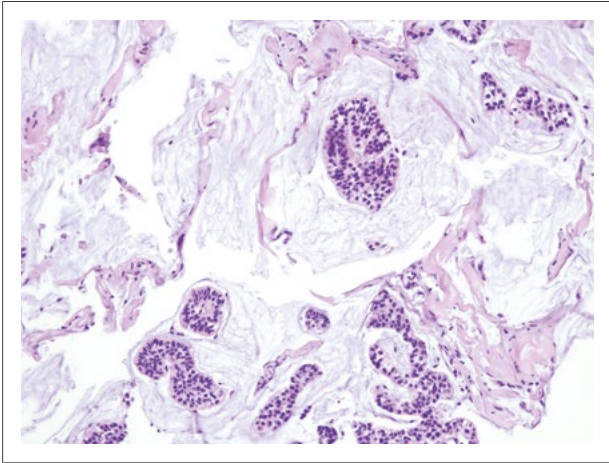


Figura 28.3. Carcinoma tubular.

La neoplasia está formada por túbulos de contornos angulados que infiltran un estroma fibroso (x40).



**Figura 28.4. Carcinoma mucinoso.**  
Nidos de células neoplásicas con atipia leve embebidas en lagos de mucina (x100).

### **E** Carcinoma Mucinoso.

Es, junto con los anteriores, un tipo tumoral de buen pronóstico que no suele metastatizar. Se caracteriza porque la mayoría de la masa tumoral está constituida por lagos de mucina extracelular en el que flotan pequeños islotes de las células tumorales que lo producen. A veces se combina con carcinomas de otro tipo, especialmente NST, que será el que confiera el pronóstico definitivo. **Fig. 28.4**

### **F** Carcinoma con rasgos medulares.

Bajo esta categoría quedan incluidos el carcinoma medular, el carcinoma medular atípico y un subconjunto de carcinomas de tipo no especial (NST).

Los criterios histológicos que definen al carcinoma medular son: Arquitectura sincitial en más del 75% del tumor, márgenes circunscritos, ausencia de diferenciación tubular, infiltrado linfoplasmocitario difuso del estroma tumoral, células tumorales redondas con abundante citoplasma y alto grado nuclear (marcado pleomorfismo con núcleos vesiculares con nucléolos evidentes). El término carcinoma medular atípico ha sido propuesto para definir aquellos tumores que no cumplen estrictamente todos los criterios. Aunque éstos son difíciles de aplicar, es importante segregarse los carcinomas medulares de los carcinomas NST debido a las diferencias de pronóstico, bueno en el primero y malo en el segundo, que se traducen en la necesidad de un tratamiento más o menos agresivo.

Biológicamente, estos tumores tienen un perfil triple negativo basal-like<sup>9</sup>, siendo las mutaciones en p53 la alteración somática más frecuente. El gen BRCA1 parece tener un posible rol en el desarrollo de estos tumores, tanto a nivel somático como germinal. Las pacientes con mutaciones germinales en BRCA1 presentan carcinomas con rasgos medulares con mayor frecuencia que la población general.

Se ha demostrado, mediante perfiles de expresión génica, una firma de carcinoma medular constituida por altos niveles de expresión de genes involucrados en la respuesta inmune, que identifica un subgrupo de mejor pronóstico entre los carcinomas triple negativos/basal-like y que morfológicamente se asocia a un infiltrado linfoplasmocitario prominente.

### **G** Carcinoma con diferenciación apocrina.

La diferenciación apocrina es un hallazgo común tanto en los carcinomas de mama de tipo no especial como en los de tipo especial<sup>10</sup>. Las células con diferenciación apocrina presentan núcleos grandes con nucléolos prominentes, citoplasma eosinófilo y granular PAS positivo o de aspecto espumoso. El inmunofenotipo característico muestra negatividad para receptores de estrógenos y progesterona, y positividad para receptores de andrógenos y GCDPF-15, además de sobreexpresión de HER2. Cuando este cambio morfológico e inmunofenotípico está presente en más del 90% de las células del tumor, se denomina carcinoma apocrino puro<sup>11</sup>.

Mediante “arrays” de expresión génica se ha identificado una firma molecular apocrina que se caracteriza por un incremento de la señalización androgénica con solapamiento significativo del grupo HER2. Sin embargo, este subtipo no es equivalente a la diferenciación apocrina en el cáncer de mama, ya que sólo la mitad de los casos muestran esta firma molecular.

### **H** Carcinoma con diferenciación en células en anillo de sello.

La diferenciación en células en anillo de sello no representa una entidad propia, ya que puede ser prominente, más comúnmente, en los carcinomas lobulillares, pero también en los carcinomas NST y otros tipos especiales. Morfológicamente se caracteriza por células discohesivas con abundante mucina intracitoplasmática que margina el núcleo a la periferia.



**I Carcinoma micropapilar infiltrante.**

Esta variante se caracteriza por la formación de pseudopapilas revestidas por células con polaridad invertida hacia los espacios estromales vacíos en los que proliferan, remediando imágenes de permeación angiolímfática<sup>12</sup> (Fig. 28.5). Además, muestra mayor frecuencia de invasión angiolímfática y metástasis ganglionares al diagnóstico que el resto de carcinomas NST.

**J Carcinoma metaplásico.** (Fig. 28.6)

Comprende un grupo heterogéneo de tumores<sup>13</sup> que se caracterizan por expresar citoqueratinas de alto peso molecular y ser triples negativos<sup>14</sup> con expresión de genes involucrados en la transición epitelio-mesénquima (subtipo molecular claudin-low). En función de los elementos que los componen se clasifican en:

- ▶ **Carcinoma adenoescamoso de bajo grado:** Proliferación glandular y tubular de aspecto siringomatoso entremezclada con nidos sólidos de células escamosas sobre un estroma fusocelular. Gran tendencia a la recurrencia local.
- ▶ **Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis:** Compuesto por fascículos entrelazados de células fusiformes de aspecto anodino, con proyecciones digitiformes que infiltran el parénquima mamario.
- ▶ **Carcinoma escamoso:** Para su diagnóstico, debe ser descartado un carcinoma escamoso de otras localizaciones, especialmente de la piel.
- ▶ **Carcinoma fusocelular:** Constituido por células fusiformes atípicas con diferentes patrones arquitecturales (en espina de pescado, estoriforme, etc.) que le confieren un aspecto sarcomatoide. Esta entidad debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier proliferación fusocelular atípica en la mama, apoyando su diagnóstico la presencia de morfología epitelioide, diferenciación escamosa o carcinoma ductal *in situ* asociado.
- ▶ **Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal:** Compuestos por diversos elementos heterólogos como cartílago, hueso o rhabdomioblastos con áreas carcinomatosas que pueden formar glándulas/túbulos, nidos sólidos y/o focos de diferenciación escamosa.
- ▶ **Carcinoma metaplásico mixto:** Puede estar constituido por diferentes elementos.

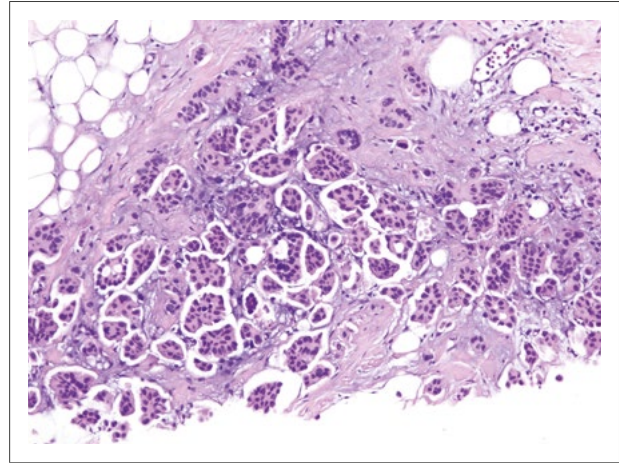


Figura 28.5. Carcinoma micropapilar infiltrante. Proyecciones pseudopapilares sin eje fibrovascular en espacios vacíos (x100).

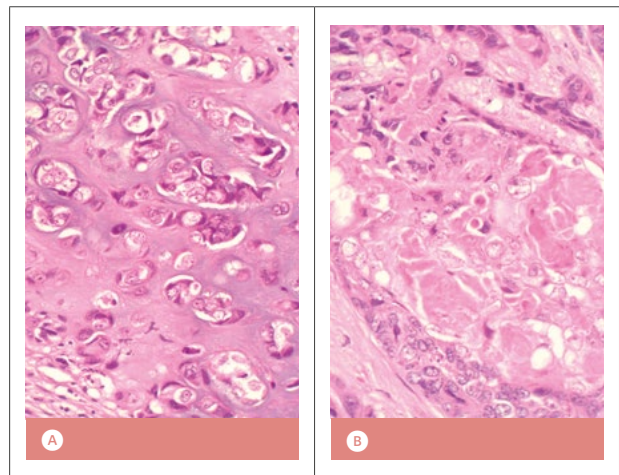


Figura 28.6. Carcinoma metaplásico.

- A Diferenciación condroide (x200).
- B Diferenciación escamosa (x200).

### Ⓚ Otras variantes raras de carcinoma.

- ▶ **Carcinoma con rasgos neuroendocrinos:** Expresan marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, cromogranina y enolasa neuronal específica) y morfológicamente son indistinguibles de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal y el pulmón, por lo que siempre hay que descartar la posibilidad de una metástasis. La diferenciación neuroendocrina es frecuente (hasta un 30%) en los carcinomas infiltrantes NST y tipos especiales, particularmente en el tipo mucinoso<sup>1</sup>.
- ▶ **Carcinoma papilar infiltrante:** Neoplasia compuesta por arquitectura papilar en >90% del tumor con márgenes permeativos. Otras variantes de carcinoma papilar invasivo, caracterizadas por ser de bajo grado y mostrar crecimiento expansivo, son el carcinoma papilar encapsulado y el carcinoma sólido papilar, incluida la variante con polaridad invertida, recientemente descrita<sup>15</sup>.

Resto de variantes incluidas en la **Tabla 28.1** véase pág. 234.

## 2. Neoplasias mesenquimales malignas.

Se engloban bajo el término de sarcomas. Son neoplasias originadas en células de origen mesodérmico como los fibroblastos, endotelio, adipocitos, etc. Las formas primarias son inusuales (<1% de cánceres mamarios) pero dentro de su rareza destacan los angiosarcomas **Fig. 28.7A-B**, que pueden ser secundarios o no a radioterapia y los sarcomas fusocelulares derivados del estroma lobulillar (sarcomas del estroma). Estos sarcomas no deben de confundirse con aquellos que forman parte de un carcinoma metaplásico ni con los que surgen dentro del estroma de los tumores phyllodes.

A diferencia de los carcinomas, no suelen metastatizar por vía linfática sino sanguínea, por lo que no está indicado el estudio ganglionar.

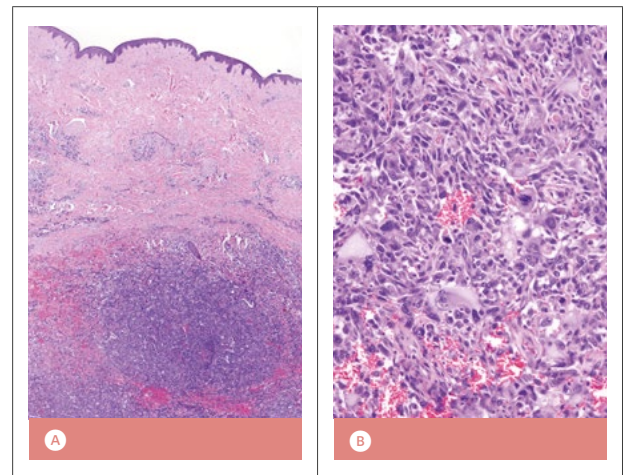


Figura 28.7. Angiosarcoma asociado a radioterapia.

**A** Afectación dérmica (x20).

**B** Proliferación neoplásica que forma espacios vasculares con marcado pleomorfismo y abundantes mitosis atípicas (x100).

### 3. Neoplasias fibroepiteliales malignas.

#### ► Tumor Phyllodes.

También llamado clásicamente “**cistosarcoma phyllodes**”. Es una proliferación bifásica (con componente estromal agresivo y epitelial benigno). Se llama así por combinar espacios quísticos con proyecciones de tipo foliáceo recubiertas por epitelio. **Fig. 28.8A**

Se puede considerar como una forma de sarcoma surgido del tejido conectivo de la mama con un amplio espectro de agresividad desde casi nula hasta capacidad metastásica, aunque siempre existe el riesgo de recidiva local si no hay extirpación completa. Es precisamente por existir formas de escasa malignidad o incluso benignas, por lo que se prefiere usar el término tumor phyllodes sobre el de sarcoma, si bien se ha de gradar histológicamente en grados bajo (benigno), “**borderline**” y alto (maligno). Esta clasificación se basa en la atipia estromal, la actividad mitótica y margen de infiltración<sup>16</sup>. El antiguo término carcinosarcoma, se podría englobar en el concepto de neoplasia fibroepitelial maligna, sin embargo se considera una variante de carcinoma metaplásico. Con frecuencia, es un gran reto para el patólogo distinguir esta neoplasia, en sus formas menos agresivas, de los fibroadenomas, tanto en las biopsias con aguja como en las piezas de resección. Se han detectado algunas alteraciones genéticas como mutaciones en el promotor del gen TERT y amplificaciones en el mismo gen<sup>17</sup> que podrían ser útiles en este sentido.

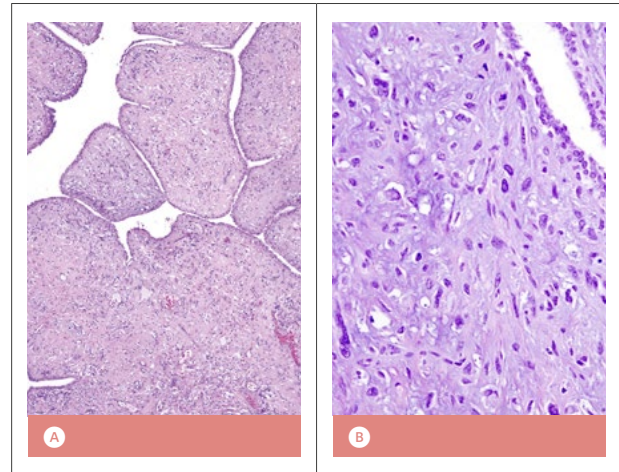


Figura 28.8. Tumor phyllodes borderline.

**A** Proliferación fibroepitelial con espacios quísticos y proyecciones foliáceas (x20).

**B** Presencia de atipia estromal y figuras mitóticas (x200).

#### 4. Linfomas.

Los linfomas en la mama pueden representar una afectación secundaria de un proceso linfoproliferativo sistémico o constituir tumores primarios<sup>18</sup>. El linfoma primario de mama más frecuente es el linfoma difuso de células grandes B, seguido del linfoma extranodal de la zona marginal de tipo MALT y el linfoma folicular. Aunque raros, están reportados casos de linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico B y T y linfomas periféricos T como el linfoma anaplásico de células grandes ALK-negativo, que está asociado a implantes mamarios<sup>19</sup>.

#### 5. Metástasis.

Aunque infrecuentes, en la mama pueden asentar metástasis de neoplasias malignas de otros órganos<sup>20</sup>, siendo las más comunes las neoplasias hematológicas, melanoma, carcinomas de pulmón, ovario, próstata, riñón y estómago y tumores carcinoides.

▶ NEOPLASIAS EPITELIALES MALIGNAS	
<b>CARCINOMA INFILTRANTE DE MAMA.</b>	
<b>A</b>	<b>Carcinoma infiltrante de tipo no especial (NST).</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma pleomórfico.</li> <li>- Carcinoma con células gigantes estromales tipo osteoclasto.</li> <li>- Carcinoma con rasgos coriocarcinomatosos.</li> <li>- Carcinoma con rasgos melanóticos.</li> </ul>
<b>B</b>	<b>Carcinoma lobulillar infiltrante.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma lobulillar clásico.</li> <li>- Carcinoma lobulillar sólido.</li> <li>- Carcinoma lobulillar alveolar.</li> <li>- Carcinoma lobulillar pleomórfico.</li> <li>- Carcinoma túbulo-lobulillar.</li> <li>- Carcinoma lobulillar mixto.</li> </ul>
<b>C</b>	<b>Carcinoma tubular.</b>
<b>D</b>	<b>Carcinoma cribiforme.</b>
<b>E</b>	<b>Carcinoma mucinoso.</b>
<b>F</b>	<b>Carcinoma con rasgos medulares.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma medular.</li> <li>- Carcinoma medular atípico.</li> <li>- Carcinoma infiltrante NST con rasgos medulares.</li> </ul>
<b>G</b>	<b>Carcinoma con diferenciación apocrina.</b>
<b>H</b>	<b>Carcinoma con diferenciación en células en anillo de sello.</b>
<b>I</b>	<b>Carcinoma micropapilar infiltrante.</b>
<b>J</b>	<b>Carcinoma metaplásico de tipo no especial.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma adenoescamoso de bajo grado.</li> <li>- Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis.</li> <li>- Carcinoma escamoso.</li> <li>- Carcinoma fusocelular.</li> <li>- Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal (condroide, ósea, otros...).</li> <li>- Carcinoma metaplásico mixto.</li> <li>- Carcinoma mioepitelial.</li> </ul>
<b>K</b>	<b>Variantes raras de carcinoma.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma con rasgos neuroendocrinos.</li> <li>- Tumor neuroendocrino, bien diferenciado.</li> <li>- Carcinoma neuroendocrino, pobremente diferenciado (carcinoma de célula pequeña).</li> <li>- Carcinoma con diferenciación neuroendocrina.</li> <li>- Carcinoma secretor.</li> <li>- Carcinoma papilar infiltrante.</li> <li>- Carcinoma de células acinares.</li> <li>- Carcinoma mucoepidermoide.</li> <li>- Carcinoma polimorfo.</li> <li>- Carcinoma oncocítico.</li> <li>- Carcinoma rico en lípidos.</li> <li>- Carcinoma de células claras rico en glucógeno.</li> <li>- Carcinoma sebáceo.</li> <li>- Carcinoma adenoide quístico.</li> </ul>

▶ NEOPLASIAS MESENQUIMALES MALIGNAS	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liposarcoma.</li> <li>• Angiosarcoma.</li> <li>• Rbdomiosarcoma.</li> <li>• Osteosarcoma.</li> <li>• Leiomiosarcoma.</li> </ul>
▶ NEOPLASIAS FIBROEPITELIALES MALIGNAS	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor phyllodes borderline.</li> <li>• Tumor phyllodes maligno.</li> <li>• Tumor estromal periductal, bajo grado.</li> </ul>
▶ LINFOMAS	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma difuso de células grandes B.</li> <li>• Linfoma de Burkitt.</li> <li>• Linfoma de células T.</li> <li>- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo</li> <li>• Linfoma extranodal de la zona marginal de células B de tipo MALT .</li> <li>• Linfoma folicular.</li> </ul>
▶ TUMORES METASTÁSICOS	

Tabla 28.1. Clasificación histológica de las neoplasias malignas de mama según la OMS (2012)<sup>1</sup>.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Es muy importante clasificar histológicamente bien las neoplasias de mama, aunque a veces resulta tarea ardua debido a la gran variedad y heterogeneidad de las mismas. Pese a ello, se dispone de técnicas adicionales que pueden ayudar al diagnóstico, especialmente la inmunohistoquímica.
- El tipo histológico influye de forma independiente en el pronóstico y ayuda en el manejo y la toma de decisiones en las neoplasias de mama.
- Gracias a que se están empezando a implementar técnicas de secuenciación masiva, en un futuro próximo quizá cambie cómo se clasifican estos tumores y los datos moleculares se integren en el diagnóstico anatomopatológico como ha pasado con neoplasias de otros órganos y tejidos.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. 4th edition. Lyon, France: IARC Press; 2012. ISBN: 978-92-832-2433-4.
- [2] Pang JB, Savas P, Fellowes AP, et al. Breast ductal carcinoma in situ carry mutational driver events representative of invasive breast cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(7):952-63.
- [3] Canas-Marques R, Schnitt SJ. E-cadherin immunohistochemistry in breast pathology: uses and pitfalls. *Histopathology*. 2016;68(1):57-69.
- [4] Rakha EA, Patel A, Powe DG, et al. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1472-9.
- [5] Boyan W, Shea B, Farr M, et al. Tubular carcinoma of the breast: A single institution's experience of a favorable prognosis. *Am Surg*. 2016;82(6):505-9.
- [6] Esposito NN, Chivukula M, Dabbs DJ. The ductal phenotypic expression of the E-cadherin/catenin complex in tubulolobular carcinoma of the breast: an immunohistochemical and clinicopathologic study. *Mod Pathol*. 2007;20(1):130-8.
- [7] Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. High Frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(3):417-26.
- [8] Aulmann S, Elsawaf Z, Penzel R, et al. Invasive tubular carcinoma of the breast frequently is clonally related to flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma in situ. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(11):1646-53.
- [9] Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res*. 2006;66(9):4636-44.
- [10] Durham, J.R. and Fehner, R.E. The histologic spectrum of apocrine lesions of the breast. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(Suppl\_1):S3-18.
- [11] Mills AM, Gottlieb EC, Wendroth MS et al. Pure apocrine carcinomas represent a clinicopathologically distinct androgen receptor-positive subset of triple-negative breast cancers. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(8):1109-16.
- [12] Rakha EA, Ellis IO. Diagnostic challenges in papillary lesions of the breast. *Pathology*. 2018;50(1):100-10.
- [13] Rakha EA, Aleskandarany MA, Lee AH, et al. An approach to the diagnosis of spindle cell lesions of the breast. *Histopathology*. 2016;68(1):33-44.
- [14] Rakha EA, Coimbra ND, Hodi Z, et al. Immunoprofile of metaplastic carcinomas of the breast. *Histopathology*. 2017;70(6):975-85.
- [15] Chiang S, Weigelt B, Huei-Chi W, et al. IDH2 mutations define a unique subtype of breast cancer with altered nuclear polarity. *Cancer Res*. 2016;76(24):7118-29.
- [16] Tan BY, Acs G, Apple SK, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2016;68(1):5-21.
- [17] Piscuoglu S, Ng CK, Murray M, et al. Massively parallel sequencing of phyllodes tumours of the breast reveals actionable mutations, and TERT promoter hotspot mutations and TERT gene amplification as likely drivers of progression. *J Pathol*. 2016;238(4):508-18.
- [18] Hoffman J, Ohgami RS. Hematolymphoid lesions of the breast. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(5):462-9.
- [19] Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *JAMA Surg*. 2017;152(12):1161-8.
- [20] Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol* 2007;60(12):1333-41.

## ► Capítulo 29

# Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama.

Leticia Ruíz-Giménez Úbeda, Virginia Martínez Marín, Caterina Madroñal Lleyda, Pilar Zamora Auñón.

El conocimiento de los factores pronósticos sirve para calcular la supervivencia y las posibilidades de recaída del paciente en ausencia de tratamientos. Los factores predictivos informan de la posibilidad de respuesta a un tratamiento concreto. Todo ello ayuda a la elección de la mejor opción terapéutica para cada paciente, evitando de esta manera tanto el sobre como el infratratamiento, lo que se conoce como medicina de precisión. En otros entornos como la investigación clínica o la salud pública, el conocimiento del pronóstico de las enfermedades es imprescindible para estratificar a las pacientes o para la asignación de fondos públicos, respectivamente. En la **Tabla 29.I** se recogen las posibles utilidades del estudio de los factores pronósticos.

La historia natural y la supervivencia del cáncer de mama (CM) es muy diferente entre las mujeres que lo padecen debido a la heterogeneidad de la enfermedad, al estadio en el momento del diagnóstico, a los diferentes tratamientos posibles y a las distintas condiciones basales de las mujeres afectadas. El médico que atiende a estas mujeres debe realizar desde el diagnóstico una adecuada valoración de las posibilidades de supervivencia y de respuesta a los posibles tratamientos, para recomendar la estrategia terapéutica más adecuada en función de una serie de datos clínicos y/o analíticos con valor pronóstico y/o predictivo.

Se entiende por **factor pronóstico** toda aquella característica de la paciente (edad, hábitos, comorbilidades, etc.), del tumor (fenotipo tumoral, perfil genético, Ki67, etc.) que se relaciona con la supervivencia global o con cualquier otro resultado intermedio (supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión, tasa de respuestas, etc.). Se considera **factor predictivo** toda aquella característica de la paciente, del tumor o del propio tratamiento que se relaciona con las probabilidades de respuesta al mismo.

### ► Uso en práctica clínica:

- Conocer el comportamiento de la enfermedad
- Conocer la evolución de un paciente concreto
- Indicar tratamientos
- Explicar variaciones en el curso clínico de diferentes pacientes
- Informar a la paciente y a la familia

### ► Uso en ensayos clínicos:

- Definir tamaños muestrales en el diseño de ensayos clínicos
- Estratificar a las pacientes para evitar desequilibrios en ensayos aleatorizados
- Comparar resultados en función de distintos factores para generar nuevas hipótesis
- Analizar diferentes resultados en función de diferentes factores
- Caracterización de nuevos factores pronósticos

### ► Uso en salud pública:

- Asignación de recursos en función de la enfermedad y de la supervivencia esperada
- Implantación de programas de cribado selectivo según la presentación de enfermedad

**Tabla 29.I. Potencial utilidad de los factores pronósticos**

Existen diversos tipos de factores pronóstico/predictivos dependiendo del paciente, del tumor o de ciertas características moleculares que pueden analizarse en el tumor o en sangre periférica y que se denominan biomarcadores.

La **Tabla 29.II** véase pág. 237 muestra una clasificación de los factores pronósticos/predictivos.

► Factores pronósticos:
► Dependientes de la paciente:
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Edad</li> <li>· Raza</li> <li>· Estado general</li> <li>· Comorbilidades</li> <li>· Hábitos: Tabaco, ejercicio, etc.</li> </ul>
► Dependientes del tumor:
<ul style="list-style-type: none"> <li>· TNM</li> <li>· Receptores hormonales</li> <li>· HER2</li> <li>· Ki67</li> <li>· Subtipos moleculares</li> <li>· Perfiles génicos</li> <li>· uPA/PAI-1</li> </ul>
► Factores predictivos:
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Algunos perfiles genómicos</li> <li>· Receptores hormonales</li> <li>· HER2</li> <li>· Mutaciones en BRCA 1/2</li> <li>· Mutaciones en ESR1</li> <li>· Mutaciones en PI3K</li> <li>· PDL1</li> <li>· Receptores de Andrógenos (RA)</li> </ul>
► Nuevos biomarcadores:
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Células tumorales circulantes</li> <li>· ctADN (ADN tumoral circulante)</li> <li>· Otras mutaciones</li> <li>· Perfiles proteómicos</li> <li>· Perfiles metabolómicos</li> <li>· Perfiles mutacionales</li> <li>· Perfiles epigenéticos</li> <li>· Perfiles inmunológicos</li> </ul>

Tabla 29.II. Algunos factores pronósticos, predictivos y nuevos biomarcadores en cáncer de mama.

Para que un biomarcador sea útil clínicamente debe haber demostrado:

1 **Validez analítica:** Hace referencia a los aspectos técnicos de la determinación, esto es a la reproducibilidad del mismo con distintos métodos de detección y en diferentes entornos.

2 **Validez clínica:** Hace referencia a que debe separar a las pacientes en distintos grupos con diferente pronóstico o diferente respuesta a los tratamientos.

3 **Utilidad clínica:** Debe ser útil para la toma de decisiones terapéuticas diferenciadas.

## 1. Factores pronósticos en CM inicial.

### 1.1. Dependientes de la paciente y del tumor.

#### 1 **Edad.**

Ha sido tradicionalmente un factor pronóstico conflictivo con datos discordantes en diferentes estudios. En un estudio reciente parece que las mujeres de mediana edad (entre 40 y 60 años) muestran una supervivencia global mejor que la de las pacientes de otros grupos. Las mujeres de edad avanzada (mayores de 70 años) muestran una supervivencia global mala, pero una supervivencia específica por cáncer de mama mejor que las mujeres jóvenes (menores de 40 años)<sup>1</sup>.

#### 2 **Ganglios axilares.**

Su afectación es uno de los factores pronósticos más importantes por lo que se sigue utilizando para estratificar a las pacientes en ensayos clínicos. A mayor número de ganglios afectados peor pronóstico<sup>2</sup>.

#### 3 **Tamaño tumoral.**

Es un factor pronóstico clásico e independiente de los ganglios y, en general, a mayor tamaño tumoral peor supervivencia<sup>3</sup>.

El conjunto de datos clínicos como el tamaño tumoral, ganglios linfáticos y presencia o no de metástasis se recogen en la clasificación TNM a la que recientemente, en la 8ª y última edición, se han añadido factores moleculares que permiten clasificar a las pacientes en diferentes subgrupos con valor pronóstico<sup>4</sup>.

En cuanto a los factores dependientes del tumor, el grado de diferenciación es importante asociándose mayor grado a peor pronóstico así como la invasión linfovascular y/o perineural. Ciertas variedades histológicas de CM están tradicionalmente asociadas con mejor pronóstico: Carcinoma mucinoso, tubular, neuroendocrino, etc. En cambio, las variedades metaplásica, lobulillar pleomórfico, micropapilar invasivo o el neuroendocrino de célula pequeña conllevan mal pronóstico<sup>5</sup>.

### 1.2. Índices pronósticos.

La integración de la información proporcionada por factores pronósticos relevantes, puede agruparse constituyendo un índice o sistema pronóstico que a modo de calculadora ayuda a establecer un pronóstico, como por ejemplo el sistema TNM, ya mencionado, basado en la combinación del tamaño tumoral, ganglios linfáticos afectados, metástasis a distancia y, más recientemente, la incorporación de factores moleculares en la 8ª edición de la clasificación de la AJCC<sup>4</sup>, el índice pronóstico de Nottingham (NPI) que se basa en la combinación de factores histopatológicos (tamaño del tumor, estadio de los ganglios linfáticos y grado del tumor) o el índice pronóstico de Nottingham plus (NPI+) que añade un panel de biomarcadores: RE, RP, citoqueratina (CK) 5/6, CK7/8, EGFR, HER2, HER3, HER4, p53 y mucina 1<sup>6</sup>.

Alguno de estos índices, como el PREDICT dispone de herramientas que pueden consultarse online para facilitar la toma de decisiones terapéuticas por las pacientes y los médicos<sup>7</sup>.

### 1.3. Biomarcadores.

Existen multitud de biomarcadores útiles para determinar el pronóstico del CM inicial. Entre los más importantes están el Ki67, los paneles multigénicos, el sistema del activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA), infiltración linfocitaria, etc.

### 1.4. Ki67.

Es un marcador de proliferación cuya elevación ha mostrado en múltiples estudios su relación con mal pronóstico. El problema de su uso está en que no existe una precisa estandarización para su valoración de forma que no hay un claro punto de corte, además la concordancia entre distintos laboratorios es baja.

A pesar de los problemas, todo el mundo está de acuerdo en que es muy útil en los valores extremos y menos fiable en los valores llamados borderline<sup>8</sup>. Por encima de 25% la enfermedad podría considerarse de alto riesgo y por debajo de 10% debería considerarse de bajo riesgo.

### 1.5. Paneles multigénicos.

Los paneles multigénicos son un conjunto de herramientas que analizan en la pieza tumoral la expresión de cierto número de genes que se relacionan con el pronóstico de pacientes con CM inicial, RH positivos, alguno de ellos tiene también valor predictivo. El método de análisis puede ser diferente, así el OncoType Dx<sup>®</sup>, MammaPrint<sup>®</sup>, Prosigna<sup>®</sup> y EndoPredict<sup>®</sup> que analizan el ARNm, siendo también diferente el número y los genes estudiados (21 en OncoType Dx<sup>®</sup>, 70 en MammaPrint<sup>®</sup>, 50 en Prosigna y 11 en EndoPredict<sup>®</sup>). En la mayoría de los casos, los genes analizados tienen relación con proliferación. No todos ellos disponen de la misma evidencia ni tienen las mismas indicaciones dado que los estudios que los avalan no son idénticos<sup>9</sup>. La principal utilidad de todos ellos es establecer de forma individualizada la posibilidad de recaída en un tiempo dado y en función de ello decidir la necesidad o no de quimioterapia.

La ventaja del uso de estas plataformas es que reducen el uso de quimioterapia adyuvante en casi la mitad de las pacientes con tumores RH positivos, HER2 negativo y, en la mayoría de los casos, ganglios axilares negativos. La concordancia entre distintas plataformas no es alta, aunque todas aportan información pronóstica significativa y similar en los primeros 5 años tras el diagnóstico.

Estudios recientes parecen sugerir que ciertas plataformas son capaces de diferenciar entre pacientes con riesgo de recaídas precoces frente a pacientes en riesgo de recaídas tardías<sup>10</sup>. Para mujeres con ganglios axilares positivos la información es menos clara y se esperan nuevos resultados en esta población.

### 1.6. uPA y PAI-1.

La medida del activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA) y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) resulta más económica que las plataformas genómicas. Ambos se miden por ELISA en extracto fresco o congelado de tejido tumoral y las



mujeres que presentan valores altos en ambos tienen peor pronóstico que las que presentan valores bajos. Según el European Group on Tumor Markers (EGTM) junto con los factores clínico patológicos tradicionales se pueden emplear para guiar decisiones acerca de la quimioterapia adyuvante en mujeres con CM RH positivos, HER2 negativo y ganglios negativos<sup>8</sup>.

### 1.7. Infiltración linfocitaria.

Con la llegada a la práctica clínica de la inmunoterapia, los infiltrados inflamatorios y de células inmunes en el tumor o en la zona peritumoral han ido adquiriendo importancia como factor pronóstico independiente.

Los tumores infiltrados por TILs (del inglés Tumor Infiltrating Lymphocytes) se sabe que tienen mejor pronóstico e incluso mejor respuesta a los tratamientos quimioterápicos, especialmente en los subtipos tumorales más agresivos: triple negativos y tumores HER2 positivo. Actualmente, se está estudiando su utilidad para predecir una posible respuesta al tratamiento inmunoterápico.

Recientemente se ha llevado a cabo una estandarización de la valoración de los TILs en cáncer de mama a fin de que la valoración sea útil, homogénea y comparable entre distintos patólogos<sup>11</sup>.

### 1.8. ADN tumoral circulante y células tumorales circulantes.

Dos estudios piloto recientes han comprobado que identificar ADN tumoral circulante en plasma de mujeres con CM inicial puede detectar precozmente la recaída, entre 8 y 11 meses antes que las pruebas de imagen convencionales, lo que podría permitir tratamientos más precoces. Además, el análisis del ADN circulante puede también detectar alteraciones genómicas predictivas, como la mutación del RE o la mutación de PI3K, lo que permitirá ajustar los tratamientos a las mismas<sup>12</sup>.

La detección de células tumorales circulantes en el diagnóstico primario de CM predice un pronóstico desfavorable, y permitirá desarrollar estrategias de estratificación de riesgo que podrán modificar los tratamientos adyuvantes actuales<sup>13</sup>.

## 2. Factores predictivos en CM inicial.

Los factores predictivos son aquellos que nos ayudan a decidir un tratamiento ya que se relacionan con la probabilidad de respuesta al mismo.

Los más importantes en CM son los receptores hormonales: Receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) y HER2.

### 2.1. Receptores hormonales.

El RE se conoce desde hace años, previamente a su descubrimiento ya se sabía que ciertos tumores crecían en presencia de estrógenos y por el contrario los mismos tumores remitían si eliminábamos los estrógenos. En los años 70 ya se observó que en torno al 60-70% de los tumores de mama mostraban RE en su superficie.

El receptor de progesterona (RP) se suele determinar junto con el RE y se considera que es un dato de funcionalidad del RE. Así la positividad de ambos es un mejor factor predictivo de respuesta al tratamiento hormonal que la positividad del RE con RP negativo. La positividad del RP aislada es muy rara y en muchos casos se trata de defectos de técnica.

En el trabajo del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) acerca del beneficio de la hormonoterapia adyuvante, en un metaanálisis que incluía más de 10.000 mujeres, se observa como los resultados son muy dependientes de los RE y RP y que las pacientes con RH negativos no obtienen beneficio del tratamiento hormonal<sup>14</sup>.

Además de valor predictivo, los RH también tienen valor pronóstico y, en general, las pacientes con tumores con RH positivos tienen mejor pronóstico que las pacientes con RH negativos; al menos en los primeros 5-10 años, a partir de entonces los tumores con RH positivos tienen mayor tendencia a recaer que los que tienen RH negativos.

En la actualidad uno de los temas controvertidos en relación con los RH es el punto de corte en el que se debe establecer la positividad, para algunos autores el 1% sería suficiente para intentar un tratamiento hormonal, mientras que otros sugieren que debería ser algo más alto: 10%<sup>8</sup>.

## 2.2. HER2.

La presencia del receptor de membrana HER2 en células de CM ha sido tradicionalmente asociado a un mal pronóstico. Este marcador está en relación con proliferación, invasión y metástasis, por lo que las pacientes que lo presentan tienen tumores más avanzados, más indiferenciados y, por tanto, una supervivencia reducida.

Actualmente el HER2 es uno de los factores predictivos más importantes en CM y ha perdido parte de su valor pronóstico. Se relaciona con la probabilidad de respuesta a terapias anti-HER2 y es imprescindible su positividad para poder emplear estos tratamientos. Actualmente existen 4 fármacos autorizados para los tumores HER2 positivos: trastuzumab, pertuzumab, lapatinib y TDM-1. Algunos de ellos se pueden utilizar en combinación consiguiendo un doble bloqueo del receptor, que en ciertas situaciones ha confirmado ser más eficaz que bloquearlo con un solo fármaco.

El trastuzumab ha sido el primer fármaco anti-HER2 empleado en clínica y ha conseguido reducir la tasa de recaídas de pacientes con tumores HER2 positivo en un 50%, lo que ha cambiado la historia natural de este tipo de CM. En el caso de los tratamientos neoadyuvantes y con doble bloqueo anti-HER2, se obtienen remisiones completas en más del 60% de los casos. En el caso de la enfermedad metastásica con tratamientos antiHER2 la supervivencia libre de progresión llega a superar los 18 meses con una supervivencia global de más de 55 meses, cifras impensables hace unos años en este tipo de tumores.

En la actualidad es imprescindible la determinación de HER2 para decidir el tratamiento adecuado en pacientes con CM. Aproximadamente el 15-20% de los CM son HER2 positivos. Entre los tumores HER2 positivos un 50% presenta RH positivos. La presencia de un HER2 positivo es más frecuente en tumores con RH negativos (aproximadamente el 30%) que en tumores con RH positivos (aproximadamente 12%).

La medición de HER2 debe hacerse también en las lesiones metastásicas ya que puede existir discordancia entre el tumor primario y las metástasis, y un tumor negativo puede hacerse positivo en la metástasis (5%) y al contrario un tumor inicialmente positivo puede negativizarse al metastatizar (13%)<sup>8</sup>.

## 3. Factores pronósticos / predictivos en CM metastásico (CMM).

Aunque el CMM sigue siendo una enfermedad incurable a día de hoy, los avances terapéuticos conseguidos en los últimos años permiten largas supervivencias con muy buena calidad de vida, especialmente en ciertos subtipos.

Según avanza el conocimiento de las alteraciones moleculares asociadas al CM, van surgiendo nuevos tratamientos específicamente dirigidos a algunas de ellas en particular. Por ello es importante conocer bien los factores pronósticos de ciertos grupos de pacientes y, más aún, determinados factores predictivos que permitan adaptar los tratamientos a las pacientes que más probabilidades van a tener de beneficiarse de ellos.

Entre los **factores pronósticos** clásicos en esta población de pacientes se encuentran:

### 1 Intervalo libre de enfermedad.

Es el tiempo desde el diagnóstico del primario a la aparición de las metástasis. Cuanto mayor es, mejor pronóstico tendrá la paciente.

### 2 Localización de las metástasis.

Tradicionalmente las metástasis viscerales, especialmente las hepáticas, o en SNC serían las de peor pronóstico, siendo las cutáneas, ganglionares y/o óseas de mejor pronóstico.

### 3 Subtipo intrínseco.

Los tumores luminales (RH positivos) tienen mejor pronóstico y los triple negativos y los HER2 peor.

### 4 Factores dependientes de la paciente.

La edad, las comorbilidades, el estado general, entre otros, son también importantes a la hora de establecer un pronóstico.

Entre los **factores predictivos** en esta población de CMM hay que incluir también los RH y el HER2 como los más importantes, al igual que en la población de pacientes con CM inicial. A este respecto, es importante recordar la necesidad de volver a biopsiar a las pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica, siempre que sea posible, ya que es relativamente frecuente la posibilidad de encontrar cambios tanto en los RH como en el HER2, lo que inevitablemente acarrearía cambios de estrategia terapéutica.

Entre los biomarcadores las células tumorales circulantes y el ADN tumoral circulante parecen relacionarse con el pronóstico tanto en pacientes con CM inicial como metastásico. Recientemente un consenso internacional ha llegado a la conclusión de que en la enfermedad metastásica hay dos grupos de pacientes, aquellas con enfermedad indolente y otras con enfermedad agresiva en relación con la presencia de menos o más de 5 células tumorales circulantes y esto sucede independientemente del subtipo tumoral<sup>15</sup>.

### 3.1. Factores predictivos emergentes en CMM.

En este grupo de pacientes con CMM se están estudiando algunos factores predictivos que en los próximos años van a ser imprescindibles para ajustar el tratamiento de las pacientes.

#### 1 Mutaciones germinales en BRCA.

En los últimos años se han desarrollado fármacos orales inhibidores de la poli-adenosin-fosfato-ribosa-polimerasa (inhibidores de PARP) que han demostrado ser superiores a los tratamientos elegidos en pacientes con CM portadoras de estas mutaciones: olaparib, rucaparib, niraparib y talazoparib, entre otros<sup>16</sup>.

#### 2 PDL1 expresión.

La expresión de esta proteína en la superficie de células tumorales y de células inmunes infiltrantes de tumores mamarios se ha relacionado con la posibilidad de responder a un tratamiento con un inhibidor de check-point inmunitario como es el atezolizumab en mujeres con CMM triple negativo. Así mismo se ha comprobado que la negatividad de este marcador implica la falta de respuesta al atezolizumab<sup>17</sup>.

#### 3 Mutación en PI3K.

La vía PI3K/AKT/mTOR es la más frecuentemente mutada en CM, por lo que se han intentado varios tratamientos específicamente dirigidos a ella. Sin embargo, los biomarcadores que identifican los cánceres dependientes de PI3K que responderán al tratamiento dirigido no son bien conocidos<sup>18</sup>. Recientemente se ha comunicado el ensayo SOLAR-1 en el que el beneficio obtenido con alpelisib, un inhibidor PI3K, se relaciona con la presencia de mutaciones en PI3K, por lo que en el futuro va a ser necesaria su determinación para el empleo de estos nuevos fármacos.

#### 4 Mutación del receptor de estrógeno.

Son mutaciones poco frecuentes y generalmente inducidas en pacientes que han recibido tratamiento previo con inhibidores de aromatasas. Implican una activación transcripcional del RE independiente de estrógeno y suponen, en general, una enfermedad más agresiva<sup>19</sup>.

#### 5 Receptor de andrógeno (RA).

Este receptor se ha encontrado en la superficie de las células de CM: entre el 70-90% de las pacientes con CM RH positivos, el 60% de los tumores HER2 positivo y entre 10-35% de las pacientes con tumores triple negativos, aunque se desconoce cuál es el nivel de corte adecuado para definir la positividad. Las pacientes con tumores TN y RA positivo muestran mejor supervivencia que el resto de tumores TN sin este marcador. Algunos estudios realizados con antiandrógenos en poblaciones de pacientes con CMM muy tratadas con RA positivo han mostrado un beneficio clínico interesante. Terapias de combinación con otros fármacos anti-diana también parecen potencialmente eficaces en algunas pacientes<sup>20</sup>.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Los factores pronósticos 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 informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado. Son factores predictivos de respuesta.
- Hay factores pronósticos/predictivos dependientes de la paciente y del tumor.
- Los biomarcadores son sustancias medibles en distintas muestras que informan de un estado biológico. Deben medirse objetivamente y pueden utilizarse como indicadores de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico. Requieren una triple validación para su uso clínico: Analítica, clínica y utilidad clínica.
- Los factores pronósticos más importantes en cáncer de mama inicial son el tamaño tumoral, los ganglios axilares afectados, el estadio de la enfermedad (TNM), Ki67, paneles genómicos, etc.
- Los factores predictivos más importantes en cáncer de mama son los receptores hormonales y el HER2.
- Los factores pronósticos/predictivos en cáncer de mama diseminado son el intervalo libre de enfermedad, carga tumoral, localización de las metástasis, subtipo intrínseco, receptores hormonales, HER2, células y ADN tumorales circulantes, entre otros.
- Entre los factores predictivos emergentes en cáncer de mama diseminado se pueden mencionar las mutaciones germinales en BRCA, expresión de PDL1, mutación de PI3K, receptor de andrógeno, etc.

## ☞ Bibliografía:

- [1] Chen HL, Zhou MQ, Tian W, et al. Effect of age on breast cancer patient prognoses: A population-based study using the SEER 18 database. *PLoS One*. 2016;11(10): e0165409.
- [2] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
- [3] Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, et al. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. *BMJ*. 2015;351:h4901.
- [4] AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. Ed. Mahul B Amin. Switzerland. 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.
- [5] Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014;19(8):805-13.
- [6] Green AR, Soria D, Stephen J, et al. Nottingham Prognostic Index Plus: Validation of a clinical decision making tool in breast cancer in an independent series. *J Pathol Clin Res*. 2016;2(1):32-40.
- [7] Predict Breast Cancer. University of Cambridge; 2010 [Mayo 2019]. Disponible en: <https://breast.predict.nhs.uk/>
- [8] Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. 2017;75:284-98.
- [9] Kwa M, Makris A, Esteva FJ. Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(10):595-610.
- [10] Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):545-53.
- [11] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-71.
- [12] De Mattos-Arruda L, Caldas C. Cell-free circulating tumour DNA as a liquid biopsy in breast cancer. *Mol Oncol*. 2016;10(3):464-74.
- [13] Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019. [Epub ahead of print].
- [14] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R et al. 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(9793):771-84.
- [15] Cristofanilli M, Pierga JY, Reuben J, et al. The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer (MBC): International expert consensus paper. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;134:39-45.
- [16] Keung MYT, Wu Y, Vadgama JV. PARP inhibitors as a therapeutic agent for homologous recombination deficiency in breast cancers. *J Clin Med*. 2019;8(4). Pii: E435.
- [17] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-21.
- [18] Guerrero-Zotano A, Mayer IA, Arteaga CL. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(4):515-24.
- [19] Reinert T, Gonçalves R, Bines J. Implications of ESR1 mutations in hormone receptor-positive breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(5):24.
- [20] Kono M, Fujii T, Lim B, et al. Androgen receptor function and androgen receptor-targeted therapies in breast cancer: A review. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1266-73.

## ► Capítulo 30

# Inmunidad y cáncer de mama. Infiltración linfocitaria peritumoral (TILs).

Alicia Cazorla Jiménez, Federico Rojo Todo.

El rol fundamental del sistema inmune en la homeostasis tisular mediante la activación e inactivación de la respuesta inflamatoria es bien conocido<sup>1</sup>. La teoría de inmunoedición del cáncer define la progresión maligna en base a las características tumorales y su interacción con las células inmunes peritumorales en tres fases:

1 Eliminación.

2 Equilibrio.

3 Escape<sup>2</sup>.

La mayoría de pacientes son diagnosticados en fase de escape, pero aún en estadios avanzados de la enfermedad la respuesta inmune influye en el pronóstico del paciente.

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias que regulan la actividad inflamatoria antitumoral, interaccionando con PD1 y PDL1, mejorando el pronóstico y la supervivencia en algunos tipos tumorales<sup>3</sup>. Además varios estudios han asociado la presencia de infiltrado linfocítico peritumoral, referido en la bibliografía médica como TILs (del inglés Tumor-Infiltrating Lymphocytes) a mejor pronóstico y respuesta al tratamiento quimioterápico, revelándose de especial relevancia en cáncer de mama<sup>4,5</sup>.

## 1. Subtipos celulares de TILs en cáncer de mama.

Diferentes estudios demuestran una asociación significativa entre la presencia de determinados subtipos celulares inmunes y el comportamiento clínico en distintos tumores sólidos en humanos. En cáncer de mama, la presencia de LT CD8 citotóxicos peritumorales se ha asociado a mayor supervivencia y mejor respuesta al tratamiento<sup>6</sup>. Los LT CD4 reguladores se han asociado a mejor y peor pronóstico<sup>7,8</sup>. Del resto de los subtipos de LT CD4, las células Th1 y las células Th foliculares se asocian a mejor pronóstico clínico y respuesta al tratamiento<sup>9</sup>, mientras que las células Th2 producirían peor respuesta inmune antitumoral<sup>10</sup>.

## 2. Evaluación de los TILs en cáncer de mama.

En febrero de 2015 se publicó un documento de consenso por parte de un grupo internacional de expertos investigadores y clínicos en cáncer de mama que sirve como guía para su evaluación<sup>11</sup>. El objetivo es dar a conocer a los patólogos la importancia de los TILs en cáncer de mama, así como elaborar unas recomendaciones sobre su valoración, útiles no sólo en el ámbito de la investigación, sino también en la práctica diaria. Posteriormente se han añadido recomendaciones sobre la evaluación de los TILs en carcinoma ductal *in situ* y postneoadyuvancia<sup>12,13</sup>.

Dichas recomendaciones prácticas se encuentran resumidas en las [Tabla 30.I](#) véase pág. 244 y [Tabla 30.II](#) véase pág. 245.

1	Los TILs deben ser valorados en el compartimento estromal (% de TILs estromales). El denominador utilizado es el área que ocupan las células mononucleares inflamatorias en el estroma tumoral entre el área total estromal.
2	Los TILs deben ser evaluados dentro de los márgenes del tumor invasivo.
3	Deben excluirse de la valoración los TILs situados fuera del margen tumoral y los que rodean focos de Carcinoma <i>in situ</i> y lóbulos mamarios no tumorales.
4	Deben excluirse los TILs en zonas donde existe artefacto de corte, necrosis, hialinización estromal regresiva y lechos de biopsias previas.
5	Deben incluirse todas las células mononucleares, incluyendo linfocitos y plasmáticas, excluyendo los leucocitos polimorfonucleares.
6	La evaluación de una sección histológica de 4–5 µm con una magnificación de x200–x400 por paciente se considera actualmente suficiente.
7	Son preferibles las secciones completas del tumor sobre los cortes de biopsias diagnósticas tipo cilindro. Estas últimas pueden ser usadas para la evaluación previa a terapia neoadyuvante, aunque la metodología en estos casos no ha sido validada.
8	Se debe informar una media de los TILs dentro del área tumoral, no centrándose en los focos con mayor actividad.
9	El consenso del grupo de trabajo es que los TILs pueden proporcionar información biológica más relevante cuando se puntúa como una variable continua, ya que esto permitirá análisis estadísticos más precisos, y que posteriormente puedan ser categorizados alrededor de diferentes rangos o puntos de corte. El patólogo debe gradar los TILs con el mayor detalle posible.
10	Los TILs deben ser evaluados como un parámetro continuo. El porcentaje de TILs estromales es un parámetro semicuantitativo, por ejemplo, un 80% de TILs estromales significa que el 80% de la zona estromal muestra un denso infiltrado mononuclear. Para la evaluación de los valores porcentuales, es necesario tener en cuenta el patrón de crecimiento disgregado de los linfocitos, que no forman agregados celulares sólidos; por lo tanto, la designación de 100% de TILs estromales todavía permitiría un cierto espacio de tejido vacío entre los linfocitos individuales.
11	En la actualidad no se puede dar ninguna recomendación formal para un umbral o punto de corte de TILs clínicamente relevante. El consenso es que una metodología válida es actualmente más importante que el establecimiento de rangos para el uso clínico, que se determinará una vez que haya un método sólido. El cáncer de mama de predominio linfocítico puede usarse como un término descriptivo para tumores que contienen más linfocitos que células tumorales. Sin embargo, los umbrales varían entre 50% y 60% de linfocitos estromales.

Tabla 30.I. Recomendaciones para la evaluación de los TILs en cáncer de mama invasivo.

PIEZAS QUIRÚRGICAS POSTNEOADYUVANCIA	BIOPSIAS CARCINOMA IN SITU
- Los TILs deben ser evaluados dentro del margen del lecho residual tumoral.	- Los TILs se evaluarán en el estroma periductal y lobulillar tumoral, alcanzando una distancia de hasta dos campos de gran aumento.
- Se cuantifica el porcentaje de células mononucleares en dicho estroma de forma similar a la ya descrita.	- Se cuantifica el porcentaje de células mononucleares en dicho estroma de forma similar a la ya descrita.
- Evitar evaluar sólo las zonas con mayor densidad (hotspots).	- Se debe evitar evaluarlos en áreas de invasión o microinvación tumoral.
- Evitar áreas de necrosis, hialinización, etc más frecuentes en este tipo de piezas quirúrgicas.	- Evitar áreas de necrosis, hialinización, etc.
- No evaluar áreas de carcinoma <i>in situ</i> ni lóbulos no tumorales.	- La evaluación es aplicable tanto a carcinomas ductales <i>in situ</i> como lobulillares <i>in situ</i> .
- Consideraciones clínicas: - En el subtipo triple negativo la presencia de TILs postneoadyuvancia es un factor predictivo de recurrencia junto con el grado de regresión tumoral, dado que un mayor porcentaje de TILs se asocia a mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. - En tumores HER2 positivos, la presencia de TILs se asocia sin embargo a peor pronóstico.	- Consideraciones clínicas: - Solo un 6.5% tiene una alta densidad de TILs (mayor del 50%). - Se asocia a alto grado nuclear, comedonecrosis, alta tasa de proliferación, mayor riesgo de microinvación estromal, mayor índice de Van Nuys y es más frecuente en subtipos triple negativo y HER2 positivo. - El riesgo de recurrencia podría estar relacionado con los distintos subtipos de población linfoide.

Tabla 30.II. Consideraciones para la evaluación de los TILs en cáncer de mama invasivo post neoadyuvancia y del carcinoma *in situ*.

### 2.1. Cuestiones técnicas para la evaluación de los TILs en cáncer de mama.

- Se recomienda la valoración de los TILs con objetivos de x20 y x40 (es decir una magnificación total de x200 y x400 respectivamente añadiéndole los x10 aumentos de los oculares).
- Se considera óptimo un grosor de corte de 4-5 micras obtenido a partir de muestras tisulares fijadas en formol y embebidas en parafina.
- Los TILs pueden ser evaluados en biopsias de tipo cilindro en el contexto de terapia neoadyuvante y en secciones completas de pieza quirúrgica en el contexto de terapia adyuvante.
- Las matrices tisulares o TMAs (Tissue microarrays) no se recomiendan para la evaluación de los TILs, ya que podrían no reflejar la heterogeneidad tumoral.
- Todas las células mononucleares deben ser consideradas, incluyendo linfocitos y células plasmáticas y excluyendo leucocitos polimorfonucleares y otros granulocitos.
- No se recomienda el uso de inmunohistoquímica para la subtipificación de la población linfoide fuera del entorno de la investigación, hasta que no exista mayor evidencia clínica sobre su utilidad.
- La cuantificación automatizada no ha mostrado una metodología consistente en grandes series, aunque representa un amplio campo de estudio en el futuro.
- En la actualidad se desconoce la utilidad de la tipificación de los TILs según su perfil proteico o de RNA en comparación con las técnicas morfológicas habituales.

### 3. Consideraciones prácticas para la cuantificación de los TILs.

Una de las principales dudas del patólogo a la hora de evaluar los TILs, es en qué área realizar el conteo y cuáles son las células a cuantificar. Se define como TILs aquellos linfocitos situados dentro del lecho del carcinoma invasivo; subclasificándose en dos tipos:

#### A Los TILs estromales.

#### B Los TILs intratumorales.

Los **TILs estromales** son aquellos situados en el estroma peritumoral, es decir el estroma que queda entre los nidos tumorales; estos son los considerados en publicaciones previas como el parámetro estándar ya que se asocian a mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante y adyuvante.

Los **TILs intratumorales** son aquellos situados en el interior de los nidos neoplásicos en contacto directo célula a célula con el tumor. Aunque estos se han considerado como los verdaderos TILs, dado que reflejan el efecto antitumoral inmune, lo cierto es que no aportan datos pronósticos ni de respuesta al tratamiento distintos a los estromales. Además son más difíciles de evaluar, por lo que en la rutina diaria no se recomienda evaluarlos de forma independiente.

Las **estructuras linfoides terciarias**, son aquellos focos inflamatorios linfoides situados en la periferia tumoral rodeando a lobulillos mamarios no tumorales o a focos de carcinoma *in situ*; no han de valorarse como TILs.

El procedimiento a seguir para la correcta gradación de los TILs debe ser:

1 Delimitar el margen del carcinoma invasivo  
*Fig. 30.1A.*

2 Valorar a bajo aumento las distintas áreas estromales con respuesta inflamatoria.

3 Definir el área estromal dentro del tumor  
*Fig. 30.1B.*

4 Evaluar a gran aumento (x200-x400), la composición celular en esas áreas, evitando zonas con artefacto técnico, necrosis, inflamación polinuclear y lecho cicatricial de biopsias previas.

5 Cuantificar el porcentaje de células mononucleares (linfocitos y plasmáticas) en relación al área de estroma que ocupan. En caso de mostrar heterogeneidad con zonas de distinta densidad celular, se gradará en distintos campos y se informará un conteo medio de los mismos. El porcentaje de TILs debe informarse de forma numérica.  
*Fig. 30. 2A-D véase pág. 247*

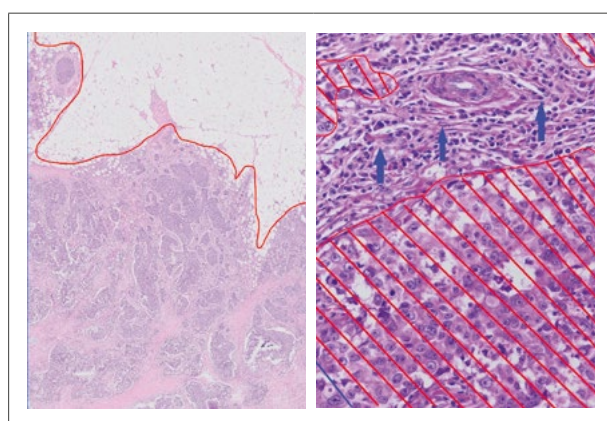


Figura 30.1A

Figura 30.1B

Figura 30.1. Delimitar el margen tumoral a bajo aumento (Figura 30.1A). Escanear a mayor aumento y separar el área del estroma tumoral donde se cuantifican los TILs (flechas azules) de los nidos tumorales (área marcada en rojo) (Figura 30.1B).



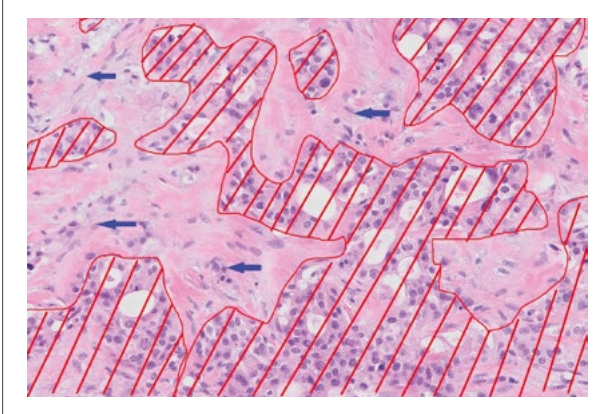


Figura 30.2A. Muy escasa presencia de TILs, menor del 1-2%.

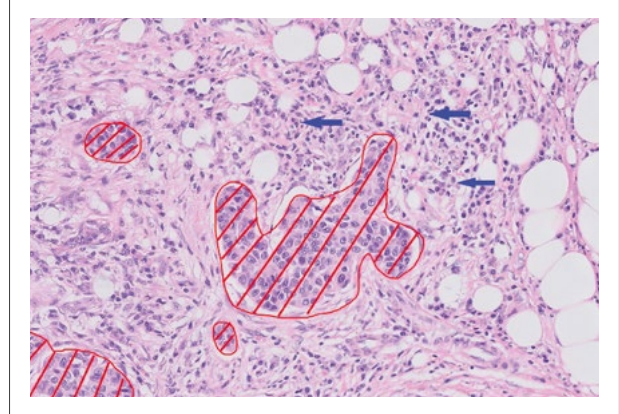


Figura 30.2B. Escasa presencia escasa de TILs, en 15%.

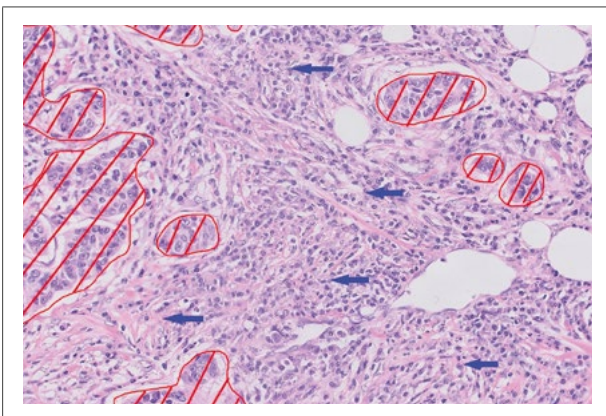


Figura 30.2C. Moderada presencia de TILs, en un 50%.

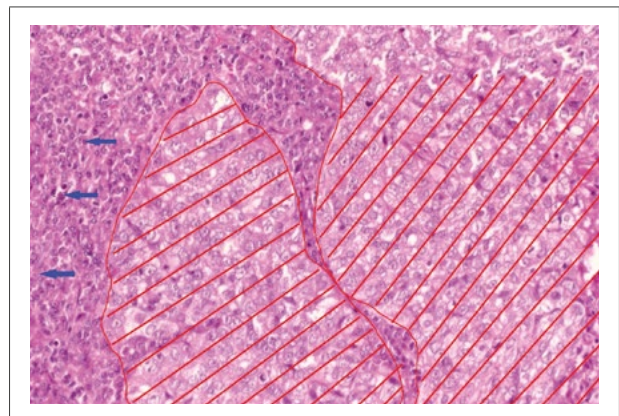


Figura 30.2D. Intensa inflamación mononuclear, TILs en más del 90%.

Figura 30.2. Evaluación de TILs en distintos casos de carcinomas invasivos (x200)

#### 4. Relevancia clínica de los TILs y validación clínica.

Los carcinomas de mama ricos y pobres en TILs parecen reflejar cada uno una biología tumoral distinta con diferente susceptibilidad a la terapia. La variabilidad en la respuesta inmune detectada dentro de un mismo tumor sugeriría que la interacción entre sistema inmune y tumor podría ir en paralelo a la heterogeneidad tumoral descrita en cáncer de mama<sup>14</sup>. A pesar de la incapacidad del sistema inmunitario para rechazar un tumor clínicamente detectable, una respuesta inmune organizada en el sitio del tumor puede indicar la generación de memoria inmunológica con el potencial de controlar eficazmente la enfermedad residual<sup>15</sup>.

En carcinoma de mama triple negativo (TN)<sup>16</sup>, los TILs son marcadores predictivos de respuesta al tratamiento adyuvante con antraciclinas mejorando el intervalo libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG); además actúan de forma proporcional, es decir a mayor cantidad de TILs mejor respuesta clínica. Respecto al subtipo HER2 positivo<sup>17</sup>, los TILs también se asocian a mejor pronóstico en pacientes tratadas con trastuzumab, lapatinib o ambos en asociación con quimioterapia incrementando el SLE. En el caso de tumores de tipo luminal la relación entre la presencia de los TILs y el pronóstico no ha sido establecida.

En tratamiento neoadyuvante, la presencia de TILs se asocia a mayor tasa de respuesta completa al mismo, de forma independiente a otros factores pronósticos como el tipo o grado tumoral y del tratamiento especialmente en los subtipos HER2 positivos y TN<sup>18,19,20</sup>.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La correcta cuantificación de los TILs en cáncer de mama es un marcador de buen pronóstico, además de factor predictivo de respuesta a terapia neoadyuvante y adyuvante especialmente en los subgrupos triple negativo y HER2 positivo.
- Es necesario el uso de una correcta metodología en su evaluación, con el fin de homogeneizar los resultados y mejorar su reproducibilidad.
- Existen ensayos clínicos en fases iniciales con fármacos que interactúan con PD1 y PDL1 con resultados prometedores en el subtipo triple negativo.
- La investigación de los subtipos celulares inmunes permitirá la detección de dianas terapéuticas específicas en el futuro.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Demaria S, Pikarsky E, Karin M, et al. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J Immunother*. 2010;33(4):335-51.
- [2] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014;27:16-25.
- [3] Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20(19):5064-74.
- [4] Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer. *Eur J Cancer*. 1992;28A(4-5):859-64.
- [5] An T, Sood U, Pietruk T, et al. In situ quantitation of inflammatory mononuclear cells in ductal infiltrating breast carcinoma. Relation to prognostic parameters. *Am J Pathol*. 1987;128(1):52-60.
- [6] Seo AN, Lee HJ, Kim EJ, et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(10):2705-13.
- [7] Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N, et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer Res*. 2009;69(5):2000-9.
- [8] West NR, Kost SE, Martin SD et al. Tumour-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):155-62.
- [9] Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2873-92.
- [10] Teschendorff AE, Gomez S, Arenas A, et al. Improved prognostic classification of breast cancer defined by antagonistic activation patterns of immune response pathway modules. *BMC Cancer*. 2010;10:604.
- [11] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-71.
- [12] Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):235-51.
- [13] Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immunooncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):16-25.
- [14] Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(4):228-41.
- [15] Almendro V, Kim HJ, Cheng Y-K, et al. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases. *Cancer Res*. 2014;74(5):1338-48.
- [16] Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):2959-66.
- [17] Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1544-50.
- [18] Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2014;25(3):611-8.
- [19] Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105-13.
- [20] Lee HJ, Seo J-Y, Ahn J-H et al. Tumor-associated lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2013;16(1):32-9.

## ► Capítulo 31

# Biopsia líquida. Células tumorales circulantes en sangre periférica.

Begoña Jiménez Rodríguez, Emilio Alba Conejo.

Las biopsias de tejido representan el gold estándar para el diagnóstico del cáncer, siendo además la herramienta principal para establecer el pronóstico de la enfermedad y su aproximación terapéutica. Durante muchos años, los modelos histopatológicos clásicos han sido la piedra angular para este fin. Sin embargo, el mejor entendimiento de la biología molecular de los tumores ha permitido la incorporación de dicho conocimiento para estratificar a los pacientes de acuerdo a las alteraciones moleculares de su tumor.

Es conocido que las células tumorales de un tumor pueden tener diferentes características morfológicas y genéticas<sup>1</sup>, pudiendo coexistir diferentes poblaciones clonales en distintas regiones del tumor, o incluso experimentar dichas poblaciones una evolución en el tiempo en respuesta a presiones del tratamiento recibido.

Por este motivo, cuando la caracterización molecular de un tumor se realiza en base a una biopsia tumoral única, se obtiene una fotografía estática de dicho tumor, lo cual no parece enteramente apropiado dado que una única muestra podría subestimar la complejidad del paisaje genómico del mismo.

Este problema podría solventarse parcialmente realizando múltiples biopsias del tumor primario y sus metástasis en diferentes momentos de la historia natural de la enfermedad, sin embargo, dicha actitud podría asociarse con riesgos inherentes a la toma de biopsias seriadas y, más aún, tendría un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes.

Con el objetivo de superar dichas limitaciones, la biopsia líquida se presenta como un test fácil de obtener, mínimamente invasivo y capaz de ser fácilmente repetido permitiendo monitorizar la dinámica del tumor, detectar resistencias a los tratamientos y recurrencias tempranas de la enfermedad, así como predecir respuesta a las terapias y proporcionar información pronóstica.

El término biopsia líquida engloba el aislamiento y análisis de material derivado de la célula tumoral (ej. ADN, ARN, células íntegras) que se encuentra en la sangre o en otros fluidos corporales (ej. orina, LCR)<sup>2,3</sup>.

En este capítulo se revisaran los datos publicados acerca de las aplicaciones clínicas de la biopsia líquida en el manejo de pacientes con cáncer de mama, centrándonos en el papel de las Células Tumorales Circulantes (CTCs) y el ADN tumoral circulante (ctDNA) dado que han sido los métodos de biopsia líquida más ampliamente estudiados.

### 1. Células tumorales circulantes.

Los tumores primarios y sus metástasis liberan células al torrente circulatorio, siendo éstas conocidas como células tumorales circulantes (en adelante CTCs). La vida media de las CTCs es corta (1-2.4 horas)<sup>4</sup>. No es bien conocido el mecanismo de liberación de las mismas, así mismo, no se ha aclarado aún si dicho mecanismo responde a un proceso aleatorio o es un mecanismo predeterminado que responde a un programa biológico específico del tumor. Clásicamente, las CTCs se han detectado mediante el uso de marcadores epiteliales como el EPCAM o citoqueratinas que no son expresadas por las células sanguíneas mesenquimales que las rodean. Sin embargo, las células tumorales epiteliales pueden sufrir una transformación mesenquimal lo cual conlleva a una reducción en la expresión de marcadores epiteliales, dificultando la detección de las mismas por los mecanismos clásicos y confiriendo a dichas células la capacidad de migración, invasión y resistencia<sup>5</sup>.

El proceso de detección de las CTCs generalmente comienza con un primer paso de enriquecimiento de la muestra, lo cual incrementa la concentración de dichas CTCs y posibilita una más fácil detección de las mismas. Posteriormente, la detección de las CTCs se basa fundamentalmente en su diferenciación con respecto al resto de células circulantes en base a

propiedades biológicas (ej. expresión de marcadores) o físicas (ej. tamaño, densidad, cargas eléctricas, etc.) utilizando análisis funcionales, moleculares o inmunológicos<sup>5</sup>.

El perfil molecular de los tumores para la selección de tratamientos dirigidos es una práctica esencial en oncología. La biopsia líquida tiene el potencial de poder establecer el perfil molecular de un tumor con una simple extracción de sangre.

Las CTCs ofrecen la posibilidad de poder analizar dianas terapéuticas a diferentes niveles (a nivel de proteínas, ARN y ADN).

En el caso del cáncer de mama, diferentes estudios han analizado la expresión del receptor de estrógeno (RE) y de la proteína HER2 en CTCs y sus implicaciones terapéuticas. Paoletti et al. desarrollaron un índice CTC-terapia endocrina (CTC-ETI) el cual podría predecir resistencia a terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama metastásico con positividad para receptores hormonales<sup>6</sup>.

Así mismo, la variabilidad en el estatus de HER2 en CTCs comparativamente con el tumor primario, ha dado lugar a la puesta en marcha de diferentes ensayos clínicos con el objetivo de investigar si las pacientes con positividad de HER2 en CTCs podrían beneficiarse de terapia anti-HER2<sup>7,8</sup>.

El conteo de CTCs tiene además un potencial valor en la monitorización de la respuesta a los tratamientos. Bidard et al.<sup>9</sup> realizaron una validación clínica de las CTCs en pacientes con cáncer de mama metastásico. En el estudio se recogieron los datos individuales de más de 1.900 pacientes que participaron en 20 ensayos clínicos diferentes. Las pacientes con un conteo de CTCs de 5 o más por cada 7.5 ml presentaron una peor supervivencia, tanto libre de progresión como global, que las pacientes con menos de 5 CTCs por 7.5 ml. Así mismo, el cambio en el conteo de CTCs tras 3-5 semanas y tras 6-8 semanas de tratamiento se asoció fuertemente con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de las pacientes. Los autores concluyeron que cambios en el conteo de CTCs pueden contribuir a evaluación temprana de la respuesta al tratamiento.

Del mismo modo, se ha estudiado el papel de las CTCs en la **detección de mecanismo de resistencia al tratamiento**. En el caso del cáncer de mama HER2 positivo, la resistencia a tratamiento anti-HER2 se ha asociado con la activación de la vía de señalización de la fosfatidil inositol-3-quinasa (PI3K). Varios estudios han demostrado la existencia de mutaciones del gen PIK3CA en CTCs<sup>10</sup>, lo cual da lugar a la hipótesis de que el análisis de las CTCs podría detectar resistencias tempranas a la terapia anti-HER2, no obstante, es necesario el desarrollo de estudios en este sentido para aclarar su papel.

Por otra parte, diferentes ensayos actualmente activos están analizando el papel de las CTCs para **guiar las decisiones terapéuticas** en pacientes con cáncer de mama metastásico **Tabla 31.1** véase pág. 251. Los resultados de dichos estudios están aún pendientes.

## 2. AND tumoral circulante.

En la década de los 40, la detección del ADN libre circulante (cfDNA) en humanos, supuso el primer paso hacia la llamada biopsia líquida y, más allá de esto, la posterior capacidad de detectar aberraciones moleculares específicas de cada tumor en el cfDNA, permitió la caracterización de una fracción de DNA circulante que es tumor-específica y es denominada ADN tumoral circulante (en adelante ctDNA). El ADN tumoral circulante puede ser liberado al torrente circulatorio por el tumor primario, sus metástasis y por las propias CTCs, siendo la mayoría liberado por células tumorales necróticas o apoptóticas (Fig. 31.1). Las moléculas de ctDNA son rápidamente eliminadas de la circulación, con una vida media de menos de una hora. Es bien conocido que las células normales liberan ADN al plasma (cfDNA), en una cuantía media de 10 a 15 ng por mililitro, que se puede ver incrementada en situaciones de estrés (inflamación, cirugía, daño tisular o incluso con el ejercicio). Dicho cfDNA diluye el ctDNA presente en pacientes con cáncer. La fracción de ctDNA en pacientes con cáncer es muy variable, de entre 0.1% hasta más del 90% en algunos casos<sup>11</sup>.

Nombre del estudio	Tipo de estudio	Objetivo primario	Población del estudio	Brazos de tratamiento
STIC CTC METABREAST	Fase III aleatorizado	Supervivencia libre de progresión.	Pacientes con cáncer de mama metastásico, RH+, candidatas a hormonoterapia o quimioterapia y SIN tratamiento previo para la enfermedad metastásica.	Brazo de CTC $\geq 5$ CTC/7.5ml: quimioterapia  Brazo de CTC $< 5$ CTC/7.5ml : hormonoterapia
DETECT III	Fase III aleatorizado	Eficacia clínica del tratamiento medida mediante el ratio de aclaramiento de CTCs.	Pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2-, con CTCs HER2+ detectables.	Brazo 1: Quimioterapia.  Brazo 2: Quimioterapia + lapatinib.
DETECT IV	Fase II abierto	Eficacia clínica del tratamiento medida mediante supervivencia libre de progresión.	Pacientes con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas, RH+, HER2-, con CTCs HER2- detectables.	Brazo único: Everolimus + hormonoterapia.
CTC TRIAL	Fase II aleatorizado	Ratio de detección de CTCs a las 18 semanas de la aleatorización.	Pacientes con cáncer de mama en estadio precoz que han completado tratamiento neoadyuvante.	Brazo 1: Trastuzumab  Brazo 2: Observación

Tabla 31.1. Ensayos clínicos de evaluación del papel de las CTCs para guiar decisiones terapéuticas.

El proceso de aislamiento y análisis del ctDNA precisa de métodos altamente sensibles y específicos que sean capaces de detectar pequeñas cantidades de ctDNA en el “mar” del cfDNA. Los métodos de detección del ctDNA se pueden dividir principalmente en dos aproximaciones, una dirigida a detectar mutaciones puntuales en genes predefinidos (“**targeted approach**” o “**aproximación dirigida**”) y la otra enfocada a un análisis masivo del genoma con el fin de detectar varias alteraciones genómicas conocidas a la vez así como detectar posibles nuevas mutaciones o alteraciones genómicas (“**untargeted approach**” o “**aproximación no dirigida**”).

En general, las aproximaciones basadas en detección dirigida presentan mayor sensibilidad, no obstante, recientemente se han mejorado las técnicas de secuenciación masiva, lo cual ha incrementado de forma significativa los límites de detección del ctDNA<sup>12</sup>.

El ctDNA ha demostrado ser útil en cuanto a la identificación de alteraciones moleculares que pueden afectar a la eficacia de terapias diana.

En la actualidad, el análisis del ctDNA ha obtenido la aprobación de la FDA para guiar decisiones terapéuticas en pacientes con tumores avanzados y candidatos a terapias diana (ej. mutaciones EGFR para gefitinib o reordenamientos de ALK para crizotinib en CPNM; mutaciones de BRAF para vemurafenib en melanoma o mutaciones de KRAS para cetuximab en cáncer colorectal). Sin embargo, en el caso del cáncer de mama, el análisis del ctDNA ha sido más ampliamente estudiado como herramienta de **monitoreo de la respuesta al tratamiento**.

En el año 2013, Dawson et al.<sup>13</sup> publicaron un estudio en el que compararon las evaluaciones radiológicas del tumor con el análisis del ctDNA, CA 15.3 y las CTCs en 30 pacientes con cáncer de mama metastásico en curso de tratamiento sistémico. Cuantificaron el ctDNA en muestras de plasma seriadas. Se detectó ctDNA en el 87% de las pacientes. El ctDNA mostró muy buena correlación con el volumen tumoral objetivado en las evaluaciones radiológicas, siendo éste más informativo que el CA15.3 y las CTCs. En este mismo sentido y más recientemente, se han publicado los datos de un estudio translacional con pacientes del ensayo clínico BEECH<sup>14</sup>, ensayo fase I/II en el que se aleatorizaban las pacientes a recibir paclitaxel más placebo versus paclitaxel más capivasertib (inhibidor de AKT). Se analizaron de forma inicial las muestras de plasma de 34 pacientes, se objetivó que la caída del ctDNA era evidente a los 8 días de iniciado el tratamiento. Las pacientes en las que se observaba una supresión del ctDNA detectable mostraron mejor supervivencia libre de progresión que aquellas que mantenían niveles detectables. Igualmente resultados fueron obtenidos en una cohorte de validación independiente que incluyó 42 pacientes.

Así mismo, el análisis del ctDNA ha demostrado proporcionar información en cuanto al **desarrollo de resistencia a tratamientos**. Murtaza et al.<sup>15</sup> monitorizaron la evolución del ctDNA en pacientes con cáncer de mama metastásico en curso de tratamiento y demostraron que los niveles de ctDNA se incrementaban en el momento en que aparecía resistencia a la terapia. Identificaron una mutación activadora del gen PIK3CA tras tratamiento con paclitaxel, una mutación truncante en la subunidad 1 del complejo coactivador del receptor de estrógeno (MED1) tras tratamiento con tamoxifeno y trastuzumab y tras tratamiento consecutivo con lapatinib. Se objetivó una mutación en el ligando del receptor tirosín quinasa AXL. Estos interesantes resultados proporcionan una prueba de concepto del potencial papel del ctDNA para detectar precozmente el desarrollo de resistencias a los tratamientos, pero precisa ser validado.

De forma muy interesante, el ctDNA ha mostrado ser valioso en la **valoración de enfermedad mínima residual (MRD)** tras el tratamiento de cáncer de mama en estadio precoz.

García-Murillas et al.<sup>16</sup> estudiaron el estatus mutacional del tumor primario de 55 pacientes candidatas a tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía del tumor.

Las mutaciones identificadas en dicho tumor fueron analizadas en el ctDNA mediante PCR digital en diferentes momentos del tratamiento (previo al inicio de tratamiento, 2-4 semanas tras cirugía y posteriormente cada 6 meses). La detección de ctDNA tras cirugía resultó ser un factor predictivo de recaída temprana de la enfermedad, en comparación con aquellas pacientes en las que el ctDNA fue indetectable tras cirugía.

Estudios más recientes han analizado el papel del ctDNA como **predictor de respuesta a tratamientos**. Sesenta y nueve pacientes participantes en el ensayo clínico NeoALTTO<sup>17</sup> (en el que se comparaba lapatinib + paclitaxel versus trastuzumab + paclitaxel versus lapatinib + trastuzumab + paclitaxel como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo) presentaban mutaciones en la biopsia del tumor primario en los genes PIK3CA y TP53. En dichas pacientes se analizó el ctDNA previo al inicio de tratamiento, a las 2 semanas de inicio del mismo y justo antes de la cirugía. Las pacientes con ctDNA indetectable previo al inicio del tratamiento fueron las que obtuvieron mejores tasas de respuesta patológica completa (pRC). Por contra, las pacientes con ctDNA persistentemente detectable de forma basal y tras 2 semanas de tratamiento presentaron las peores tasas de pRC.

A pesar de sus numerosas aplicaciones clínicas, el **“Santo Grial”** de la biopsia líquida es su potencial aplicación como **método de detección precoz del cáncer** con una simple extracción de sangre en población asintomática. Sin embargo, a día de hoy no existe una tecnología lo suficientemente robusta como para alcanzar dicho papel, fundamentalmente porque dicha aproximación requeriría de métodos de detección de ctDNA altamente sensible como para detectar pequeñas cantidades del mismo en estadios muy precoces de la enfermedad, siendo necesario por otra parte que dichos métodos fueran altamente específicos para minimizar al máximo los falsos positivos.

Otros retos adicionales a tener en cuenta son el hecho de que muchos tipos tumorales comparten iguales mutaciones, que algunas lesiones benignas presentan las mismas mutaciones que algunos tipos de cáncer y que además en el cfDNA se pueden detectar mutaciones que provienen de poblaciones clonales aberrantes originadas en la médula ósea mediante un proceso que se denomina hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP).

Por todo lo anteriormente mencionado, se están estudiando métodos que combinan el análisis mutacional del cfDNA con otros marcadores circulantes en el torrente circulatorio.

Cohen et al.<sup>18</sup> han desarrollado un método de cribado denominado CancerSEEK en el que integran la detección de mutaciones en cfDNA y marcadores proteicos circulantes. Estudiaron 1.005 pacientes con tumores no metastásicos (ovario, hígado, estómago, páncreas, esófago, colorectal, pulmón y mama) y clínicamente detectables. La mediana de sensibilidad del test fue del 70%, con un rango de entre 98% para cáncer de ovario y 33% en el caso de cáncer de mama. La especificidad global del test fue superior al 99% con únicamente 7 resultados positivos de 812 controles sanos. A pesar de que estos resultados son prometedores, son necesarios estudios en poblaciones de cribado de cáncer más representativas.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La biopsia líquida se presenta como un método rápido, mínimamente invasivo y fácilmente repetible que aporta grandes ventajas para el manejo de pacientes con cáncer.
- El análisis de CTCs y ctDNA son en la actualidad la piedra angular de la biopsia líquida.
- En el cáncer de mama se ha estudiado fundamentalmente el papel de la biopsia líquida en la monitorización de respuesta a tratamientos, detección de enfermedad mínima residual tras terapia inicial, predicción de respuesta a terapias y detección temprana de desarrollo de resistencias.
- El papel de la biopsia líquida en la detección precoz del cáncer conlleva grandes retos en cuanto a especificidad y sensibilidad de las técnicas utilizadas.
- La introducción del análisis de las CTCs en el manejo clínico de las pacientes se ha visto enlentecido por la búsqueda de nuevas técnicas que permitan una mejor detección y caracterización de las mismas.
- El análisis del ctDNA ha experimentado un importante auge en los últimos años y se ha mostrado como una herramienta valiosa para la caracterización molecular de los tumores, captación de la heterogeneidad tumoral y monitorización de la enfermedad.
- Son necesarios estudios aleatorizados de intervención para validar la utilidad de la biopsia líquida como herramienta para guiar decisiones terapéuticas y evaluar los pros y contras de dichas tecnologías para cada una de las utilidades clínicas indicadas.

## Bibliografía:

- [1] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366(10):883-92.
- [2] Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer Discov* 2014;4(6):650-61.
- [3] Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(9):531-48.
- [4] Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, et al. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clin Cancer Res* 2004;10: 8152-62.
- [5] Alix-Panabières C, Pantel K. Challenges in circulating tumor cell research. *Nat Rev Cancer* 2014;14(9):623-31.
- [6] Paoletti C, Muñoz MC, Thomas DG, et al. Development of circulating tumor cell-endocrine therapy index in patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(11):2487-98.
- [7] Fehm T, Müller V, Aktas B, et al. Her2 status of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer.: a prospective, multicenter trial. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(2):403-12.
- [8] Riethdorf S, Müller V, Zhang L, et al. Detection and HER2 expression of circulating tumor cells: prospective monitoring in breast cancer patients treated in the neoadjuvant GeparQuattro trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(9):2634-45.
- [9] Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):406-14.
- [10] Schneck H, Blassi C, Meier-Stiegen F, et al. Analysing the mutational status of PIK3CA in circulating tumor cells from metastatic breast cancer patients. *Mol Oncol* 2013;7(5):976-86.
- [11] Diehl F, Schmidt K, Choti MA et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008;14(9):985-90.
- [12] Newman AM, Bratman SV, To J et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med* 2014;20(5):548-54.
- [13] Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1199-209.
- [14] Hrebien S, Citi V, Garcia-Murillas I, et al. Early ctDNA dynamics as a surrogate for progression-free survival in advanced breast cancer in the BEECH trial. *Ann Oncol*. 2019. pii: mdz085. doi:10.1093/annonc/mdz085. [Epub ahead of print].
- [15] Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 2013;497(7447):108-12.
- [16] Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7(302):302ra133.
- [17] Rothe F, Silva MJ, Venet D, et al. Circulating tumor DNA in HER2-amplified breast cancer: A translational research substudy of the NeoALTTO Phase III Trial. *Clin Cancer Res* 2019;25(12):3581-8.
- [18] Cohen JD, Li L, Wang Y, et al Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359(6378):926-30.



## ► Capítulo 32

# Clasificación molecular y genómica del cáncer de mama.

Teresa Checa Ruíz, Gemma Ferrandis Salvador,  
Josep Isern Verdum.

En los últimos años, los avances de la biología molecular y la secuenciación del genoma han permitido dilucidar las posibles alteraciones genéticas asociadas a diferentes enfermedades. También han proporcionado conocimientos sobre la heterogeneidad del cáncer o, incluso, dentro de una misma patología tumoral, diferenciar subgrupos de características biológicas, clínicas y pronósticas totalmente diferentes.

En la era del BIG DATA, gracias al desarrollo de tecnologías de alto rendimiento que han hecho posible analizar infinidad de datos de forma simultánea, y el desarrollo de las llamadas ciencias “ómicas” (proteómica, metabolómica, transcriptómica, epigenómica...), hemos asistido a un cambio en la forma de entender y clasificar una enfermedad tan heterogénea y compleja como el cáncer de mama. Estos avances pueden ayudar a enfocar el tratamiento del cáncer de mama con más precisión y también a plantear ensayos clínicos con nuevos fármacos dirigidos a “contrarrestar” anomalías moleculares concretas.

La dificultad de llevar estos avances a la práctica clínica habitual, ha requerido aproximaciones subrogadas a esta nueva información. Así, tras definir los subtipos intrínsecos por el Dr. Charles M. Perou en el año 2000<sup>1</sup>, se ha establecido una clasificación subrogada basada en los hallazgos de la inmunohistoquímica y la hibridación *in situ*.

La decisión del tratamiento adyuvante en el contexto del cáncer de mama inicial, se basa en factores pronósticos del riesgo de recidiva y factores predictivos de respuesta al tratamiento. Se debe valorar, asimismo, los riesgos de toxicidad y beneficio del tratamiento así como los factores dependientes de las pacientes y sus preferencias. El Dr. Charles M. Perou en el año 2000 publicó en la revista Nature el artículo que ha sido clave para la nueva clasificación del cáncer de mama<sup>1</sup>. Mediante un estudio no supervisado con microarrays definió 5 subtipos de cáncer de mama:

A Luminal A.

B Luminal B.

C Basal like.

D HER2 positivo.

E Normal like<sup>1</sup>.

Esta clasificación, a posteriori, ha sido estudiada ampliamente, evidenciando que cada tipo molecular tiene una evolución clínica diferente y precisa, un enfoque terapéutico adecuado, desde el luminal A, de mejor pronóstico, hasta el basal (identificado como “triple negativo”), más agresivo y con elevadas tasas de recurrencia.

Se conoce que la presencia o ausencia de receptores de la célula de cáncer de mama está condicionada por las mutaciones o sobreexpresiones genéticas<sup>2</sup>.

La clasificación molecular por subtipos intrínsecos presenta las limitaciones de la dificultad en su metodología. Así, en la clínica, nos basamos en el estado de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, amplificación o sobreexpresión de HER2 y el marcador de proliferación Ki 67, aunque este último presenta el inconveniente de la dificultad de su estandarización y todavía no se ha establecido el “cutpoint” óptimo<sup>3</sup>, aunque se acepta un límite de corte del 20%, tal y como se definió en el Consenso de St. Gallen de 2015<sup>4</sup>.

Paralelamente al estudio del Dr. Charles M. Perou y cols., se desarrollaron perfiles genéticos supervisados (estudiando genes conocidos que están implicados en el pronóstico del cáncer de mama), que indican el perfil de riesgo. Disponemos de varias plataformas genéticas que nos orientan en el pronóstico y pueden ayudar a tomar decisiones en cuanto a la indicación de quimioterapia en tumores con receptores hormonales positivos.

- **Tipo normal like:**

Los tumores incluidos en este grupo sobreexpresan 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.

- **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 del ducto mamario. Engloba el grupo de tumores que expresan receptores de estrógeno (RE). Dentro de este grupo se han definido subtipos con pronóstico y evolución diferente.

- **Subtipo luminal A:**

RE (+), RP (+), HER2 (-), Ki 67 bajo. Constituye un 50-60% de los tumores luminales. Se caracteriza por su mejor pronóstico con menor incidencia de recaídas, siendo la ósea la más frecuente y presentando menor tasa de recaídas viscerales y en sistema nervioso central (SNC). Asimismo presentan mayor supervivencia en caso de recaída, alta tasa de respuesta a la hormonoterapia y escaso o nulo beneficio de la quimioterapia. En este sentido, en las guías clínicas NCCN y ESMO viene siendo recomendada la utilización de plataformas genéticas, si están disponibles, para precisar el riesgo y ayudar a la decisión de tratamiento quimioterápico adyuvante. En la reunión de consenso de St. Gallen 2015<sup>4</sup>, se estratificó el riesgo de acuerdo a estas plataformas, siempre que estén disponibles para su utilización.

- **Subtipo luminal B:**

RE (+), RP (+/-), HER2 (+/-), Ki67 alto. Constituye un 10-20% de los tumores luminales. Presenta una expresión moderada baja de receptores estrogénicos y mayor expresión de genes de proliferación y ciclo celular. Representa el grupo de tumores luminales de mal pronóstico. Aunque la recidiva ósea sea frecuente, presentan mayor tasa de recidivas viscerales y la supervivencia desde el diagnóstico de la recidiva es inferior. Se benefician de la quimioterapia y la hormonoterapia.

- **Triple negativo:**

RE (-), RP (-), HER2 (-). Se caracteriza por su negatividad a los receptores hormonales de estrógenos y progesterona y la ausencia de amplificación de HER2. Constituye un 10-15% de los cánceres de mama.

El tipo basal-like es habitualmente considerado como un fenotipo **“triple negativo”**, se asocia con la expresión de genes característicos de las células mioepiteliales basales del acino mamario. Por inmunohistoquímica (IHQ) presenta expresión de las citoqueratinas 5/6. Se asocia con la expresión de BRCA 1 y de EGFR, con una alta tasa de proliferación y mal pronóstico clínico<sup>5,6</sup>.

Según los Highlights de Sant Gallen 2019<sup>7</sup>, se ha demostrado que altos niveles de TILs (linfocitos que infiltran el tumor) se asocia a mayor porcentaje de respuesta a quimioterapia neoadyuvante, y también mejoría del pronóstico. Siendo predictores de respuesta a la combinación de quimioterapia e inmunoterapia en situación metastásica.

A este heterogéneo grupo pertenecen los tumores con características tan diferentes como el carcinoma medular y el carcinoma metaplásico. Aunque no existe una definición IHQ clara, se debe diferenciar que todos los subtipos triple negativo, no expresan marcadores basales y no pertenecen al grupo de subtipo basal intrínseco.

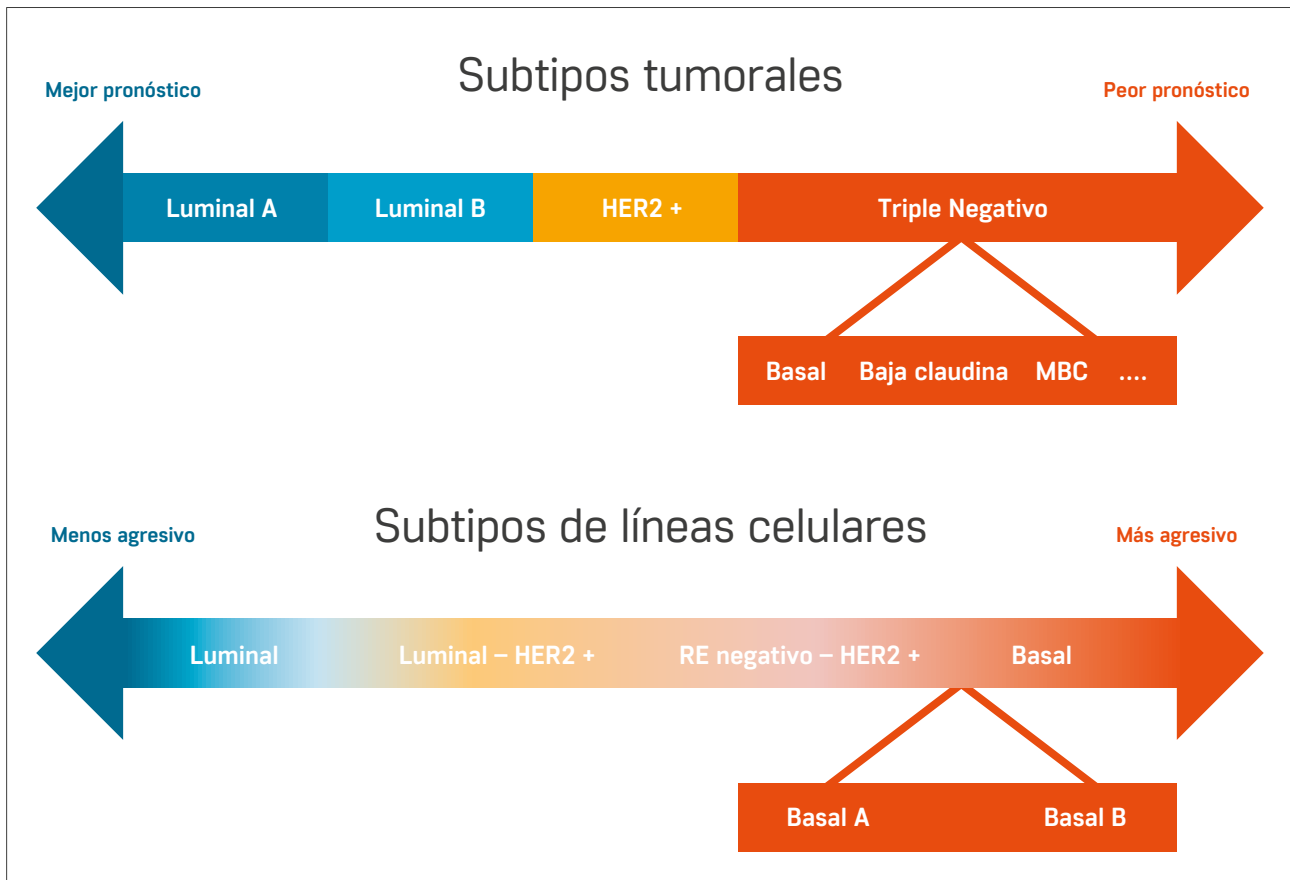


Figura 32.1. Evolución clínica según los diferentes patrones de expresión génica. Modificado de Dai X et al<sup>6</sup>.

Se han propuesto diferentes subclasificaciones<sup>8,9</sup>, que permiten diferenciar cuatro subtipos<sup>10</sup> dentro del cáncer de mama triple negativo, como son:

- **Subtipo Basal – Like:** Las vías biológicas responsables del ciclo celular y la respuesta al daño del DNA están sobreactivadas, provocando proliferación celular acelerada. Cada vez hay más evidencia de la respuesta de este subtipo a tratamientos que incluyen sales de platino, estando en estudio terapias dirigidas (inhibidores de la PARP<sup>11</sup>).
- **Subtipo mesenquimal:** También llamado “**claudin low**”. Presentan alteraciones de los genes implicados en la motilidad celular, interacción extracelular con la matriz, transición epitelial-mesenquimal y la respuesta a factores de crecimiento. Más de la mitad suelen corresponder al subtipo histopatológico de carcinoma metaplásico<sup>12</sup>. Presentan activación de la vía de PI3K/AKT, por lo que se han propuesto que podrían ser sensibles a los inhibidores de mTOR<sup>8</sup>.
- **Subtipo inmuno-enriquecido:** Se caracterizan por la activación de genes relacionados con los procesos inmunes. Están activadas las vías de señalización de las células T, células B, las natural killer y las células dendríticas. También la señalización responsable de la presentación de antígenos, señalización de citoquinas y la transducción de señal inmune. Se ha de considerar este subtipo histológico en la infiltración linfocitaria del estroma o el carcinoma medular. Este subtipo, suele tener mejor pronóstico que los demás triples negativos.
- **Subtipo luminal RA (Androgen Receptor):** Es el que presenta características más diferenciales. Presenta alteración de las vías de regulación hormonal y presentan vías de estrógenos/andrógenos diferentes a otros subtipos. Se están ensayando terapias de bloqueo androgénico, con bicalutamida<sup>13</sup> o enzalutamida<sup>14</sup>.

La quimioterapia es el único tratamiento disponible actualmente para estos tumores **“triple negativo”** que presentan sensibilidad a esquemas con antraciclinas y taxanos, además de las sales de platino en el subgrupo de pacientes con mutaciones de BRCA. Presentan lo que se denomina **“paradoja del triple negativo”** pues, aunque presentan una mayor sensibilidad al tratamiento quimioterápico, la respuesta suele ser corta<sup>15</sup>. Este subtipo presenta un reto para el estudio de nuevos fármacos.

- **Tipo HER2 (+):**

RE (-), RP (-), 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 con los anticuerpos monoclonales trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Perjeta®), así como pequeñas moléculas como lapatinib (Tykerb®) y T-DM1 (Kadcyla®), conjugado de anticuerpo y fármaco (trastuzumab-emtansina). Tienen una alta tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia que incluyan antraciclinas y/o taxanos<sup>15</sup>.

Esta distinción entre los patrones de expresión génica de los cánceres de mama, permite distinguir subclases tumorales con evoluciones clínicas diferentes. Los mejores pronósticos están reservados para los grupos luminal A y B y los menos favorables para los grupos HER2 positivo y basal, siendo los luminales A los de mejor pronóstico y los basales los de evolución más agresiva.

En los Consensos de St. Gallen 2011 y 2013 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, a través de la clasificación subrogada.

Así mismo, hay que tener en cuenta subtipos tumorales, como por ejemplo el tumor mucinoso, tubular, etc., que pueden tener características histológicas de agresividad, con pronóstico favorable.

En el Consenso de St. Gallen 2015<sup>4</sup> se perfiló la clasificación de los tumores de mama distinguiendo el subtipo triple negativo, el subtipo HER2 positivo (con receptor hormonal positivo o bien receptor hormonal negativo). En los tumores receptor hormonal positivo (luminales), se diferenció entre alta expresión del receptor con baja proliferación (luminal A), grado intermedio y baja expresión del receptor con alta proliferación (luminal B).

En el anexo II de este manual se especifican las conclusiones del 16th St Gallen International Breast Cancer Conference del 2019.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Para la clasificación molecular por subtipos intrínsecos presenta las limitaciones de la dificultad en su metodología y coste.
- En la práctica clínica empleamos habitualmente la “clasificación subrogada” por IHQ, basada en el estado de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, amplificación o sobreexpresión de HER2 y el marcador de proliferación Ki 67, aunque este último presenta el inconveniente de la dificultad de su estandarización y todavía no se ha establecido el “cutpoint” óptimo, aunque se acepta un límite de corte del 20%, tal y como se definió en el Consenso de St. Gallen de 2015<sup>4</sup>.
- La distinción entre los patrones de expresión génica de los cánceres de mama permite distinguir subclases tumorales con evoluciones clínicas diferentes.
- Los mejores pronósticos están reservados para los grupos luminal A y B y los menos favorables para los grupos HER2 positivo y basal, siendo los luminales A los de mejor pronóstico y los basales los de evolución más agresiva.

### ☒ Bibliografía:

- [1] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
- [2] Kondov B, Milenkovic Z, Kondov G, et al. Presentation of molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Maced J Med Sci* 2018;6(6):961-7.
- [3] Denkert C, Loibl S, Müller BM, et al. Ki 67 levels as predictive and prognosis parameter in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2786-93.
- [4] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--Improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-46.
- [5] Hergueta-Redondo M, Palacios J, Cano A et al. “New” molecular taxonomy in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(12):777-85.
- [6] Foulkes W, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-48.
- [7] Morigi C. Highlights of the 16th St Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 20-23 March 2019: personalised treatments for patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience* 2019;13:924.
- [8] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750-67.
- [9] Jézéquel P, Loussouam D, Guérib-Charbonnel C, et al. Gene- expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Res* 2015;17:43.
- [10] Ahn SG, Kim SJ, Kim C, et al. Molecular classification of triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer* 2016;19(3):223-30.
- [11] Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, et al. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(3): 211.
- [12] Weigelt B, Ng CK, Shen R, et al. Metaplastic breast carcinomas display genomic and transcriptomic heterogeneity [corrected]. *Mod Pathol* 2015;28(3):340-51.
- [13] Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5505-12.
- [14] Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2015;33(15 Suppl):S1003.
- [15] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8): 2329-34.
- [16] Dai X, Cheng H, Bai Z, et al. Breast Cancer Cell Line Classification and its Relevance with Breast Tumor Subtyping. *J Cancer* 2017;8(16):3131-41.

## ► Capítulo 33

# Implicaciones pronósticas y terapéuticas de la clasificación molecular del cáncer de mama.

Tomás Pascual Martínez, José Palacios Calvo

### 1. Aspectos genéticos del cáncer.

El cáncer aparece como consecuencia de una serie de alteraciones somáticas que culminan en una proliferación celular desmedida. Casi todas las alteraciones comprenden, de hecho, cambios de la secuencia del ácido nucleico, es decir, mutaciones. Son el resultado de errores aleatorios de replicación, exposición a carcinógenos o deficiencias de los procesos de reparación del ADN<sup>1,2</sup>. Existen además modificaciones epigenéticas que ocasionan un cambio o modulación en la expresión de un gran número de genes, que se transmite por herencia a las células hijas y que no implican un cambio en la secuencia del ADN.

Casi todos los cánceres nacen de una sola célula y dicho origen clonal es un signo determinante que permite diferenciar entre las neoplasias y las hiperplasias. Se necesitan invariablemente innumerables fenómenos de mutación, que se acumulan para que un fenotipo normal evolucione y se convierta en otro canceroso. Cabría concebir tal fenómeno como la microevolución darwiniana, en la que cada fase sucesiva, las células mutadas adquieren alguna ventaja proliferativa que culmina en una representación mayor en comparación con sus vecinas<sup>3</sup>. Uno de los ejemplos mejor estudiado es el cáncer de colon, en el que los análisis de ADN de los tejidos que evolucionaron desde el epitelio normal para pasar por la fase de adenoma y llegar a la de carcinoma, permitieron identificar algunos genes mutados en la sucesión de estos hechos<sup>4</sup> **Fig. 33.1**.

Se conocen dos grandes clases de genes vinculados con el cáncer (genes drivers). La primera incluye aquellos que de manera directa alteran de forma positiva (oncogenes) o negativa (genes supresores de tumores) el crecimiento y proliferación de las células. Estos genes actúan en la proliferación tumoral gracias a su capacidad de controlar la división celular (nacimiento) o la muerte de las células (apoptosis). La segunda clase de genes del cáncer no afecta directamente a la proliferación celular sino más bien a la capacidad de las células de conservar la integridad del genoma (genes reparadores). Al haber una deficiencia de los genes mencionados, las células muestran una cifra mayor de mutaciones en todos sus genes, incluidos los genes supresores de tumores y los oncogenes<sup>5</sup>.

La función normal de los genes supresores de tumores es frenar la proliferación celular, función de control que se pierde en el cáncer. Debido a la naturaleza diploide de las células humanas, es necesario que queden inactivados ambos alelos para que se pierda completamente la función de un gen supresor<sup>6</sup>. Los dos grandes tipos de lesiones somáticas observadas en los genes supresores son las deleciones y las mutaciones puntuales, que suelen ocasionar productos proteicos trucados o proteínas no funcionantes. Otro mecanismo de inactivación de genes supresores es el silenciamiento genético, que ocurre por ejemplo en la hipermetilación del promotor, ejemplo de cambio epigenético<sup>7</sup>.

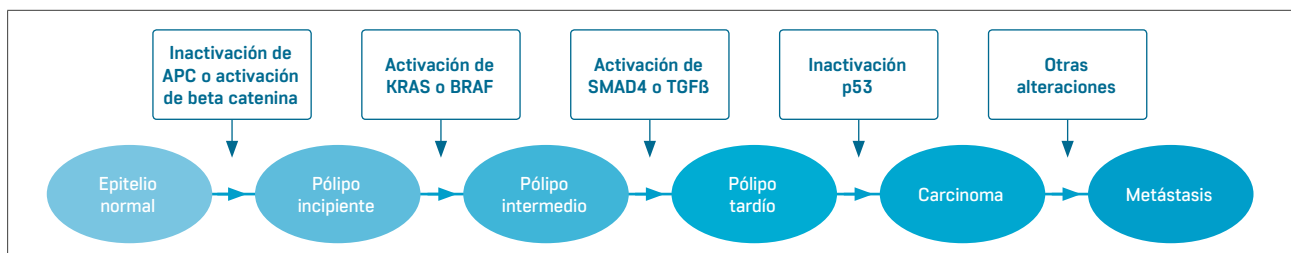


Figura 33.1. Fases mutacionales somáticas progresivas en la génesis y evolución del carcinoma de colon.

A diferencia de ello, los oncogenes son regulados de manera muy estricta en las células normales. En las células neoplásicas dichos genes experimentan mutaciones que anulan tal control y originan una mayor actividad del producto génico. La mutación mencionada surge típicamente en un solo alelo del oncogen y actúa de forma dominante. Los mecanismos que activan oncogenes celulares pertenecen a tres categorías: **Mutación puntual, amplificación del ADN y reordenamiento cromosómico**. Las mutaciones son el mecanismo más frecuente de activación de oncogenes. Resulta interesante que, a diferencia de los genes supresores, los oncogenes presentan un perfil restringido de mutaciones, hecho que demuestra que las mutaciones puntuales de la ganancia de función son más difíciles de producir que la activación simple. De hecho, se puede conseguir la inactivación de un gen con la introducción de un codón de terminación en cualquier punto de la secuencia codificadora, en tanto que las activaciones exigen sustituciones precisas en residuos que normalmente regularían a la baja la actividad de la proteína codificada. El segundo mecanismo de activación de los oncogenes es la amplificación de secuencias de ADN, que culmina en la sobreexpresión del producto génico. Por último, el reordenamiento genético y las alteraciones de los cromosomas suelen ser un mecanismo frecuente de activación de los oncogenes principalmente en neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas).

Durante el período de la secuenciación del genoma humano (1990-2003) los investigadores acumularon conocimientos sobre los mecanismos básicos del cáncer, gracias por un lado a la disponibilidad de las características del genoma humano como referencia y por el otro a la explosión de datos de secuencias de ADN obtenidas por técnicas de secuenciación masiva. Combinando estas técnicas se identificaron la mayoría de los oncogenes y los genes supresores de tumores, publicándose en 2004 el primer listado con 291 genes que presentaban alteraciones relacionadas con el cáncer: el 1% de la secuencia codificante<sup>8</sup>. Se observó que el 90% de estos genes presentaba mutaciones somáticas, el 20% de la línea germinal mutada y en el 10% podría encontrarse en ambas categorías.

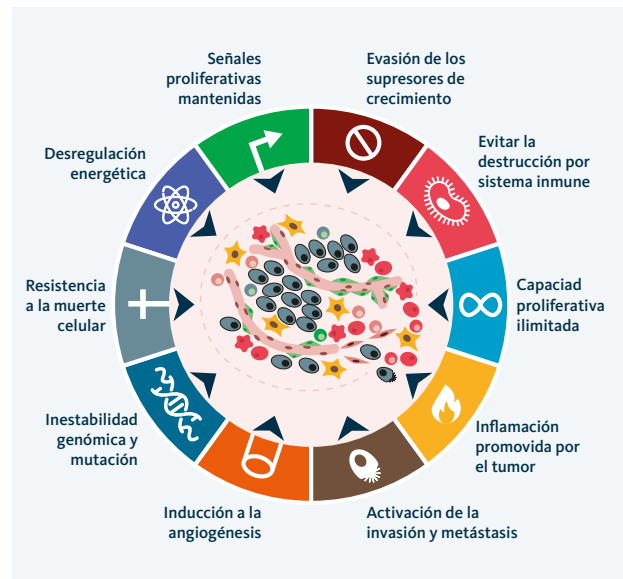


Figura 33.2. Características fenotípicas de las células cancerosas.

En la lista más actual (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>) se describen más de 600 genes que pueden presentar mutaciones somáticas en el proceso de la tumorigénesis.

Los avances en la tecnología junto a la gran cantidad de información proporcionada por el Proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), el proyecto Hap Map y el proyecto Epigenoma, entre otros, están transformando lo que previamente se había supuesto era un proceso relativamente simple como el que un gen codifica para una proteína a través de un ARN mensajero (mARN), se haya transformado en una red de interacciones moleculares mucho más compleja y regulada a muchos niveles. Al final, estas alteraciones genéticas, epigenéticas y proteómicas implican un fenotipo maligno con cambios desde la célula sana que favorecen la proliferación, la supervivencia, la reparación del ADN y otros aspectos como la motilidad, invasión y la angiogénesis. **Fig. 33.2**

## 2. Clasificación molecular del cáncer de mama.

El cáncer de mama es una enfermedad compleja que comprende entidades clínicas, morfológicas y moleculares muy diferentes. Su heterogeneidad no se explica únicamente con los parámetros clínicos (tamaño del tumor, afectación ganglionar, grado histológico y edad) y biomarcadores como el receptor de estrógenos y progesterona y receptor del crecimiento epidérmico HER2 utilizados rutinariamente en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes. El abordaje tradicional en la identificación de biomarcadores está limitado porque rara vez es un gen o proteína responsable de toda la acción de una vía celular.

Utilizando microarrays de ADN complementario (cADN) y con análisis no supervisado, distintos investigadores han demostrado la presencia de varios subtipos de cáncer de mama con distintos patrones de expresión y diferente pronóstico, y que estos patrones persisten tanto en el tumor primario como en las metástasis<sup>9-13</sup>. Durante los últimos 20 años, se han caracterizado ampliamente 4 subtipos intrínsecos moleculares de cáncer de mama (Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido y Basal-like) y un grupo normal-like. Estas entidades han mostrado diferencias significativas en términos de su incidencia, factores de riesgo, pronóstico y sensibilidad al tratamiento.

El grupo de Perou en el año 2000, fue el primero en clasificar molecularmente el cáncer de mama. La hipótesis de este trabajo era que la diversidad fenotípica de los tumores de mama es el resultado de la diversidad en los patrones de expresión, los cuales podrían ser estudiados mediante microarrays de ADNc. Estableciendo así una nueva taxonomía molecular del carcinoma mamario.

Basándose en esta hipótesis, este grupo evaluó 65 piezas quirúrgicas de mama (tejido normal y tumoral) de 42 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado tratado con neoadyuvancia. Identificaron un conjunto de 496 genes, que presentaron mayor variabilidad en cuanto a su expresión entre los distintos grupos de tumores pero mínimamente variables entre las muestras de una misma paciente (genes intrínsecos). Los tumores, según este nivel de expresión génica, se agrupaban en los subtipos previamente comentados. Esta separación se sostiene por la experiencia clínica que identificó que el estatus

hormonal define diferentes tumores de mama que pueden derivar de distintos progenitores celulares<sup>9</sup>.

### A Subtipos luminales:

Los subtipos luminales corresponden a los tumores RE-positivos y tienen un patrón de expresión propio del epitelio luminal. Este patrón incluye citoqueratinas (CK) de bajo peso molecular 8 y 18, RE y genes relacionados con la activación de RE como LIV1, CCDN1 y GATA 3. Los tumores luminales son más frecuente de bajo grado y menos del 20% tienen mutaciones en TP53. En el cluster luminal hay al menos dos subtipos, luminal A y luminal B, y hay varias diferencias entre los dos grupos<sup>9,12</sup>.

El fenotipo luminal A tiene una alta expresión de RE y de genes relacionados con RE, una baja expresión de genes HER2 (que en el luminal B es variable) y una menor expresión de genes de proliferación, incluido Ki-67<sup>10,14</sup>. A pesar de las diferencias en el número y selección de genes analizados en los distintos perfiles de expresión, en todos ellos se ha demostrado que el subtipo luminal A representa el fenotipo de mejor pronóstico.

El subtipo luminal B, representa el 20% de los tumores, y de manera inversa, presenta una moderada expresión de RE y una menor expresión de genes relacionados con RE, variable expresión de los genes HER2, alta expresión de los genes de proliferación y más frecuencia de mutaciones en p53. Implica peor pronóstico que el subtipo luminal A<sup>15</sup>.

### B Subtipo HER2:

Representa el 10-15% de los tumores de mama y se caracteriza por la alta expresión de HER2 y genes de proliferación y baja expresión de genes relacionados con el RE. Desde el punto de vista del perfil genético, el subtipo HER2 positivo se refiere sólo a los tumores que no expresen RE, de forma que no deben ser confundidos con los tumores HER2 positivo por IHQ o por FISH que también expresen RE, ya que estos corresponden genotípicamente a tumores de subtipo luminal.

El gen HER2, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17, estos tumores expresan otros genes del amplicón HER2, como el gen GRB7, entre el 40-80% presentan mutaciones de p53 y presentan alta expresión de los genes de proliferación<sup>16</sup>.



Subtipo	Luminal A	Luminal B	Basal-like	HER2E
RE+/HER2- (%)	87	82	10	20
HER2+ (%)	7	15	2	68
RE-/HER2- (%)	2	1	80	9
Vía TP53	TP53 mut (12%); gan MDM2 (14%)	TP53 mut (32%); gan MDM2 (31%)	TP53 mut (84%); gan MDM2 (14%)	TP53 mut (75%); gan MDM2 (30%)
Vía PIK3CA/PTEN	PIK3CA mut (49%); PTEN mut/per (13%); INPP4B loss (9%)	PIK3CA mut (32%); PTEN mut/per (24%); INPP4B per (16%)	PIK3CA mut (7%); PTEN mut/per (35%); INPP4B per (30%)	PIK3CA mut (42%); PTEN mut/per (19%); INPP4B per (30%)
Vía RB1	CCND1 amp (29%); CDK4 gan (14%); baja expresión de CDKN2C; alta expresión de RB1	CCND1 amp (58%); CDK4 gan (25%)	RB1 mut/loss (20%); CCNE1 amp (9%); alta expresión de expression CDKN2A; baja expresión RB1	CCND1 amp (38%); CDK4 gain (24%)
Expresión mRNA	Alta expresión de genes RE; baja proliferación	Baja expresión de genes RE; alta proliferación	Firma basal; alta proliferación	Firma del amplicón HER2; alta proliferación
Número de copias	La mayoría son diploides; genomas estables; 1q, 8q, 8p11 gan; 8p, 16q per; 11q13.3 amp (24%)	La mayoría son aneuploides; muchos con amplificación focal; 1q, 8q, 8p11 gan; 8p, 16q per; 11q13.3 amp (51%); 8p11.23 amp (28%)	La mayoría son aneuploides; alta inestabilidad genómica; 1q, 10p gan; 8p, 5q per; MYC gan focal (40%)	La mayoría son aneuploides; alta inestabilidad genómica; 1q, 8q gan; 8p per; 17q12 amp focal ERBB2 (71%)
Mutaciones DNA	PIK3CA (49%); TP53 (12%); GATA3 (14%); MAP3K1 (14%)	TP53 (32%); PIK3CA (32%); MAP3K1 (5%)	TP53 (84%); PIK3CA (7%)	TP53 (75%); PIK3CA (42%); PIK3R1 (8%)
Metilación DNA	–	Fenotipo hipermetilado	Hipometilado	–
Expresión Proteica	Alta señalización de estrógenos; alta MYB; Subtipos reactivos RPPA	Menos señalización de estrógenos; alto FOXM1 y MYC; Subtipos reactivos RPPA	Alta expresión de proteínas reparadoras de ADN, firma de pérdida PTEN e INPP4B (pAKT)	Alta proteína y expresión de fosfo-proteína de EGFR y HER2.

Amp, amplificación; mut, mutación; gan, ganancia; per, pérdida.

Tabla 33.1. Aspectos destacados de las características genómicas, clínicas y proteómicas de los subtipos.

### © Subtipo basal:

Se denomina así por la semejanza con la expresión de las células mioepiteliales basales de los ductos mamarios. Representa el 15% de los tumores de mama. Se caracteriza por la escasa expresión de genes luminales y genes relacionados con HER2. Son típicamente triple negativos (ausencia de expresión del RE, RP y HER2). El subtipo basal se relaciona con la mutación en el gen BRCA1. Más del 80% de los tumores en pacientes con BRCA1 mutado son basales<sup>17</sup>, sin embargo, la mayoría de los tumores basales son esporádicos y el gen y la proteína BRCA1 son normales. Presentan alto índice de mutaciones en TP53, sobreexpresan CK de alto peso molecular como la CK 5, 14 y 17, así como laminina, la p-cadherina, caveolinas 1 y 2, nestina, cd44, cKIT y EGFR. Como cabe esperar su ausencia de expresión de RE y su alta capacidad de replicación, este subtipo de cáncer de mama conlleva el peor pronóstico en diferentes estudios<sup>14,16,18</sup>.

A partir de los 496 genes seleccionados inicialmente en el estudio de Perou, gracias a técnicas de microarrays y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en 2009, Parker simplificó la firma a 45 genes clasificadores y 5 genes de control, permitiendo así identificar los diferentes subtipos intrínsecos. Esta firma, denominada PAM50<sup>®</sup>, mide el riesgo de recidiva (ROR) y aporta la supervivencia libre de recaída para pacientes con tumores ganglios negativos y que no han recibido tratamiento sistémico adyuvante<sup>19</sup>.

Para concluir este apartado, un dato particular que destaca la importancia de los subtipos intrínsecos en el cáncer de mama, proviene de uno de los estudios de caracterización molecular más completos que se hayan realizado en el cáncer de mama. En este estudio, liderado por The Cancer Genome Atlas Project (TCGA)<sup>20</sup>, más de 500 cánceres de mama primarios se perfilaron ampliamente a nivel de ADN (es decir, metilación, cambios en el número de copias cromosómicas y mutaciones somáticas y de la línea germinal), ARN (es decir, de miARN y ARNm) y los niveles de proteínas (es decir, expresión de proteínas y de fosfoproteínas).

En un análisis particular de más de 300 tumores primarios, los 5 tipos diferentes de datos (es decir, todos excepto las mutaciones del ADN) se combinaron en un clúster para identificar cuántos grupos de tumores biológicamente homogéneos se pueden identificar en el cáncer de mama. Los resultados de la agrupación mostraron la presencia de 4 entidades principales del cáncer de mama, pero, lo que es más importante, estas 4 entidades se encontraron muy bien recapituladas por los 4 subtipos intrínsecos principales (luminal A, luminal B, HER2-E y Basal-like) como se define solo por la expresión de ARNm. En general, estos resultados sugieren que los subtipos intrínsecos capturan la gran mayoría de la diversidad biológica que ocurre en el cáncer de mama<sup>19</sup>.

**Tabla 33.I**<sup>20</sup> véase pág. 263

### 3. Subtipo intrínseco basado en la expresión génica versus histopatológica.

Aunque los perfiles moleculares del cáncer de mama no han sustituido a los métodos diagnósticos convencionales (más bien constituyen un complemento de éstos), sí que han contribuido a un mejor entendimiento de la biología del cáncer de mama y a un cambio en el diseño de los ensayos clínicos y en la toma de decisiones de tratamiento de las pacientes.

Hasta la fecha, numerosos estudios han evaluado y comparado la clasificación de tumores basada en la expresión génica con las definiciones de subtipo subrogado basado en patología. En estos momentos para intentar clasificar mediante inmunohistoquímica los tumores y que se correspondan con los subtipos intrínsecos, se utiliza habitualmente la expresión de receptores hormonales (RE y RP), amplificación de HER2, grado histológico y Ki 67, entre otros, existiendo cierta confusión sobre todo con los subtipos luminal B y la subdivisión o no de los Basal-Like.

**Tabla 33.II** véase pág. 265

▶ Luminal A	Luminal A Like	
	RE y RP positivos HER 2 negativo Ki 67 bajo (<20%) Riesgo de recidiva bajo por test genómico	Terapia endocrina (Quimioterapia en casos seleccionados)
▶ Luminal B	Luminal B Like (HER2 positivo)	
	RE positivo HER 2 amplificado Cualquier Ki 67 Cualquier estado de RP	Terapia endocrina + quimioterapia + terapia antiHER2
	Luminal B Like (HER2 negativo)	
	RE positivo HER 2 negativo Uno de los siguientes criterios Ki 67 alto (>20%) RP "negativo o bajo" Riesgo de recidiva alto por test genómico	Terapia endocrina + quimioterapia (La mayoría)
▶ HER2- enriquecido	HER2 positivo (no luminal)	
	RE y RP Negativos HER 2 amplificado	Quimioterapia + terapia antiHER2
▶ Basal Like	Triple negativo	
	RE y RP Negativos HER 2 Negativo	Quimioterapia

RE: receptor de estrógenos. RP: receptor de progestágenos

Tabla 33.II. Consenso internacional de expertos de St. Gallen de 2013.

Para entender mejor la concordancia entre los 2 métodos de clasificación, en un estudio combinado publicado recientemente hemos combinado los datos de todos 29 estudios independientes para un total de 15.339 muestras<sup>21</sup>. Dentro del grupo RE+/HER2- (n = 9,768), los subtipos no luminales (HER2-E y Basal-Like) representaron 5.6% y 2.2%, respectivamente. Dentro del grupo RE+/HER2+ (n = 1,727), HER2-E y Basal-Like representaron 29.2% y 2.1%, respectivamente. Dentro del grupo RE-/HER2+ (n = 1,332), los subtipos no HER2-E (luminal A / B y Basal-like) representaron 9.3% y 13.8%, respectivamente.

Finalmente, dentro de triple negativo (n = 2,512), los subtipos no basal-like (luminal A / B y HER2-E) representaron 5.9% y 11.1%. Estos resultados sugieren claramente que los dos métodos para identificar la biología intrínseca no deben considerarse los mismos. La explicación más probable es que 3 o 4 biomarcadores no recapitulan completamente los subtipos intrínsecos del cáncer de mama.

#### 4. Implicaciones clínicas de los subtipos luminales en la enfermedad RH+/HER2-negativa.

Dentro del cáncer de mama RE+/HER2-, el 90-95% de los tumores caen dentro de los subtipos luminal A y B. En el cáncer de mama inicial, la enfermedad de luminal B tiene una supervivencia libre enfermedad peor a los 5 y 10 años, independientemente de la terapia sistémica adyuvante en comparación con la enfermedad de luminal A. A lo largo de los años, varios estudios han mostrado de manera consistente las diferencias pronósticas en la enfermedad temprana de los dos subtipos moleculares principales de la enfermedad RE+/HER2- (es decir, luminal A y B). La identificación de un subconjunto de tumores luminal A mediante pruebas basadas en la expresión de genes de pronóstico bien validadas como Prosigna<sup>®19</sup>, OncotypeDX<sup>®22</sup>, MammaPrint<sup>®23</sup> y EndoPredict<sup>®24</sup> está ayudando a los clínicos y pacientes a tomar decisiones sobre la necesidad de indicar quimioterapia (neo)adyuvante<sup>25</sup>.

Es de destacar que la gran mayoría de estos estudios con seguimiento a largo plazo muestran que las curvas de supervivencia de los tumores luminal B atraviesan las curvas de supervivencia de la enfermedad basal-like aproximadamente a los 10 años de seguimiento. Por lo tanto, aunque a los 5 años de seguimiento, la enfermedad de tipo basal tiene un peor resultado que los tumores luminal B, este no es el caso a los 10 años. Este resultado sugiere que si vamos a tener un impacto en la disminución de la mortalidad por cáncer de mama inicial, deberíamos centrarnos en encontrar terapias adicionales para la enfermedad de luminal B, ya que este subtipo de tumor es muy frecuente (es decir, representa ~ 30-40% de todos los diagnósticos de cáncer de mama) y la quimioterapia y las terapias endocrinas no son suficientes para la mayoría de estas pacientes<sup>26,27</sup>.

Además de la predicción del pronóstico en el momento del diagnóstico, la clasificación luminal A vs luminal B, junto con el tamaño del tumor y el estado ganglionar, predice el riesgo residual de recidiva a distancia dentro de los 5-10 años de seguimiento (la llamada recurrencia tardía).

En un análisis retrospectivo del estudio ABCSG-08, la supervivencia libre de enfermedad a distancia tardía se encontró significativamente diferente entre los subtipos luminal A y B en todos los pacientes y en el subgrupo con ganglios negativos<sup>28</sup>.

Se han observado resultados similares en el estudio TransATAC y en un análisis agrupado de ambos estudios que analizan la puntuación de Riesgo de Recurrencia (ROR) por PAM50<sup>29,30</sup>. Estos resultados sugieren que el subtipo intrínseco tiene la capacidad de informar las decisiones relacionadas con la duración de la terapia endocrina (es decir, entre 5 y 10 años), siendo los tumores luminal A de bajo riesgo con una carga tumoral baja (por ejemplo, tamaño tumoral 1 cm y ganglios negativos), el grupo en el que el tratamiento endocrino de 5 años podría ser suficiente.

Respecto a la quimiosensibilidad, la mayor parte de la evidencia directa de los subtipos luminal A y B proviene del escenario neoadyuvante. Por ejemplo, en una cohorte de 208 pacientes con enfermedad luminal tratados con quimioterapia basada en antraciclina/taxanos y con datos de respuesta patológica completa (pRC), las tasas de pRC en pacientes con los subtipos luminal A y B fueron del 3% y 16%, respectivamente<sup>31</sup>. Se han obtenido resultados similares con la identificación basada en inmunohistoquímica de ambos subtipos luminales<sup>32-34</sup>. En general, estos datos sugieren que, entre los 2 subtipos luminales, los tumores luminal A son menos quimiosensibles que los tumores luminal B. Además, la evidencia indirecta proviene de los resultados retrospectivos del OncotypeDX<sup>®</sup> Recurrence Score, donde los pacientes de bajo riesgo, que son básicamente un subconjunto de tumores luminal A, no mostraron un beneficio de supervivencia de la quimioterapia adyuvante en el NSABP-B20 (régimenes de CMF o CF)<sup>35</sup> y SWOG8814 (régimen de FAC)<sup>36</sup>.

## 5. Implicaciones clínicas de los subtipos no luminales en la enfermedad RE+/HER2-negativa.

En los últimos años, múltiples estudios demuestran claramente que el cáncer de mama RE+/HER2- no solo está compuesto de subtipos Luminal A y B, sino que también se pueden identificar tumores HER2-E y Basal-like. Y más importante aún, los dos subtipos no luminales son frecuentes, especialmente en el contexto avanzado. La evidencia acumulada se resume aquí:

1 Aunque la proporción de los dos subtipos no luminales en el cáncer de mama inicial ER+/HER2- es baja (aproximadamente 8%), se encuentra un aumento del 20-30% en pacientes con cáncer de mama metastásico ER+/HER2-. Este aumento en casos avanzados puede deberse a la selección del paciente, a un verdadero cambio en la biología del tumor debido a la evolución inherente del tumor o los efectos del tratamiento, o la combinación de todos estos eventos. La evidencia actual apoya esta última posibilidad. Por un lado, las pacientes con cáncer de mama precoz no luminal tienen una mayor probabilidad de recidiva que las pacientes con enfermedad luminal<sup>37</sup>. Por lo tanto, es probable que una población dada de pacientes con recaída esté más enriquecida para estos subtipos no luminales en comparación con los pacientes con cáncer de mama inicial. Además, Cejavo et al. muestran utilizando 123 muestras de tumores primarios y metastásicos pareados, que el 10-15% de los tumores primarios luminal A o B adquieren un perfil de HER2-E en la muestra de tumores metastásicos en la primera recidiva, a pesar de ser HER2 negativo<sup>38</sup>. En general, la adquisición de un perfil no luminal podría reflejar la aparición de la independencia del estrógeno en un tumor previamente dependiente de estrógeno.

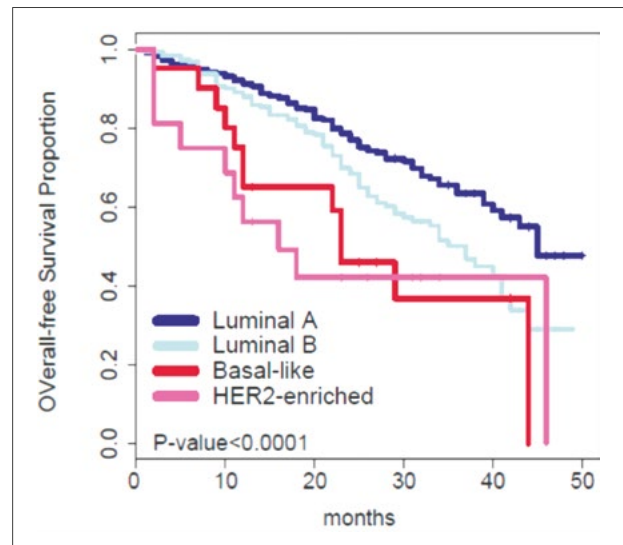


Figura 33.3. Supervivencia global en el ensayo clínico EGF3008 basado en el subtipo intrínseco en la enfermedad metastásica RH+/HER2-.

- 2 Los subtipos no luminales se asocian con una mala supervivencia en el entorno metastásico<sup>1,37,39-42</sup>. El valor pronóstico de los subtipos Basal-like y HER2-E intrínsecos en el cáncer de mama se ha evaluado en 4 cohortes independientes. En todos estos estudios, ambos subtipos no luminales se asociaron con una peor supervivencia en comparación con la enfermedad luminal.
- Fig. 33.3**
- 3 Los subtipos no luminales dentro de la enfermedad ER+/HER2- podrían no beneficiarse sustancialmente de la terapia con antiestrógenos<sup>43-45</sup>, los inhibidores de CDK4/6<sup>42,46</sup> y los inhibidores de mTOR<sup>40,41</sup>.
- 4 Los tumores no luminales dentro de la enfermedad RE+/HER2- son altamente sensibles a la quimioterapia<sup>47-49</sup> y alcanzan tasas más altas de pRC en los estudios neoadyuvantes, especialmente en los de tipo basal.

## 6. Implicaciones clínicas dentro de la enfermedad HER2-positiva.

El cáncer de mama HER2+ se ha considerado clásicamente como dos enfermedades distintas basadas en la expresión de receptores hormonales. Sin embargo, los análisis de expresión génica han revelado que la enfermedad HER2+ está compuesta por los 4 subtipos intrínsecos principales del cáncer de mama, y los subtipos no luminales representan el ~33%<sup>50-52</sup> de los tumores ER+/HER2+ y el 80% de los tumores RH-/HER2+. Este hallazgo ahora se ha replicado en muchos estudios HER2 +<sup>53,54</sup>. Sin embargo, hasta la fecha, la clasificación de subtipo intrínseco dentro de la enfermedad HER2 + no ha tenido un impacto en el manejo de la paciente.

A lo largo de los años, se han explorado los subtipos intrínsecos en muestras retrospectivas de ensayos prospectivos que evaluaron la quimioterapia basada en anti-HER2 en el escenario neoadyuvante (NeoALTTO<sup>55</sup>, CALGB40601<sup>51</sup>, NOAH<sup>56</sup>, KRISTINE<sup>57</sup>, CHERLOB<sup>58</sup>, SOLT1-OPTIHER-HEART<sup>59</sup>, BERENICE<sup>52</sup>) y en el escenario adyuvante (NSABP-B31<sup>54</sup> y N9831<sup>53</sup>). En el entorno neoadyuvante, el HER2-E se asocia con una mayor tasa de pRC en comparación con el no

HER2-E después de trastuzumab más quimioterapia o un doble bloqueo de HER2 (es decir, trastuzumab + lapatinib o trastuzumab + pertuzumab) más quimioterapia. Es de destacar que el bloqueo dual de HER2 con quimioterapia en la enfermedad de HER2-E (sin tener en cuenta el estado de HR) alcanza tasas de pRC de 70-80% **Fig. 33.4**<sup>51,60</sup>. Curiosamente, esta asociación se ha encontrado independientemente del estado de receptores hormonales y otras variables clínico-patológicas. Por lo tanto, se espera que las tasas de pRC del subtipo HER2-E no difieran según el estado de receptor hormonal. De hecho, en el ensayo KRISTINE, las tasas de pRC dentro de la enfermedad RE+/ HER2+/HER2-E fueron similares a las de la enfermedad HR-negativa/HER2+/HER2-E (64.9% vs 75%).

Aunque los tumores HER2-E se benefician más de la quimioterapia + terapia anti-HER2, los estudios neoadyuvantes anteriores no excluyen un beneficio de trastuzumab en tumores no HER2-E. De hecho, las tasas de pRC después de la quimioterapia basada en anti-HER2 en la enfermedad de luminal A son

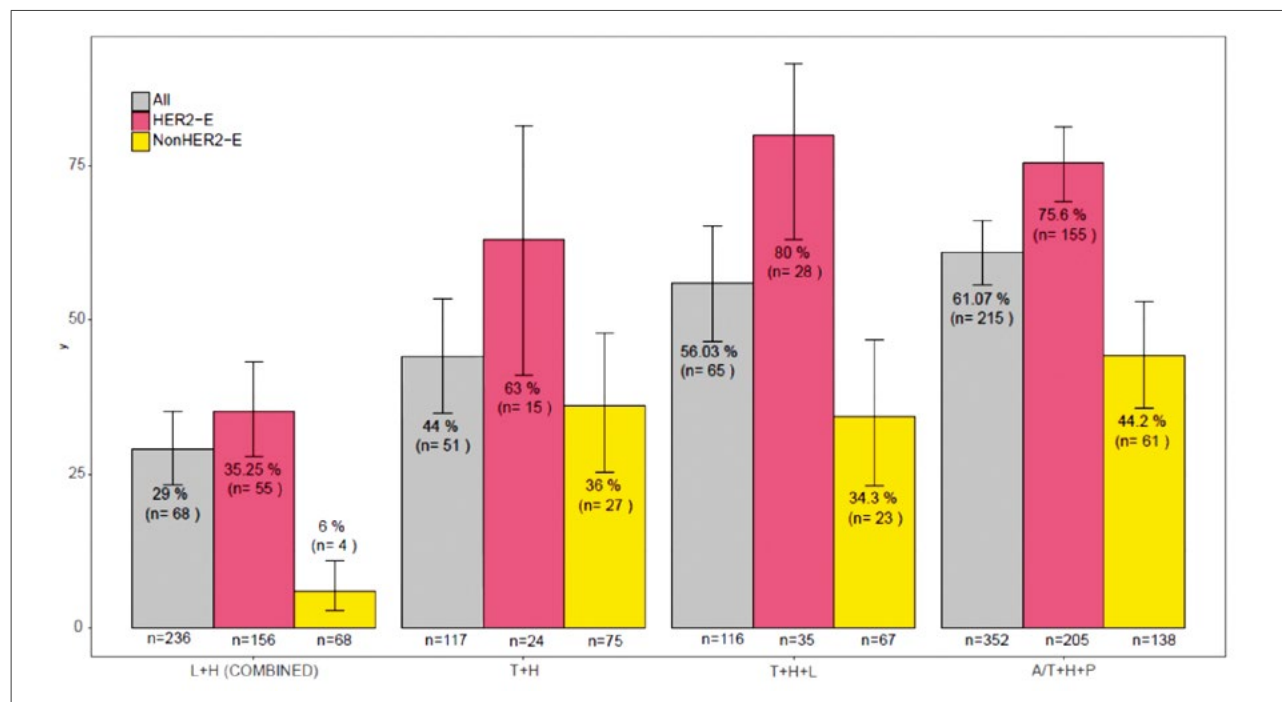


Figura 33.4. Tasas de respuesta patológica completa (pRC) según el tipo de quimioterapia y terapia anti-HER2 utilizando datos de 8 ensayos clínicos neoadyuvantes en cáncer de mama HER2 +. T, taxano; L, lapatinib; H, Herceptin® (trastuzumab); A / T, basada en antraciclina / taxano.

del 10-45%, mucho más altas que las tasas de pRC esperadas de 3-5% en la enfermedad de luminal A/HER2-negativa después de regímenes de quimioterapia similares. Por lo tanto, el trastuzumab aún podría ser efectivo en estos tumores que tienen niveles más bajos de HER2 y baja actividad de señalización de HER2. De hecho, los subtipos intrínsecos en muestras de 2 ensayos adyuvantes grandes (NSABP B31<sup>54</sup> y N9831<sup>53</sup>) revelan un beneficio de supervivencia del trastuzumab en ambos subtipos luminales. Con respecto a la enfermedad similar a HER2+/Basal-like, el estudio NSABP B31 mostró un beneficio de supervivencia de trastuzumab mientras que N9831 no lo hizo. Por lo tanto, los subtipos intrínsecos no se pueden usar hoy en día para guiar el uso de trastuzumab (neo)adyuvante en la enfermedad HER2+.

Otra área de gran interés es identificar a los pacientes que podrían curarse con únicamente bloqueo dual de HER2 en ausencia de quimioterapia<sup>61</sup>. En esta dirección, los resultados de los ensayos neoadyuvantes sin quimioterapia (TBCRC006<sup>62</sup>, TBCRC023<sup>63</sup>, SOLTI-PAMELA<sup>50</sup> y NeoSphere<sup>64</sup>) apoyan aún más esta hipótesis. En los estudios TBCRC y SOLTI-PAMELA 51, 64 y 151 pacientes con cáncer de mama inicial HER2+ fueron tratadas con trastuzumab y lapatinib sin quimioterapia de 12 a 24 semanas en el entorno neoadyuvante. Las pacientes con enfermedad HR+ también recibieron terapia endocrina. La tasa de pRC en la mama fue del 27.0% (TBCRC006) y del 30.2% (SOLTI-PAMELA). En el ensayo NeoSphere, la tasa de pRC en la mama fue del 16.8% después de 12 semanas de trastuzumab y pertuzumab. Es de destacar que no se agregó terapia endocrina en pacientes con enfermedad HR+ en el ensayo NeoSphere. En general, estos resultados sugieren que un subgrupo de pacientes con cáncer de mama HER2+ es sensible al bloqueo dual de HER2 y podría tratarse sin terapia citotóxica.

Para probar la sensibilidad anti-HER2 del subtipo HER2-E, se realizó el ensayo clínico neoadyuvante SOLTI-PAMELA. La hipótesis principal fue que el subtipo HER2-E obtendría una mayor tasa de pRC en comparación con los tumores no HER2-E. Como ya hemos referido, la tasa general de pRC en la mama fue del 30,2% y se cumplió el objetivo principal. La pRC en el subtipo HER2-E fue del 40.2% frente al 10.0% en los tumores no HER2-E en toda la población, y del 31,6% frente al 5,1%, respectivamente, en pacientes RH+/HER2+.

Una validación posterior del valor predictivo del subtipo HER2-E en muestras de los ensayos TBCRC 006 y TBCRC023 se ha publicado recientemente<sup>65</sup>. En general, estos datos sugieren que el subtipo HER2-E es un predictor de sensibilidad anti-HER2, y podría ayudar a identificar en el futuro a un grupo de pacientes con cáncer de mama localizado HER2+ que podrían curarse con un tratamiento anti-HER2 sin quimioterapia, o un grupo de pacientes con enfermedad metastásica HER2+ que se puede tratar con bloqueo dual HER2 solo.

## 7. Implicaciones clínicas dentro del cáncer de mama triple negativo (CMTN).

En el pasado, se ha usado indistintamente las palabras CMTN y basal. Sin embargo, dentro de la enfermedad de CMTN, todos los subtipos moleculares intrínsecos pueden identificarse, aunque la gran mayoría se encuentra dentro del subtipo de tipo basal (en torno al 80-85%). Aunque la correlación entre los perfiles inmunohistoquímica y de expresión génica es moderada, este subconjunto basado en inmunohistoquímica es el que tiene la mayor coherencia entre ambas clasificaciones.

Al mismo tiempo, a lo largo de los años han surgido otras clasificaciones basadas en la expresión génica del CMTN. Por ejemplo, Lehmann y sus colegas describieron 6 subtipos moleculares de CMTN: Dos basales (BL1 y BL2), un inmunomodulador (IM), un mesenquimal (M), un mesenquimatoso (MSL) y un subtipo luminal receptor de andrógeno (LAR)<sup>66,67</sup>. Como se esperaba, la clasificación de Lehmann identificó la mayoría de los tumores TN como de tipo basal (80.6%) y, con la excepción del grupo LAR, todos los demás subtipos se identificaron en su mayoría como basal-like por PAM50 (BL1 99%, BL2 95%, IM 84%, M 97%, MSL 50%). Curiosamente, el subtipo LAR se identificó predominantemente como HER2-E (74%) o luminal B (14%). En otro estudio reciente, Burstein et al.<sup>68</sup> clasificaron la enfermedad TN en 4 grupos principales: LAR, mesenquimal (MES), inmunodeprimidos de tipo basal (BLIS) y activados por inmunidad de tipo basal (BLIA). Nuevamente, la mayoría de los tumores no basal-like fueron identificados como LAR por esta clasificación, y la mayoría de los basal-like por PAM50 fueron BLIS y BLIA.

Por lo tanto, se puede concluir que el CMTN es biológicamente heterogéneo y que aunque predomina la enfermedad de tipo basal (+/-activación inmune y / o infiltración), hay un pequeño grupo de tumores no basales (en su mayoría LAR o HER2-E)<sup>69,70</sup>.

No hay datos disponibles sobre el impacto pronóstico de los subtipos moleculares intrínsecos definidos por PAM50 dentro de la enfermedad TN.

En el cáncer de mama triple negativo metastásico, la clasificación basal versus no clasificación predijo la tasa de respuesta global al carboplatino frente al docetaxel en primera línea. Las pacientes con enfermedad de tipo no basal fueron más sensibles al docetaxel que al carboplatino (73% versus 16%), mientras que las pacientes con enfermedad de tipo basal mostraron una sensibilidad similar (32.6% frente a 35.2%)<sup>71</sup>.

Sobre la base de la biología de los diferentes subtipos intrínsecos dentro de la enfermedad triple negativa, se puede especular que los no basales (es decir, luminal A, luminal B y HER2 enriquecidos) podrían beneficiarse de los antiandrógenos. En el contexto clínico, existe evidencia indirecta que sugiere que las pacientes con enfermedad triple negativa que caen en estos subtipos se benefician de los antiandrógenos<sup>72</sup>. En este sentido, puede ser de utilidad la evaluación inmunohistoquímica de los receptores de andrógenos en CMTN<sup>73</sup>.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El cáncer de mama es biológicamente heterogéneo y existen 4 grupos principales de cáncer (luminal A, luminal B, HER2-enriquecido y Basal-like).
- Los cuatro subtipos intrínsecos definidos sólo por la expresión de ARNm recapitulan la biología del cáncer de mama.
- La identificación de estos subtipos tiene consecuencias en el tratamiento:
  - Luminal A / B: Terapia endocrina +/- quimioterapia.
  - HER2-enriquecido: Terapia anti-HER2.
  - Basal-like: Quimioterapia.
- El subtipo de cáncer de mama con el mejor pronóstico es el luminal A.
- La expresión génica en el cáncer de mama también puede identificar el riesgo individual de recaída de una paciente y permitir menos tratamientos con quimioterapia dentro de la enfermedad luminal A / B.
- Dentro de los tumores HER2-positivos, el 50% corresponde a tumores HER2-E, siendo estos los más sensibles a tratamiento con terapia anti-HER2.
- La identificación de subtipos non-basal-like dentro de la enfermedad triple negativa, abre la posibilidad de estratificar tratamientos dentro de esta población.



## Bibliografía:

- [1] Prat A, Cheang MC, Galvan P, et al. Prognostic value of intrinsic subtypes in hormone receptor-positive metastatic breast cancer treated with letrozole with or without lapatinib. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1287-94.
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
- [3] Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194(4260):23-8.
- [4] Zoratto F, Rossi L, Verrico M, et al. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. *Tumour Biol*. 2014;35(7):6195-206.
- [5] Weinberg RA. How cancer arises. *Sci Am*. 1996;275(3):62-70.
- [6] Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68(4):820-3.
- [7] Ziller MJ, Gu H, Müller F, et al. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature*. 2013;500(7463):477-81.
- [8] Futreal PA, Coin L, Marshall M, et al. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(3):177-83.
- [9] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
- [10] Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2001;98(19):10869-74.
- [11] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
- [12] 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 US A* 2003;100(18):10393-8.
- [13] Weigelt B, Glas AM, Wessels LF, et al. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(26):15901-5.
- [14] Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci US A* 2003;100(14):8418-23.
- [15] Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-91.
- [16] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-502.
- [17] Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64(3):830-5.
- [18] Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96.
- [19] Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
- [20] Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
- [21] Cejalvo J, Pascual T, Fernández-Martínez A, et al. 1727P Distribution of the PAM50 breast cancer subtypes within each pathology-based group: a combined analysis of 15,339 patients across 29 studies. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_5).
- [22] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-Gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005-14.
- [23] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717-29.
- [24] Varga Z, Sinn P, Fritzsche F, et al. Comparison of EndoPredict and Oncotype DX test results in hormone receptor positive invasive breast cancer. *PLoS One*. 2013; 8(3):e58483.
- [25] Kwa M, Makris A, Esteva FJ. Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(10):595-610.
- [26] Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25(2):339-45.
- [27] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2783-90.
- [28] Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(5):1298-305.
- [29] Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015;33(8):916-22.
- [30] Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(19):1504-11.
- [31] Usary J, Zhao W, Darr D, et al. Predicting drug responsiveness in human cancers using genetically engineered mice. *Clin Cancer Res*. 2013;19(17):4889-99.
- [32] Von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3623-30.
- [33] Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
- [34] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-34.
- [35] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726-34.
- [36] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):55-65.
- [37] Prat A, Parker JS, Fan C, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2866-73.
- [38] Cejalvo JM, Martínez de Dueñas E, Galván P, et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2017; 77(9):2213-21.
- [39] Finn R, Liu Y, Martin M, et al. Comprehensive gene expression biomarker analysis of CDK 4/6 and endocrine pathways from the PALOMA-2 study. AACR; 2018. Abstract P2-09-10.
- [40] Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-62.
- [41] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-9.
- [42] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
- [43] 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.

- [44] Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z, et al. Association between breast cancer subtypes and response to neoadjuvant anastrozole. *Steroids*. 2011;76(8):736-40.
- [45] Ma CX, Gao F, Luo J, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, and anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4055-65.
- [46] Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):17.
- [47] Fujii T, Kogawa T, Dong W, et al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2420-8.
- [48] Prat A, Ortega V, Villagrana P, et al. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):17. Abstract P1-09-09.
- [49] Prat A, Galvan P, Jimenez B, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using core needle biopsy samples with the Prosigna assay. *Clin Cancer Res*. 2016;22(3):560-6.
- [50] Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):545-54.
- [51] Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):542-9.
- [52] Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018;29(3):646-53.
- [53] Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hosseini A, et al. Intrinsic subtype and therapeutic response among HER2-positive breast tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(2).
- [54] Pogue-Geile KL, Song N, Jeong JH, et al. Intrinsic subtypes, PIK3CA mutation, and the degree of benefit from adjuvant trastuzumab in the NSABP B-31 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1340-7.
- [55] Fumagalli D, Venet D, Ignatiadis M, et al. RNA sequencing to predict response to neoadjuvant anti-HER2 therapy: A secondary analysis of the NeoALTTO randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):227-34.
- [56] Prat A, Bianchini G, Thomas M, et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res*. 2014;20(2):511-21.
- [57] Prat A, Slamon D, Hurvitz S, et al. Association of intrinsic subtypes with pathological complete response (pCR) in the KRISTINE neoadjuvant phase 3 clinical trial in HER2-positive early breast cancer (EBC). *AACR*; 2018. Abstract PD3-06.
- [58] Dieci MV, Prat A, Tagliafico E, et al. Integrated evaluation of PAM50 subtypes and immune modulation of pCR in HER2-positive breast cancer patients treated with chemotherapy and HER2-targeted agents in the CherLOB trial. *Ann Oncol*. 2016;27(10):1867-73.
- [59] Gavila J, Oliveira M, Pascual T, et al. Association of intrinsic subtype and immune genes with pathological complete response in the OPTIHER-HEART phase II clinical trial following neoadjuvant trastuzumab/pertuzumab-based chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *AACR*; 2018. Abstract P2-09-04.
- [60] Cejalvo JM, Pascual T, Fernández-Martínez A, et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2018;67:63-70.
- [61] Veeraraghavan J, De Angelis C, Reis-Filho JS, et al. De-escalation of treatment in HER2-positive breast cancer: Determinants of response and mechanisms of resistance. *Breast*. 2017;34 (Suppl 1):S19-S26.
- [62] Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1726-31.
- [63] Rimawi MF, Niravath PA, Wang T, et al. TBCRC023: A randomized multicenter phase II neoadjuvant trial of lapatinib plus trastuzumab, with endocrine therapy and without chemotherapy, for 12 vs. 24 weeks in patients with HER2 overexpressing breast cancer. *AACR*; 2015. Abstract S6-02.
- [64] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800.
- [65] Prat A, Pascual T, De Angelis C, et al. HER2-enriched subtype and ErbB2 expression in HER2-positive breast cancer treated with dual HER2 blockade. *J Natl Cancer Inst* 2019. Pii:djz042.
- [66] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(7):2750-67.
- [67] Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol* 2014;232(2):142-50.
- [68] Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688-98.
- [69] Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5533-40.
- [70] Prat A, Adamo B, Cheang MC, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):123-33.
- [71] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628-37.
- [72] Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(9):884-90.
- [73] Ahn SG, Kim SJ, Kim C, et al. Molecular classification of triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer*. 2016;19(3):223-30.

## ► Capítulo 34

# Manejo de las muestras para tests inmunohistoquímicos, moleculares y genéticos.

Francesc Tresserra Casas, María Angeles Martínez Lanao, M<sup>a</sup> Teresa Soler Monsó.

El Servicio de Anatomía Patológica es el encargado de recibir las muestras tisulares para su procesado y estudio microscópico a fin de emitir un diagnóstico. Actualmente es posible determinar en una muestra tisular una serie de biomarcadores que representan factores pronósticos y predictivos, que contribuirán al manejo terapéutico de las pacientes con cáncer de mama. Así el tejido ha de someterse a pruebas inmunohistoquímicas, determinaciones moleculares y test genéticos. También pueden almacenarse muestras tumorales en biobancos o el material estudiado remitirse a otros laboratorios para contrastar opiniones. Últimamente también se ha avanzado en conocer alteraciones moleculares a través de estudios de secuenciación de nueva generación. Es por ello que las muestras tisulares deben de procesarse siguiendo unos estándares óptimos para que todos estos procesos sean posibles, y se desarrollen en las mejores condiciones con el objetivo de preservar los hallazgos morfológicos y las características biológicas.

De esta forma:

► Para la preservación tisular es necesaria la utilización de un fijador adecuado.

► Para la preservación de la antigenicidad se requiere que el tiempo de fijación sea el óptimo.

► Para preservar el material genético es imprescindible el control del tiempo de isquemia.

Los biomarcadores a estudiar son<sup>1</sup>:

► **Proteínas:** Es el biomarcador más utilizado pues puede determinarse mediante inmunohistoquímica. No obstante, su examen se ve alterado por al menos 67 variables pre-analíticas<sup>2</sup>. Su determinación puede llevarse a cabo en material parafinado.

► **ADN:** Es relativamente resistente al manejo rutinario de las muestras, no obstante su determinación se ve influenciada por la acción del formol.

► **ARNm (ácido ribonucleico mensajero):** Es la molécula más lábil y es la que utilizan muchas firmas genéticas. Su determinación se ve influenciada por el tiempo de isquemia caliente e isquemia fría.

Existen varias marcas comerciales que ofrecen tests genéticos, ya sean con carácter clasificador (clasifican el tumor mamario en un subtipo molecular) o pronóstico/predictivo (ofrecen información acerca del comportamiento del tumor: Riesgo de recidiva, de metástasis... y la respuesta a tratamientos específicos) que utilizan técnicas distintas y determinan un número variable de genes. Estas técnicas están validadas para tejido en fresco y/o tejido parafinado<sup>3-6</sup>. **Tabla 34.1** véase pág. 274

### 1. Tiempo de isquemia.

Para una correcta preservación del ARNm o en caso de que se precise toma de muestra para Banco de Tumores, estudios genéticos, etc., es necesario que las piezas quirúrgicas se remitan al Servicio de Anatomía Patológica íntegras, (sin seccionar) y lo más rápidamente posible después de la exéresis<sup>7</sup>.

El tiempo de isquemia hace referencia al tiempo que transcurre entre la interrupción del flujo sanguíneo y cuando el tejido empieza a fijarse. El tiempo que transcurre entre la interrupción del flujo sanguíneo y la exéresis es el **tiempo de isquemia caliente**<sup>8</sup>.

Test	Marca	Compañía	Aprobación	Tipo	Categoría	Técnica	Diana	Tejido	Información
> PAM50®	Prosigna®	Nanostring	UE y FDA	Molecular	Clasificador. Pronóstico.	qRT-PCR nCounter	50 genes y 5 controles	Formol/Parafina	Subtipo intrínseco, score de riesgo de recidiva (continuo)
> ER, PR, HER2, Ki67	MammaTyper®	BioNTech AG	FDA	Molecular	Clasificador. Pronóstico.	qRT-PCR	4 genes	Formol/Parafina	Subtipo intrínseco
> Firma de 70 genes	MammaPrint®	Agendia	UE y FDA	Molecular	Pronóstico. Predictivo.	Microarray	70 genes	Formol/Parafina. Fresco/Congelado	Categoría de riesgo (bajo/alto)
> Firma de 80 genes	BluePrint®	Agendia	FDA	Molecular	Pronóstico	Microarray	80 genes	Parafina	Subtipo intrínseco
> R. Hormonales y HER2	TargetPrint®	Agendia	FDA	Molecular	Pronóstico	Microarray	3 marcadores	Parafina	Subtipo intrínseco
> Firma de 21 genes	Oncotype Dx®	Genomic Health	UE	Molecular	Pronóstico. Predictivo.	qRT-PCR	16 genes y 5 controles	Formol/Parafina	Score de riesgo y categoría (bajo/moderado/alto)
> Análisis de 11 genes	EndoPredict®	Sividon	UE	Molecular	Pronóstico. Predictivo	qRT-PCR	8 genes y 3 controles	Formol/Parafina	Score de riesgo y categoría (bajo/alto)
> ER, PR, HER2, Ki67	IHC4	ND	ND	Proteína	Pronóstico. Predictivo.	IHQ/ FISH-CISH	4 marcadores	Formol/Parafina	Score de riesgo y categoría (bajo/alto)
> p53, NDRG1, CEACAM5, SLC7A5, HTF9C	Mammostrat®	Clariant Insight DX	ND	Proteína	Pronóstico. Predictivo.	IHQ	5 marcadores	Formol/Parafina	Categoría de riesgo (bajo/moderado/alto)
> Chip DX	Breast PRS®	Signal genetics ChipDX	ND	Molecular	Pronóstico. Predictivo	Microarray	200 genes	Formol/Parafina	ND
> uPA/PAI-1	Femtele®	Sekisul	FDA	Proteína	Pronóstico. Predictivo.	ELISA	uPA/PAI-1	Fresco/Congelado	Score de riesgo de recidiva (continuo)
> Índice Grado Genómico	MapQuant Dx®	Ipsogen	UE	Molecular	Pronóstico. Predictivo.	Microarray	97 genes	Formol/Parafina. Fresco/Congelado	Categoría de riesgo (bajo/alto)
> Análisis de 76 genes	Firma de Rotterdam	Veridex	ND	Molecular	Pronóstico. Predictivo.	Microarray	76 genes	Fresco/Congelado	Score de riesgo y categoría (bajo/alto)
> Índice de grado molecular	THEROS breast cancer index®	Biotheranostics	ND	Molecular	Predictivo	qRT-PCR	7 genes	Parafina	Categoría de riesgo (bajo/alto)

UE: Unión Europea. FDA: Food and Drug Administration. IHQ: Inmunohistoquímica ND: No determinado.

Tabla 34.1. Características de las firmas genéticas comercializadas<sup>3-6</sup>.

El tiempo que transcurre entre la exéresis y el inicio de la fijación del tejido es el **tiempo de isquemia fría**<sup>8</sup>. Un tiempo de isquemia prolongado conlleva una acidosis tisular, una degradación enzimática y una pérdida de inmuno-reacción. Es difícil influir en el tiempo de isquemia caliente pero si en el de isquemia fría que se recomienda que sea lo más corto posible (inferior a 1 hora), por lo que es crítico el inicio de la fijación y facilitar que la muestra, una vez extraída, llegue al Servicio de Anatomía Patológica para que se realice este proceso de forma adecuada<sup>1,8-10</sup>. La expresión de biomarcadores disminuye cuando el tiempo de isquemia fría es superior a 2 horas<sup>7,11</sup>. Si por algún motivo, se retrasara el proceso, la muestra se puede refrigerar para evitar la autólisis<sup>10</sup>.

## 2. Estudio macroscópico de la muestra.

El procesado del espécimen debe de llevarse a cabo en el laboratorio por parte de personal especializado y siguiendo unas condiciones de aislamiento del tejido y limpieza (utilización de guantes, material estéril de un solo uso...), de forma que se eviten contaminaciones con otros especímenes procesados previamente. Ello es de primordial importancia en aquellas muestras que deban someterse a análisis de ARN como hacen muchos de los tests genéticos. En primer lugar, se efectuará una descripción macroscópica de la pieza indicando las características de la lesión (tamaño, presencia de necrosis...). Luego se procederá a señalar los márgenes quirúrgicos mediante tinta china especificándose la distancia macroscópica entre estos y la lesión, y si es necesario se llevará a cabo una correlación radiológica. A continuación, se efectuará el tallado del espécimen obteniéndose muestras representativas del tumor. Se aconsejan tres bloques tisulares para un tumor de 2 cm y un bloque por cada centímetro adicional<sup>12</sup>.

## 3. Fijación.

El proceso de fijación incluye una serie de reacciones químicas que dan lugar a unos entrecruzamientos entre proteínas y ácidos nucleicos, de forma que se detiene el proceso de degradación tisular una vez se ha interrumpido el suministro sanguíneo a las células. El medio de fijación estándar es el formol a una concentración del 10% y tamponado con fosfato a pH neutro<sup>2,8,9,12-17</sup>, que contiene un 4% de formaldehído.

Su acción forma en el tejido unos puentes hidroximetilos en las cadenas laterales de las proteínas que enmascaran los enlaces con antígenos alterando su estructura tridimensional. Puede penetrar en las proteínas nucleares y los ácidos nucleicos, estabilizando la cubierta ácido-proteica y modificando los nucleótidos a través de reaccionar con los grupos aminos libres<sup>13</sup>.

El volumen de fijador utilizado debe ser al menos 10 veces el volumen del tejido a fijar. En especímenes grandes puede utilizarse un papel o una esponja para cubrirlo y facilitar su penetración<sup>2,8</sup>. También se puede utilizar la inyección directa de formol<sup>7</sup>. Se recomienda que esté a temperatura ambiente. Es importante señalar que el frío enlentece el efecto del formol y retrasa la fijación por lo que si el espécimen está en formol, no es recomendable guardarlo en el frigorífico. La profundidad de penetración viene dada por la ley de Medawar que establece que la difusión de los fijadores en el tejido es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo:  $d \text{ (mm)} = K\sqrt{t \text{ (min)}}$  (K es el coeficiente de difusión que para el formaldehído a temperatura ambiente es 0.78)<sup>16</sup>.

El tiempo de fijación óptimo está entre las 6 y las 48 horas<sup>2,8,9,12-16</sup>. Un tiempo de fijación corto puede dar lugar a una fijación alcohólica por coagulación durante el proceso de deshidratación que se lleva a cabo en la inclusión en parafina y que afecta a la determinación de antígenos como el HER2. Un tiempo de fijación largo incrementa el enmascaramiento antigénico y requerirá de la utilización de técnicas de recuperación antigénica en las técnicas de inmunohistoquímica<sup>2,12</sup>.

Se recomienda que para una pieza quirúrgica se empleen entre 24 y 48 horas de fijación, para una biopsia por punción más de 6 horas y en general se recomienda que el tiempo de fijación no supere las 72 horas<sup>14,15</sup>.

Con un tiempo de fijación en formol de entre 24 horas y tres días hay pocas diferencias en la determinación inmunohistoquímica de receptores hormonales, no obstante, cuando este tiempo supera los 8 días la expresión de estos receptores disminuye, y esta disminución es significativa a partir de los 16 días de fijación<sup>13</sup>.

La fijación en formol es el método idóneo para preservar los detalles morfológicos, ofrece un buen resultado para la determinación de pruebas inmunohistoquímicas y de hibridación *in situ*, conservando los ácidos nucleicos. Es también el reactivo para el que están optimizados prácticamente todos los kits comerciales utilizados en inmunohistoquímica, técnicas moleculares y muchos tests genéticos<sup>12</sup>.

No es recomendable la utilización de agentes decalcificantes (EDTA, ácido nítrico...), fijadores alcohólicos (Z5, Pen-Fix<sup>®</sup>,...), fijadores mercuriales (Zenker, B3, B5,...), solución de Bouin, o métodos de fijación rápida (microondas,...) por sus efectos en la antigenicidad del tejido<sup>8,15,17,18</sup>.

#### 4. Inclusión en parafina.

Para incluir en el bloque de parafina se utilizara un bloque tisular de entre 1 y 1.5 cm de lado y 0.2 cm de espesor<sup>15</sup>. La parafina debe ser pura y estar a una temperatura aproximada entre 55 y 58 grados<sup>2</sup>. Una vez efectuado el bloque este debe de conservarse a temperatura ambiente entre 20 y 25 grados<sup>1,15</sup>.

#### 5. Selección del bloque para análisis.

Para llevar a cabo estudios inmunohistoquímicas, moleculares y sobre todo los tests genéticos el bloque tisular a seleccionar debe de reunir las siguientes condiciones<sup>9,12,19,20</sup> :

- Estar representado el componente infiltrante del tumor (mas de un 30% de las células a estudiar han de ser tumorales).
- Estar representado el foco tumoral “**más agresivo**”.
- Evitar el componente *in situ*.
- Estar representada la periferia de la lesión con presencia de tejido no neoplásico.
- No utilizar el material en el que se hayan efectuado los cortes por congelación para el estudio intraoperatorio.
- Presentar la menor cantidad posible de inflamación, necrosis, tejido adiposo, estroma, hemorragia... que contaminan el análisis.

Si es necesario, para evitar la presencia de elementos contaminantes como son el componente *in situ*, hemorragia, necrosis, pueden utilizarse técnicas de micro-disección sobre la sección histológica sin teñir para recuperar el material tisular idóneo para estudiar.

Condiciones particulares las constituyen las lesiones bilaterales, multifocales o multicéntricas o los tumores con distintos patrones morfológicos en función del área estudiada.

Para las lesiones bilaterales, multicéntricas o multifocales se recomienda efectuar los análisis en cada uno de los tumores. La heterogeneidad dentro de un mismo tumor existe, pero parece ser que es más evidente a nivel de la expresión de genes individuales, con una baja influencia en las determinaciones basadas en microarrays en la predicción del comportamiento o evolución clínica, en cualquier caso siempre es aconsejable seleccionar la parte más agresiva<sup>21</sup>.

En definitiva, no hay que olvidar que el mejor escenario para la paciente es ser candidata a un tratamiento específico, por lo que es recomendable encontrar la expresión del marcador antes de negarle la terapia<sup>12</sup>.

Debido a estas condiciones requeridas, es totalmente imprescindible que sea el patólogo el que realice la selección del material adecuado para la realización de estudios específicos.

#### 6. Recomendaciones.

##### ► Material fijado:

- Fijar el tejido antes de 1 hora después de la extracción.
- Utilizar formol al 10% tamponado.
- Respetar un tiempo de fijación entre 6 y 48 horas a temperatura ambiente.
- Representación en el bloque tisular de más de un 30% de componente infiltrante y evitar que haya necrosis, grasa, estroma, hemorragia, inflamación, etc.
- Si hay más de una lesión deben estudiarse todas, aunque puede efectuarse un análisis progresivo lesión a lesión hasta encontrar la positividad del marcador o un resultado pronostico con trascendencia clínica.

► **Material en fresco:**

- Procesar el tejido antes de 1 hora después de la extracción.
- Utilizar entre 3 y 5 mm cúbicos de pieza tumoral en un tubo con sustancia conservante de ARNm.
- Si es necesario puede conservarse el tubo a 4°C durante 12 horas o a menos 20°C hasta 30 días hasta su procesado o a menos 80°C de forma definitiva en un biobanco.

► **El informe anatomopatológico debe integrar:**

- Parámetros morfológicos clásicos: tamaño, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, afectación de los márgenes...
- Factores pronósticos inmunohistoquímicas<sup>8,14,15,18,22</sup>:
  - Receptores hormonales (estrógenos y progesterona): Porcentaje de células con positividad nuclear e intensidad media de la tinción.
  - Ki67: Descrito en porcentaje de núcleos que lo expresan.
  - HER2: Negativo (0 o 1+), Equívoco (2+), Positivo (3+).
- Hibridación in situ (FISH/SISH/CISH)<sup>14,22</sup>: En test con una sola sonda: media del número de señales de HER2/número de células. En test con sonda dual: media del número de señales de HER2/media del número de señales CEP17.
- Perfil genético<sup>22</sup>: Indicando el nombre del test y las variables que este ofrece (riesgo alto, moderado o bajo, índice de recidiva...) y la evaluación de la concordancia con los otros métodos.
- También deben de consignarse<sup>8,14,15,22</sup>: solución fijadora, tiempo de fijación y clon utilizado en el test inmunohistoquímico.

En resumen, el procesado de muestras tisulares para tests inmunohistoquímicos, moleculares o genéticos requiere de un control de variables pre-analíticas como son el tiempo de isquemia, el fijador y el tiempo de fijación<sup>7</sup>, y la selección del bloque adecuado para el análisis. Una vez efectuado el análisis, los resultados deben de correlacionarse con los hallazgos

histológicos, clínicos y radiológicos antes de elaborar un informe. Si estos resultados no son acordes con los datos clínicos se debe reevaluar la histología y la información clínica, los resultados y la técnica utilizada para el test, los efectos de las variables pre-analíticas y considerar un re-test en material adicional. La responsabilidad de realizar un correcto manejo de las muestras recae en los patólogos, radiólogos y cirujanos<sup>7</sup>, requiriendo una buena comunicación entre los distintos especialistas para asegurar un manejo clínico correcto. En cualquier caso, es imprescindible seguir unos protocolos basados en guías estandarizadas<sup>10,22,23</sup>, utilizar métodos analíticos validados y reproducibles y un trabajo en equipo que permita discutir los resultados en un comité multidisciplinar antes de aplicar una conducta terapéutica a la paciente.

📌 **Take-Home messages: ideas a retener.**

- La correcta fijación y conservación del espécimen tisular son imprescindibles para el buen resultado de las determinaciones inmunohistoquímicas y moleculares que de- seen efectuar.
- Es importante seleccionar de forma precisa el área tumoral a examinar en los estudios inmunohistoquímicos y moleculares: Que contenga celularidad tumoral, que sea la parte mas agresiva del tumor, evitar áreas de necrosis y de carcinoma in situ.
- El informe anatomopatológico debe integrar la información morfológica con la inmunohistoquímica/molecular de forma que sea clara, interpretable e informativa.
- Los tests utilizados han de estar estandarizados y validados. El test elegido ha de estar en concordancia con las características del tumor. Su resultado debe de ser interpretado en un comité multidisciplinar.

## Bibliografía:

- [1] True LD. Methodological requirements for valid tissue-based biomarker studies that can be used in clinical practice. *Virchows Arch.* 2014;464(3):257-63.
- [2] Engel KB, Moore HM. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(5):537-43.
- [3] Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;9(1):48-57.
- [4] Vieira AF, Schmitt F. An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests-Emergent Clinical Biomarkers. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:248.
- [5] Godone RLN, Leitão GM, Araújo NB et al. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:14-34.
- [6] Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R et al. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: Today and tomorrow. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):434-44.
- [7] Hicks DH. Preanalytic variables, tissue quality and clinical samples from breast cancer patients: Implications for treatment planning, drug discovery and translational research. Chap. 2 in: Badve S, Gokmen-Polar Y (eds.) *Molecular Pathology of Breast Cancer.* Springer International Publishing; Switzerland. 2016:19-26. DOI 10.1007/978-3-319-41761-5\_2.
- [8] Viale G. Pathological work up of the primary tumor: getting the proper information out of it. *Breast.* 2011;20 Suppl 3:S82-6.
- [9] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):907-22.
- [10] Ellis IO, Carder P, Hales S, et al. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer. The Royal College of Pathologists 2016. Consultado en marzo 2019. Disponible en: <https://www.rcpath.org/asset/7763BE1C-D330-40E8-95D08F955752792A/>
- [11] Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(6):770-80.
- [12] Portier BP, Wang Z, Downs-Kelly E, et al. Delay to formalin fixation 'cold ischemia time': effect on ERBB2 detection by in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Mod Pathol.* 2013;26(1):1-9.
- [13] Tong LC, Nelson N, Tsourigiannis J et al. The effect of prolonged fixation on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast cancer: a prospective study. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(4):545-52.
- [14] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364-82
- [15] Palacios J, Andreu X, Calasanz MJ, et al. Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Rev Esp Patol.* 2009;42(1):3-16.
- [16] Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histological techniques. 2ª ed. Edimburgo New York: Churchill Livingstone, 1982.
- [17] Babic A, Loftin IR, Stanislaw S, et al. The impact of pre-analytical processing on staining quality for H&E, dual hapten, dual color in situ hybridization and fluorescent in situ hybridization assays. *Methods.* 2010;52(4):287-300.
- [18] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1656-64.
- [19] Oncotype DX. Genomic Health. Guía de Anatomía patológica para cortes sin teñir. Recomendaciones para seleccionar el bloque tumoral adecuado. Sant Cugat del Valles, Barcelona: Palex Medical SA, 2010.
- [20] Symphony. Instrucciones de recogida y envío de la muestra. Amsterdam, The Netherlands: Agendia; 2011.
- [21] Barry WT, Kernagis DN, Dressman HK, et al. Intratumor heterogeneity and precision of microarray-based predictors of breast cancer biology and clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):2198-206.
- [22] Fitzgibbons PL, Bartley AN, Connolly JL. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. College of American Pathologists. *BreastBiomarkers* 1.2.0.1 (2018). Consultado en febrero 2019. Disponible en: <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-18biomarker-1201.pdf>
- [23] Palacios J, Albanell J, Rojo F, et al. Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama. *Rev Esp Patol.* 2018;51(2):97-109.



## ► Capítulo 35

### Estudio de extensión local y sistémico según estadio.

Isabel Calvo Plaza, Silvia Pérez Rodrigo, M<sup>a</sup> Pilar Boya Román, Laura García Estévez.

El estudio de extensión del cáncer de mama constituye un aspecto básico para poder ofrecer a la paciente el mejor tratamiento tanto local como sistémico por los profesionales de la unidad de mama. Aunque los avances en biología molecular del cáncer de mama han puesto el subtipo molecular (luminal A, luminal B, HER2 o triple negativo) por delante de la extensión del mismo en cuanto a factor pronóstico, el tamaño tumoral (T), la afectación axilar (N) así como la existencia o no de metástasis (M) sigue siendo muy importante de cara a aportar el mejor tratamiento posible. (Fig. 35.1 - Fig. 35.2A - Fig. 35.2B)<sup>1</sup>.

El sistema usado universalmente es el del AJCC (American Joint Committee on Cancer) o TNM. Este sistema se emplea en cáncer desde 1968, actualizándose cada cierto tiempo. En cáncer de mama utilizamos la información clínica (cTNM) o la patológica (pTNM) mucho más exacta y siendo la que se emplea actualmente. Sin embargo, el estadio TNM tiene ciertas críticas:

- No tiene en cuenta el tamaño del tumor con respecto al volumen mamario, la distancia del tumor respecto al complejo areola-pezones ni la extensión del componente intraductal.
- No incorpora el grado de diferenciación (Grado Histológico 1-2-3) ni el perfil molecular del tumor (RE, RP, HER2, Ki67).
- La afectación de la piel en los tumores T4 no siempre es igual.
- No considera al carcinoma inflamatorio como una entidad propia y lo incluye dentro de los tumores localmente avanzados.

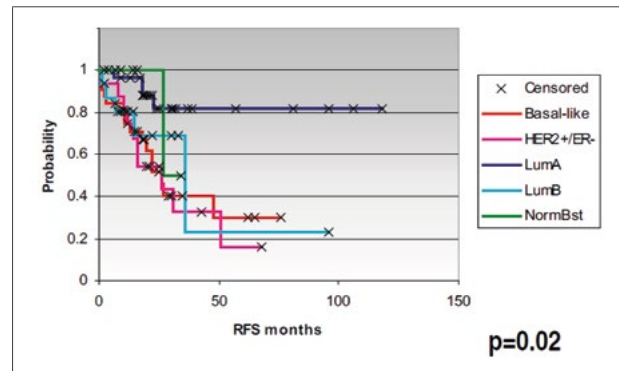


Figura 35.1. Pronóstico según el subtipo molecular. La RFS (supervivencia libre de recaída) es mayor en subtipo Luminal-A que en el resto<sup>1</sup>.

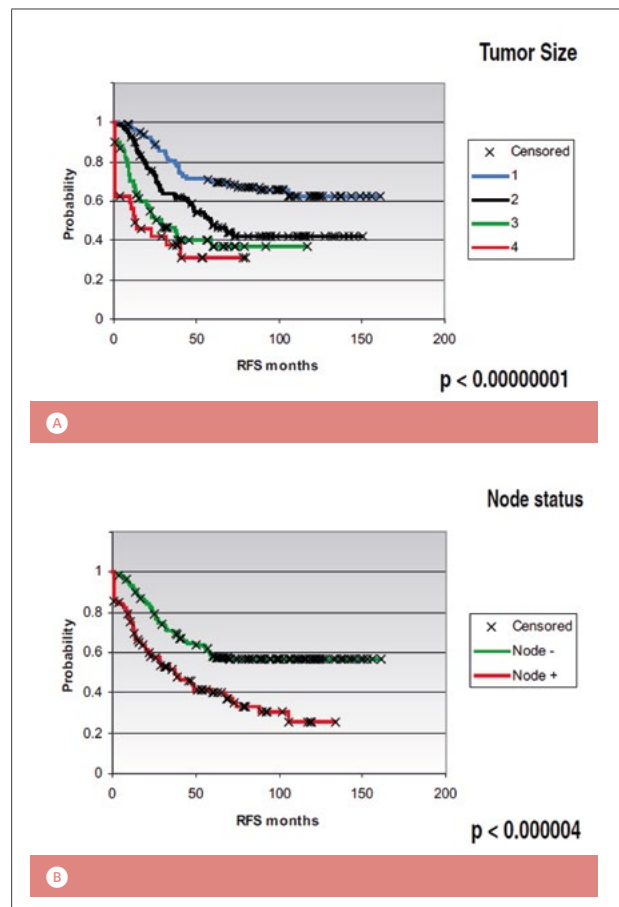


Figura 35.2. Pronóstico según el estadio.

**A** La supervivencia libre de recaída (RFS) es mayor en tumores de menor tamaño (T1).

**B** Sin afectación ganglionar axilar (N0). (BMC Genomics 2006; 7:96)

## 1. Estudio de extensión local.

Tras un diagnóstico histológico de cáncer de mama generalmente mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) pondremos en marcha el estudio de extensión local del tumor. Aunque habitualmente para el diagnóstico se realiza mamografía y ecografía y con ellas se hace una primera determinación, la valoración más exacta del tamaño tumoral (T) y la presencia de multifocalidad y multicentricidad se realizará de forma más fiable mediante resonancia magnética (RM) mamaria.

### A RM Mamaria:

Si tenemos en cuenta que un 25% de los tumores son multifocales, un 20% multicéntricos y un 3% bilaterales, la RM mamaria es la técnica más precisa en la valoración prequirúrgica. Es la prueba más fiable en la valoración del tamaño tumoral, de los focos adicionales, así como de la extensión local a zonas como pared torácica o ganglios de cadena mamaria interna o infraclaviculares. Esta valoración detallada escapa en muchos casos a la mamografía y la ecografía, siendo determinantes en la correcta estadificación, tratamiento y pronóstico.

Es importante detallar algunos aspectos importantes sobre la RM mamaria:

- Es una técnica compleja que requiere tecnología avanzada y radiólogos especializados. Necesita utilizar campos magnéticos de al menos 1,5T y antenas específicas de mama. Además, el radiólogo tiene que estar familiarizado con ella y realizar una correlación estrecha con el resto de las técnicas convencionales, logrando una valoración final multimodal.
- Es una técnica cara y no siempre disponible en todos los centros.
- La sensibilidad de la RM mamaria es prácticamente del 100%. Sin embargo, la especificidad es muy variable en función de diversos factores como la técnica o la experiencia del radiólogo. En esos casos la tasa de falsos positivos (FP) puede dar lugar a cambios de actitud quirúrgicos incorrectos como por ejemplo aumento de mastectomías. Actualmente este problema ha disminuido mucho gracias a la utilización de secuencias como la difusión y el uso de la biopsia asistida por vacío (BAV) guiada de RM que permite no realizar cirugías sobre hallazgos de imagen de RM, que no han sido previamente confirmados histológicamente.

Entre las **ventajas indiscutibles de la RM mamaria** se encuentran:

▸ **Valoración del tamaño tumoral:** La RM mamaria es la técnica más fiable en la detección del tamaño tumoral<sup>2</sup>. Es bien sabido que la mamografía y la ecografía infraestiman el tamaño tumoral. Aunque está descrito que la RM mamaria tiende a sobreestimar, la accesibilidad actual a la BAV con guía de RM posibilita que esto no suceda, ya que se logra determinar tamaños exactos biopsiando los dos extremos más alejados de la lesión cuando es necesario. Antiguamente se decía que la RM mamaria tenía menor capacidad de detección que la mamografía del componente intraductal, pero actualmente con las mejoras tecnológicas y la especialización de los radiólogos se ha demostrado que esto no es así, siendo la RM mamaria incluso capaz de detectar CDIS no calcificado y por tanto no visible en mamografía.

▸ **Detección de multifocalidad y multicentricidad:** Es capaz de detectar focos adicionales (que mamografía y ecografía no son capaces de detectar) en 10-30% de las pacientes. Además, en algunos casos encontramos varios tumores con diferente subtipo molecular lo que cambia el tratamiento adyuvante o hará recomendable comenzar con un tratamiento neoadyuvante<sup>3</sup>.

▸ **Detección de tumores contralaterales:** La RM mamaria es capaz de detectar entre 3-6 % de tumores síncronos en la mama contralateral. De hecho, la tasa de detección de carcinoma contralateral en el seguimiento disminuye de un 4% a un 1.7% en aquellos que tuvieron RM mamaria preoperatoria. De todos ellos, un 75% de estos tumores no son detectados con la mamografía.

▸ **Extensión local:** La RM mamaria permite visualizar áreas que la mamografía y la ecografía no son capaces de valorar como la extensión local a estructuras de pared torácica, piel, mediastino, ganglios cadena mamaria interna o región infraclavicular. Sin embargo, aunque la RM mamaria es útil en la valoración axilar, debe ser complementaria a la ecografía axilar que nunca debe faltar.

La RM mamaria tiene algunos inconvenientes:

▸ **Baja especificidad con alta tasa de FP:** Esto disminuye con la experiencia del radiólogo y biopsiando cualquier hallazgo que pueda modificar la cirugía.

▸ **Aumento de la tasa de mastectomías:** Actualmente está contraindicado realizar RM mamaria si no se dispone de medios para realizar BAV con guía de RM. De este modo no se debería realizar ninguna mastectomía que no estuviera realmente indicada y confirmada histológicamente.

▸ **Resultados contradictorios en tasa de márgenes afectos y recidivas.**

▸ **No ha demostrado aumentar la supervivencia.**

Respecto a estos dos últimos puntos hay que reseñar que los metanálisis realizados incluyen estudios antiguos con multitud de sesgos, con RM mamaria sin antenas específicas, de bajo campo, sin especificar si la realizaban radiólogos especializados o en centros sin BAV guiada por RM, no confirmándose histológicamente los hallazgos adicionales y sin correlación del patólogo con los hallazgos visualizados en RM<sup>4</sup>.

Por todo ello, hoy día no existe consenso en las diferentes guías, siendo además las diferencias notables entre Europa donde la EUSOBI (European Society of Breast Imaging)<sup>5</sup>, que la recomienda sistemáticamente y Estados Unidos. En muchas guías dejan a elección del médico el solicitarla, recomendándola al menos en aquellos casos donde haya discrepancia de tamaño entre mamografía y ECO, casos de mama densa, carcinomas lobulillares y cuando la paciente vaya a recibir irradiación parcial de la mama (EUSOMA)<sup>5</sup>.

## B PEM/MAMMI:

Son equipos PET de alta resolución diseñados específicamente para el estudio de la mama, siendo capaces de identificar regiones con metabolismo tumoral activo, con una resolución espacial cercana a 1.5 mm. Su principal limitación es la detección de lesiones localizadas <3 mm del pectoral para los equipos MAMMI-PET<sup>6</sup> y a menos de 2 cm de la pared torácica para los PEM<sup>7</sup> (Positron Emission Mammography), por encontrarse fuera del campo de adquisición. PEM/MAMMI tiene mayor sensibilidad en la detección de lesiones de pequeño tamaño, aunque debido a limitaciones técnicas, la tasa de detección global no es superior a los equipos PET-TC de cuerpo completo<sup>8</sup>. En la actualidad, sus indicaciones se limitan a la estadificación locorregional y valoración de la respuesta al tratamiento, sin embargo, la mejora en los detectores y el diseño de equipos multimodales que combinan imagen funcional y anatómica (dbPET-MR, PEM-Sonic, dbPET-TC) cambiará el paradigma y las indicaciones actuales<sup>9</sup>.

## 2. Estudio de extensión sistémico.

Debido a las campañas de detección precoz (cribado mamográfico) la mayoría de las pacientes se diagnostican en estadio inicial y sólo un 5-6% en estadio IV<sup>10,11</sup>. Actualmente está en debate la necesidad de realizar estudio de extensión en cáncer de mama inicial (estadio I-II) sin signos o síntomas de enfermedad a distancia. Aun así, el estudio para la detección de metástasis no clínicamente evidentes/asintomáticas (generalmente en pulmón, hígado y hueso) es importante de cara a ofrecer un mejor pronóstico y tratamiento, aunque su impacto en la supervivencia no está claro<sup>12</sup>.

- Los **marcadores tumorales** no están indicados en la evaluación inicial del cáncer de mama aunque pueden ayudar en el seguimiento de la enfermedad metastásica junto con pruebas de imagen.
- **Tórax:** Tradicionalmente se utiliza la radiografía de tórax para la detección de metástasis pulmonares, siendo muy específica pero poco sensible. La TC de tórax es más sensible que la radiografía de tórax, evaluando mucho mejor el parénquima pulmonar, mediastino, esqueleto axial, ganglios axilares, supraclaviculares y cervicales bajos, así como la parte superior del hígado; sin embargo, tiene un 14% de falsos positivos<sup>12</sup>.

James et al<sup>12</sup> estudian la utilidad de la TC de tórax frente a la radiografía de tórax de forma retrospectiva en su hospital entre 2012-2016 en 726 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama. Se realiza TC de tórax a 335 de estas pacientes (200 con estadio inicial I-II, 93 con estadio III o candidatas a neoadyuvancia y 36 con recaída local). En las mujeres con estadio inicial I-II tan sólo diagnostican metástasis asintomáticas en 4 pacientes (2%), siendo la probabilidad de encontrar metástasis 4 veces mayor en el grupo con cáncer avanzado (estadio III o pacientes candidatas a neoadyuvancia). En este estudio el número de pacientes a estudiar para encontrar una TC verdadero positivo es de 50 para el estadio inicial, 12 para el avanzado y 18 para las recaídas.

- **Abdomen (hígado):** Suele ser suficiente con una ecografía, aunque en caso de dudas debería realizarse RM de abdomen.
- **Hueso:** La gammagrafía ósea con Tc<sup>99m</sup>-difosfonatos (GO) es una técnica comúnmente utilizada para la detección de metástasis óseas por su disponibilidad, sensibilidad y coste razonable. Aproximadamente un 8% de las pacientes con cáncer de mama desarrollaran metástasis óseas, elevándose al 30-85% en estadios avanzados y siendo la

afectación ósea el primer lugar de metástasis en el 26-50% de los casos<sup>13</sup>. Sin embargo, la prevalencia de metástasis óseas en estadios iniciales (I-II) es inferior al 10%, por lo que su utilidad es controvertida y en algunas guías no recomendada<sup>14</sup>.

Las guías de 2013 de Radiólogos del Royal Marsden sugieren que podría obviarse la GO en el estudio de extensión del cáncer de mama en pacientes asintomáticas con TC tórax/abdomen/pelvis normales<sup>15</sup>. En un estudio del Hospital de Cardiff<sup>15</sup> se evalúa de forma retrospectiva la utilidad de realizar GO y TC corporal a las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (N2, N3, T4). Estudian 105 pacientes entre 2006-2016 en las que se han realizado ambas pruebas, encontrando que en 33 pacientes (31.4%) ambas pruebas son normales, en 39 (37.1%) ambas pruebas detectan metástasis, en 5 la GO es positiva con TC normal (lesiones óseas fuera del campo de estudio de la TC) y en 28 pacientes alguna prueba es equívoca. De las 39 pacientes con ambas pruebas positivas hay una alta concordancia entre las lesiones observadas por TC y GO, por lo que concluyen que en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado asintomáticas es innecesario realizar la GO, siendo suficiente la TC corporal.

	• Estudio locorregional	• Estudio a distancia (nivel evidencia II-A, III-B)
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Mx bilateral + ECO-mamas</li> <li>&gt; RM-Mamas opcional</li> <li>&gt; ECO-Axilar</li> </ul>	Estudio sistémico rutinario no indicado para EBC (T1-2, N0-1) en ausencia de síntomas/signos. GO y TC corporal en estadios avanzados. TC corporal, GO ± PET en neoadyuvancia.
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Mx bilateral + ECO-mamas</li> <li>&gt; RM-Mamas</li> <li>&gt; ECO-Axilar</li> </ul>	Estudio sistémico rutinario no indicado para iniciales. Considerar TC corporal (o TC tórax y ECO abdomen) y GO en axila positiva, T <sub>2</sub> ≥5cm, biología agresiva o presencia de signos/síntomas. PET-TC en neoadyuvancia, localmente avanzado y/o inflamatorio.
SEOM	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Mx bilateral + ECO-mamas</li> <li>&gt; RM-Mamas</li> <li>&gt; ECO-Axilar</li> </ul>	Estudio sistémico rutinario no indicado para iniciales. TC corporal y GO en localmente avanzado o presencia de signos/síntomas. PET-TC adicional en localmente avanzado.
NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Mx bilateral + ECO-mamas</li> <li>&gt; RM-Mamas opcional</li> <li>&gt; ECO-Axilar</li> </ul>	Estudio sistémico rutinario no indicado para inicial. Realizar estudios radiológicos en presencia de signos/síntomas.

Mx: Mamografía; ECO: Ecografía; RM: Resonancia; GO: Gammagrafía ósea.

Tabla 35.I. Recomendaciones para estudio de extensión.

En base a la experiencia y la lectura crítica de la bibliografía disponible, se considera que en el estudio de extensión del cáncer de mama la GO es necesaria en estadios avanzados y pacientes candidatas a neoadyuvancia, así como en estadios iniciales I-II con síntomas o elevación de fosfatasa alcalina. Ahora bien, en centros con alta disponibilidad y dado su bajo coste, sería recomendable su realización de manera sistemática, observándose modificaciones en diagnóstico en 2-3% estadios I y 6% en estadios II; por otro lado, disponer de un estudio basal es de gran utilidad en sucesivos controles.

- **PET-TC (18F-FDG PET/TC):** De acuerdo con las guías NCCN<sup>16</sup> (National Comprehensive Cancer Network), ESMO<sup>17</sup> (European Society for Medical Oncology), SEOM<sup>18</sup> (Sociedad Española de Oncología Médica) y NICE<sup>19</sup> (National Institute for Care Excellence) **Tabla 35.1** véase pág. 282, el PET no está indicado en pacientes con estadio inicial, pero sí en cáncer de mama localmente avanzado ya que el riesgo de metástasis tempranas es suficientemente alto como para justificar dicha prueba. Una revisión sobre el tema de la Sociedad Española de Medicina Nuclear de 2017<sup>20</sup>, concluye que el PET

no está indicado en el estudio extensión del cáncer de mama inicial con axila negativa, pero sí en las pacientes con axila positiva y especialmente con tumores localmente avanzados donde se describe un aumento en la tasa de detección de metástasis mayor del 20%, además de cambiar el tratamiento inicial en un 52% en los tumores más agresivos como los inflamatorios, 7-13% en localmente avanzados y 1-8% en los iniciales. La recomendación del PET en el estadio inicial de los tumores triple negativos es aún limitada<sup>21</sup>.

Teniendo en cuenta que el PET-TC puede detectar metástasis no visibles por otras técnicas de imagen<sup>21</sup>, las discrepancias entre las guías en cuanto a nivel de evidencia y recomendaciones, podrían deberse al uso de diferentes escalas de evaluación, siendo la mayoría diseñadas para evaluar la respuesta a un tratamiento y no para diagnóstico. Al ser una técnica cada vez más accesible y asequible, creemos que en las futuras guías clínicas la 18F-FDG PET-TC, debería ser incluida como estudio de extensión inicial en tumores localmente avanzados y en pacientes de alto riesgo, necesi-tándose más estudios coste-efectividad. **Fig. 35.3**

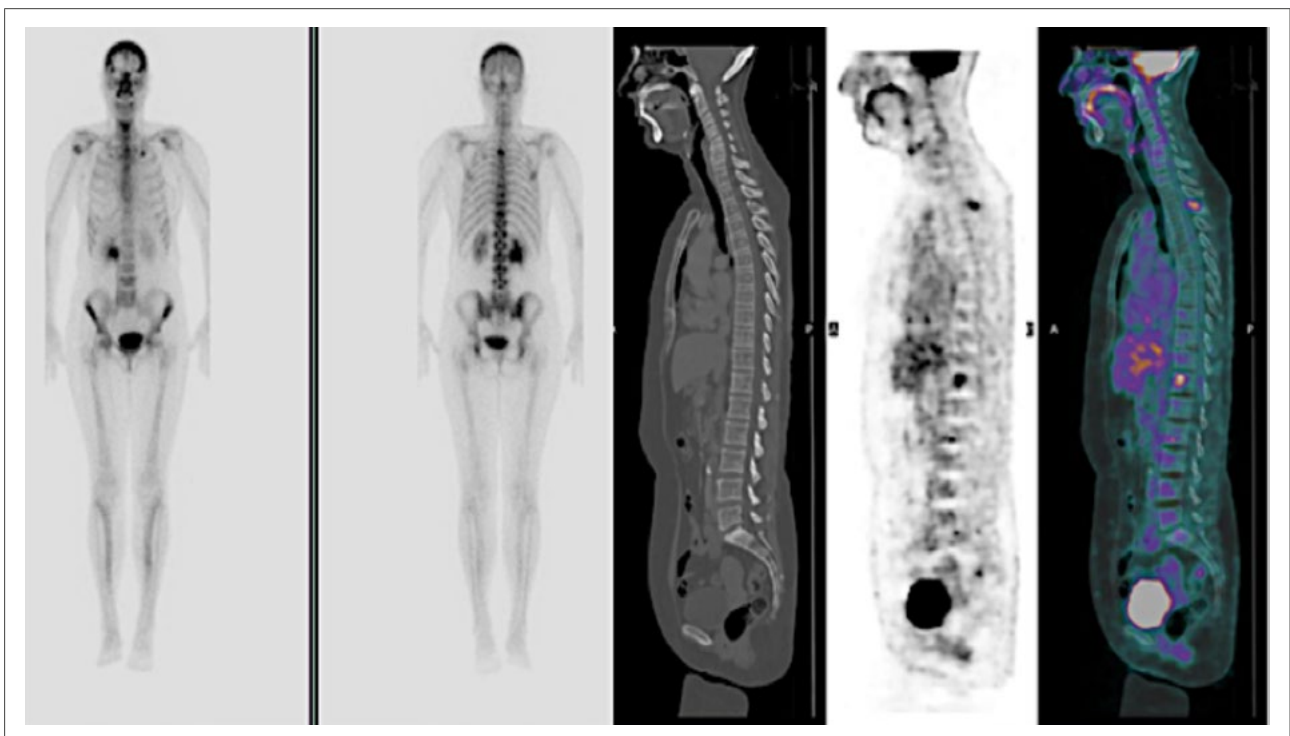


Figura 35.3. Gammagrafía ósea con depósito en T3 compatible con metástasis (M1). PET-TC con captaciones en T3 y T12 compatibles con M1.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El sistema TNM junto con la clasificación molecular del cáncer de mama son fundamentales para poder ofrecer un tratamiento a la paciente.
- El estudio locorregional del cáncer de mama debe incluir mamografía, ecografía mamaria y siempre que sea posible resonancia magnética mamaria.
- El estudio sistémico en principio no está indicado, de forma rutinaria, en pacientes con cáncer de mama inicial.
- El estudio radiológico sistémico (TC corporal y gammagrafía ósea) debe hacerse en todas las pacientes con estadios avanzados, candidatas a neoadyuvancia, biología tumoral agresiva y/o signos/síntomas de enfermedad a distancia.
- El PET puede estar indicado en pacientes con tumor localmente avanzado, inflamatorio o candidatas a neoadyuvancia.

## 📖 Bibliografía:

- [1] Hu Z, Fan C, Oh DS et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- [2] Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. *Eur J Cancer* 2005;41(10):1393-1401.
- [3] Clauser P, Mann R, Athanasiou A, et al. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilization of breast MRI in clinical practice. *Eur Radiol* 2018;28(5):1909-18.
- [4] Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18(7):1307-18.
- [5] Sardaneli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296-316.
- [6] Koolen BB, Aukema TS, González Martínez AJ, et al. First clinical experience with a dedicated PET for hanging breast molecular imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57(1):92-100.
- [7] Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, et al. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. *J Nucl Med* 2000;41(11):1851-8.
- [8] Teixeira SC, Rebolleda JF, Koolen BB, et al. Evaluation of a hanging-breast PET system for primary tumor visualization in patients with stage I–III breast cancer: Comparison with standard PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206(6):1307-14.
- [9] Narayanan D, Berg WA. Dedicated breast gamma camera imaging and breast PET. *PET Clin.* 2018;13(3):363-81.
- [10] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7-34.
- [11] Proyecto El Álamo III. GEICAM. Madrid: Comuniland S.L.; 2014. Disponible en: <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2017/04/Lib-El-AlamoIII-Anexo-I.pdf>
- [12] James A, Teo M, Ramachandran V, et al. A critical review of the chest CT scans performed to detect asymptomatic synchronous metastasis in new and recurrent breast cancer. *World J Surg Oncol* 2019;17 (1):40-6.
- [13] Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2942-53.
- [14] Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN, et al. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *J Am Coll Radiol.* 2010;7(6):400-9.
- [15] Bansal GJ, Vinayan Changaradil D. Planar bone scan versus computerized tomography in staging locally advanced breast cancer in asymptomatic patients: Does bone scan change patient management over computerized tomography? *J Comput Assist Tomogr* 2018;42(1):19-24.
- [16] User Guide. NCCN Imaging appropriate use criteria (NCCN Imaging AUCTM). Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/imaging/pdf/User\\_Guide\\_NCCN\\_Imaging\\_Appropriate\\_Use\\_Criteria.pdf](https://www.nccn.org/professionals/imaging/pdf/User_Guide_NCCN_Imaging_Appropriate_Use_Criteria.pdf)
- [17] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 (Suppl 5):v8-30.
- [18] Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, et al. SEOM Clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
- [19] NICE guidelines. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.; 2018. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng101](http://www.nice.org.uk/guidance/ng101)
- [20] Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Álvarez Ruiz S, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumor Biol* 2017;39(10):1-23.
- [21] Groheux D, Espie M, Giacchetti S, et al. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology.* 2013;266(2):388-405.

## ▶ Capítulo 36

# Firmas genéticas.

### ▼ Introducción.

Josep Isern Verdum

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 de los ganglios linfáticos, grado, tipo histológico y estado de los receptores; pero estos criterios son imperfectos. Así, pacientes que precisan ser tratadas, no lo son, y otras pacientes son tratadas innecesariamente. Es necesario mejorar la evaluación pronóstica.

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.

En conclusión, la implantación de las técnicas moleculares en el estudio rutinario del cáncer de mama requerirá de un proceso de validación, estandarización y obviamente disminución de los costes. Los datos que aportarán los estudios prospectivos multicéntricos de cada plataforma serán la base del diseño de los futuros protocolos de tratamiento del cáncer de mama en práctica clínica, indicando con datos objetivos qué pacientes serán las candidatas óptimas a tratamiento adyuvante

En la actualidad han aparecido diferentes test que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo. El dilema surge ¿Cual utilizar?, un conocimiento de las características del test, su valor predictivo y sobretodo de las particularidades de la población de pacientes sobre la que se ha desarrollado el test dará la respuesta. Seguidamente se describen los cuatro tests genéticos más utilizados en la práctica clínica, los autores han sido designados por las compañías promotoras de cada test, se ha respetado totalmente el redactado y se ha incluido una bibliografía al final de cada apartado.

## 1. Test MammaPrint®.

Noelia Martínez Jáñez.

### 1.1. Descripción técnica del test.

Desarrollado en 2002 por el Netherlands Cancer Institute a partir de arrays de expresión de los 25.000 genes del genoma de 78 pacientes pNO, estadio I o II, con tumores <5 cm, tratadas sólo quirúrgicamente, sin terapia sistémica y con seguimiento a largo plazo. Se aislaron 231 genes específicos de cáncer de mama y se eligieron los 70 de expresión relacionados con: La evasión de la apoptosis, interrupción de señales antiproliferativas, alteración de factores de crecimiento, proliferación y transformación oncogénica, ciclo celular incontrolado, adhesión y remodelado alterado de la matriz extracelular, aumento de motilidad o reorganización de filamentos de actina, metabolismo alterado en microambiente de hipoxia, angiogénesis y otros de función desconocida<sup>1</sup>.

La primera validación clínica se realizó mediante un estudio retrospectivo con 295 muestras de pacientes con cáncer de mama (144 tenían afectación ganglionar y 151 sin afectación ganglionar)<sup>2</sup>. Se incluyeron pacientes menores de 53 años, con tumores menores a 5 cm, que se habían tratado con de forma loco-regional (56 %) o en combinación con tratamiento adyuvante (44%), de los cuales el 31% recibieron quimioterapia, el 7% terapia hormonal y el 7% ambas. En el grupo de buen pronóstico (115 tumores) la supervivencia global a 10 años fue del 95 % y en el grupo de mal pronóstico (180 tumores) del 55%.

Se relacionó con los criterios clínico-patológicos empleados en ese momento, como St. Gallen y National Institutes of Health (NIH)<sup>2</sup>. Las pacientes consideradas de bajo riesgo por perfil genómico tenían una mejor supervivencia libre de metástasis en comparación con las pacientes clasificadas como de bajo riesgo según criterios clínicos.

Fue la primera firma genética autorizada por la FDA (2007). Inicialmente fue validada en tejidos frescos, pero posteriormente se validó en tejido fijado en formol e incluido en parafina, obteniendo una nueva autorización de la FDA<sup>3</sup>. Con los análisis de expresión de los genes pueden desarrollarse otros perfiles y leerse en el tejido sometido para la clasificación original.

Por ejemplo, el tejido sometido para los análisis en MammaPrint® también puede usarse para determinar otros perfiles, como:

▸ **Blueprint®:** Establece subtipos moleculares a través de ARN mensajero (ARNm) de 80 genes, clasificándolos en 4 distintos subtipos (basal, luminal A, luminal B y HER2), proporcionando información sobre sensibilidad a quimioterapia.

▸ **TargetPrint®:** Es un estudio de microarreglos de expresión genética que provee una valoración cuantitativa de los niveles de receptores estrogénicos, receptores de progesterona y factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) en el ARNm. TargetPrint® proporciona un resultado numérico en una escala continua entre -1.0 y +1.0, dando un resultado definitivo: positivo o negativo<sup>4</sup>.

La combinación de MammaPrint® con Blueprint® y TargetPrint®<sup>5</sup> permite estadificar a las pacientes en los siguientes subgrupos: Tipo luminal de bajo riesgo por MammaPrint® (similar al luminal A), tipo luminal de alto riesgo por MammaPrint® (similar a luminal B), tipo factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) y tipo basal<sup>6</sup>.

### 1.2. Validación analítica.

Los resultados de las muestras en los diferentes estudios manifiestan una precisión relativa general del 99% con una reproducibilidad del 99% y una variabilidad máxima del 5% en múltiples muestras de un mismo tumor (heterogeneidad tumoral). La reproducibilidad de los resultados entre tejido fresco y tejido tumoral de mama fijado en formol e incluido en parafina (FFIP) es del 97.3%, con una repetibilidad del 98.7% y una reproducibilidad del 96% en muestras replicadas del mismo tumor, analizadas en laboratorios separados<sup>3</sup>.

### 1.3. Validación pronóstica.

El test fue inicialmente validado como factor pronóstico independiente de factores clínico-patológicos y de HER2 en una serie de 295 pacientes de cáncer de mama inicial (pNO), que no recibieron quimioterapia. En el estudio multivariante, se demostró como un predictor independiente más potente de Supervivencia Libre de Metástasis (SLM) a los 10 años, por encima de la edad, el grado tumoral, el diámetro del tumor y los receptores hormonales<sup>2</sup>.



Buyse M et al.<sup>7</sup> confirmó en un estudio independiente de validación, realizado por el Consorcio TRANSBIG, en el que se evaluaron un total de 302 pacientes sometidas cirugía pero sin tratamiento sistémico adyuvante. La SLM media a los 10 años fue del 90% para los tumores de “bajo riesgo” y del 70% para los de “alto riesgo”.

Existen otros trabajos retrospectivos que confirman el valor pronóstico en pacientes con afectación ganglionar (1 a 3 ganglios), como en pacientes post-menopáusicas<sup>8-10</sup>. En el 2014, Drukker y cols. publicaron la actualización de las pacientes de la primera cohorte de validación independiente tras un seguimiento de 18.5 años, demostrando y constatando con fiabilidad el valor pronóstico de esta plataforma<sup>11</sup> para estratificar el riesgo de recaída de la mujeres con cáncer de mama.

#### 1.4. Validación predictiva.

El valor predictivo de MammaPrint<sup>®</sup> se ha estudiado en un análisis conjunto de 541 pacientes procedentes de diferentes series, de las cuales 315 recibieron terapia endocrina y 226 quimioterapia seguida de hormonoterapia. En el grupo de pacientes de bajo riesgo la tasa de supervivencia libre de recaída a distancia (DDFS) fue 93% para las que recibieron solo terapia endocrina y 99% para las que recibieron quimioterapia seguida de terapia endocrina. En el grupo de alto riesgo, la DDFS fue 76% vs 88%. Estos resultados se mantuvieron en el análisis multivariante<sup>12</sup>. En el estudio RASTER se incluyeron 427 pacientes

de forma prospectiva en un periodo de tiempo de 2004 a 2006 y se recomendó a los investigadores el uso de quimioterapia en las pacientes de alto riesgo, por tanto no se trataba de un estudio aleatorizado. El uso de MammaPrint<sup>®</sup> cambió la decisión de usar quimioterapia en un 20% de pacientes. La tasa de DDFS fue del 96.1% en el grupo de bajo riesgo y del 89.8% en el grupo de alto riesgo, de estas pacientes el 85% recibió tratamiento de quimioterapia<sup>6</sup>.

#### 1.5. Validación clínica nivel IA.

La validez clínica de la plataforma se ha obtenido mediante un estudio fase III, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, el MINDACT<sup>13</sup> (Microarray in Node 0-3 positive Disease may Avoid Chemotherapy). **Fig. 36.1**. El estudio incluía a 6.693 mujeres, de las cuales el 80% no tenían afectación ganglionar y un 20% tenían de 1 a 3 ganglios afectos, en las que se realizaba una predicción del riesgo clínico mediante la plataforma Adjuvant! Online y una predicción del riesgo genómico mediante la plataforma MammaPrint<sup>®</sup>. Fueron consideradas de alto riesgo clínico y genómico el 55% y de bajo riesgo el 13%. Aquellas pacientes que presentaban un resultado discordante (el 32 %) se aleatorizaban a recibir terapia endocrina o la combinación de quimioterapia y terapia endocrina. El objetivo primario del estudio era la supervivencia libre de enfermedad a distancia a los 5 años en el grupo de pacientes discordantes. Este objetivo se alcanzó puesto que las pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico a los 5 años tenían una supervivencia de 94.7 % (IC 92.5- 96.2).

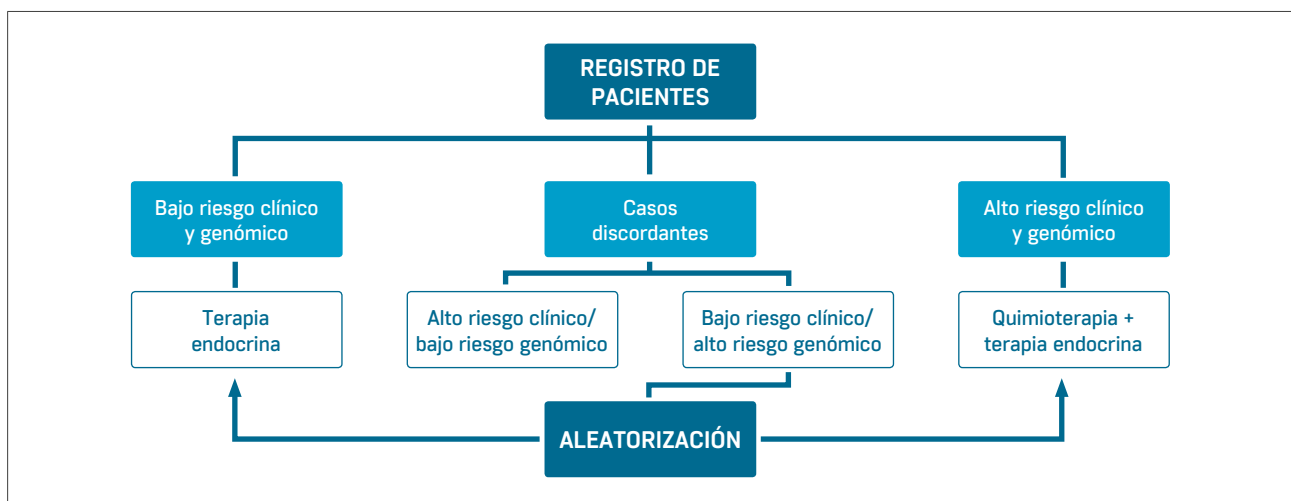


Figura 36.1. Diseño del estudio MINDACT (Microarray in Node 0-3 positive Disease may Avoid Chemotherapy).

En el grupo de pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico, el uso de quimioterapia adyuvante parece tener resultados mejores con una tasa de supervivencia libre de enfermedad metastásica, libre de recaída y supervivencia global de 1.5%, 2.8% y 1.4% veces mayor respectivamente en las pacientes que recibían tratamiento quimioterápico frente a las que no lo recibían. Sin embargo, el estudio no estaba diseñado para determinar una diferencia significativa entre ellas. Debido a que los tumores incluidos en el estudio eran luminales y que éstos se caracterizan por tener recaídas tardías, es necesario continuar el seguimiento para la actualización de estos datos<sup>5-14</sup>. Según la Sociedad Americana de Oncología (ASCO)<sup>15-18</sup> las indicaciones de MammaPrint<sup>®</sup> son:

1 Pacientes con cáncer de mama RH+/HER2- sin afectación ganglionar de alto riesgo clínico para guiar las decisiones terapéuticas, al haber un grupo de buen pronóstico genómico con un beneficio limitado del tratamiento con quimioterapia.

2 Pacientes con cáncer de mama con RH+/HER2- con afectación de 1-3 ganglios linfáticos y alto riesgo clínico. Sin embargo, estas pacientes deberán ser informadas de que no se puede descartar un beneficio del tratamiento de quimioterapia, especialmente en aquellas con más de un ganglio linfático afecto.

Varias publicaciones revelan la superioridad de MammaPrint<sup>®</sup> frente a Oncotype DX<sup>®</sup> desde el punto de vista de coste-efectividad y AOL, pudiendo reducir en mayor número las pacientes sometidas a quimioterapia, disminuyendo costes y contribuyendo a mejorar la eficiencia del sistema de salud. Además, MammaPrint<sup>®</sup> puede producir mayor beneficio clínico<sup>19</sup> en términos de LYs y QALYs que Oncotype DX<sup>®20,21</sup>.

### 1.6. Indicaciones actuales demostradas y perspectivas de futuro.

MammaPrint<sup>®</sup> es un test dicotómico que carece de la ambigüedad del grupo de riesgo intermedio, y permite prescindir de forma segura del tratamiento quimioterápico en las pacientes de bajo riesgo, sin que ello influya en su evolución clínica, con un nivel de evidencia IA.

### Bibliografía:

- [1] van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-6.
- [2] van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(25):1999-2009.
- [3] Sapino A, Roepman P, Linn SC, et al. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn* 2014;16(2):190-7.
- [4] Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol*. 2007;8(12):1079-87.
- [5] Viale G, de Snoo FA, Slaets L, et al. Immunohistochemical versus molecular (BluePrint and MammaPrint) subtyping of breast carcinoma. Outcome results from the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(1):123-31.
- [6] Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer*. 2013;133(4):929-36.
- [7] 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(17):1183-92.
- [8] Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116(2):295-302.
- [9] Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol*. 2010;21(4):717-22.
- [10] Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):483-95.
- [11] Drukker CA, van Tinteren H, Schmidt MK, et al. Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 143(3):587-92.
- [12] Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(3):655-61.
- [13] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717-29.
- [14] Sgroi DC, Brufsky A. Biomarkers for early-stage breast cancer: Clinical utility for extended adjuvant treatment decisions. *J Clin Oncol*. 2016; 34(32):3941-2.
- [15] Copur MS, Ramaekers R, Gauchan D, et al. Recent ASCO guideline on the use of biomarkers for adjuvant systemic therapy in early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3943-4.
- [16] Lange S, Scheibler F, Flee D, et al. Interpretation of the results of the MINDACT Study and consequent recommendations in the updated ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):429-30.
- [17] Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2838-47.
- [18] Krop I, Ismaila N, Stearns V. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline focused update guideline summary. *J Oncol Pract*. 2017;13(11):763-6.
- [19] Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: a decision-analytic model. *Cancer*. 2012;118(20): 5163-70.
- [20] Segui MA, Crespo C, Cortes J, et al. Genomic profile of breast cancer: cost-effectiveness analysis from the Spanish National Healthcare System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14(6):889-99.
- [21] Retel VP, Joore MA, Knauer M, et al. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1382-91.

## 2. Test Oncotype DX®.

Carlos Hagen.

### 2.1. Descripción técnica.

El test Oncotype DX® para cáncer de mama invasivo ha sido desarrollado por Genomic Health Inc. Fue el primer test validado clínicamente y es la plataforma con mayor evidencia científica en la actualidad. Cuantifica la expresión de 21 genes en muestras de cáncer de mama mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR)<sup>1</sup>. La prueba se realiza en muestras de tejido tumoral fijado en formaldehído y embebido en parafina. Las muestras se procesan en un laboratorio central regulado por la Ley de Mejora de los Laboratorios Clínicos (CLIA) americana y por el Colegio de Patólogos Americanos (CAP). La técnica es precisa, exacta y altamente reproducible en un amplio rango dinámico. Minimiza la variabilidad que puede resultar del método de preparación del tejido, tipo de fijador tisular y tiempo de fijación, la antigüedad del bloque tumoral, la heterogeneidad de la muestra, así como de la variabilidad en la preparación o almacenamiento.

El test Oncotype DX® asocia un algoritmo que, en base a la expresión de los 21 genes analizados, calcula un resultado Recurrence Score® (RS) con un valor dentro del rango de 0 a 100.

Este resultado permite identificar individualmente a las pacientes respecto a su necesidad de recibir quimioterapia o no como parte de su tratamiento adyuvante:

▸ **Recurrence Score  $\leq$  25**  
(hormonoterapia solamente).

▸ **Recurrence Score  $>$  25**  
(hormonoterapia + quimioterapia).

### 2.2. Justificación científica de los genes del panel.

En un primer paso, se seleccionaron 250 genes relacionados con el cáncer de mama a partir de varias fuentes como, por ejemplo, bases de datos de microarrays, bases de datos genómicas y publicaciones científicas<sup>2-5</sup>. Posteriormente, se correlacionaron los niveles de expresión de estos 250 genes con el intervalo libre de recurrencia en 3 ensayos clínicos independientes<sup>6-8</sup>, los cuales incluyeron un total de 447 pacientes con cáncer de mama de las que se conocía su evolución clínica. A partir de estos estudios se identificaron 16 genes que presentaban una correlación consistente con el intervalo libre de recurrencia. A este panel se añadieron 5 genes de referencia, utilizados para normalizar y asegurar la exactitud del análisis de expresión de estos 16 genes relacionados con el desarrollo y evolución del cáncer de mama. **Fig. 36.2**

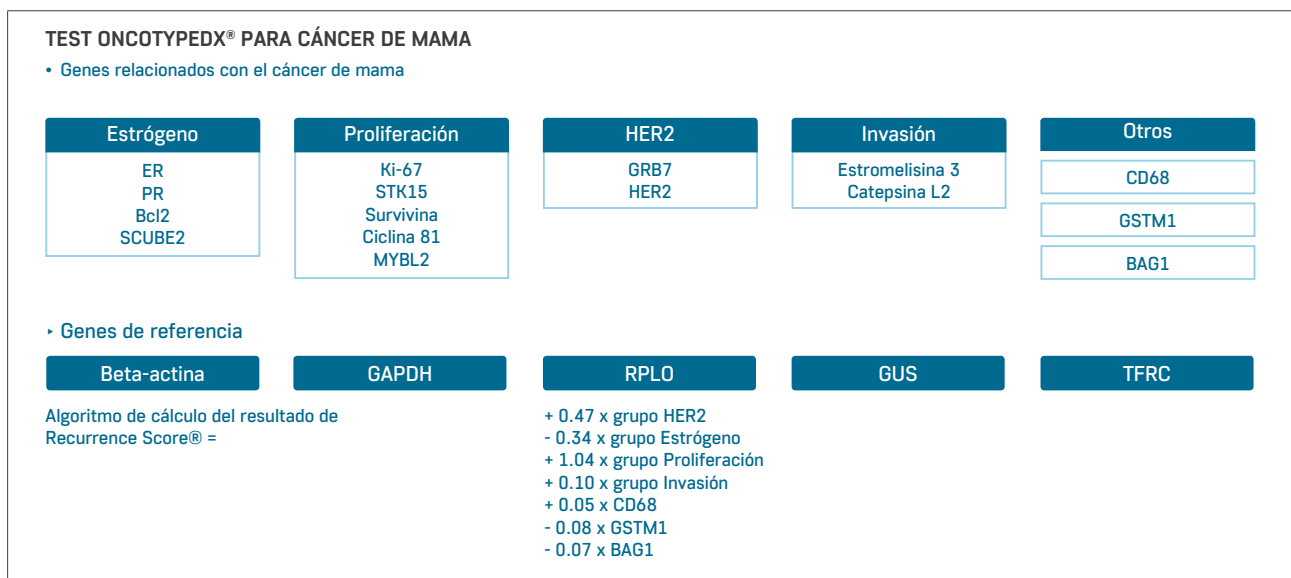


Figura 36.2. Test OncotypeDx®: Panel de 21 genes y algoritmo de cálculo del resultado de Recurrence Score®. Adaptado de Paik et al. N Engl J Med. 2004.

▶ Total pacientes N=9719	RS 0-10 <sup>2</sup> N=1619	RS 11-15 <sup>1</sup> N=2373	RS 16-20 <sup>1</sup> N=2712	RS 21-25 <sup>1</sup> N=1626	RS 26-100 <sup>2</sup> N=1389
▶ Edad >50 años	Sin beneficio QT				Beneficio sustancial QT > 20%
▶ Edad ≤50 años	Sin beneficio QT	Beneficio QT ≈ 1.6%	Beneficio QT ≈ 6.5%		

Tabla 36.1. El análisis principal del estudio TAILORx demostró que solo las pacientes con RS >25 se benefician de la adición de quimioterapia. No obstante el gran tamaño del estudio permitió ajustar estos resultados en función de la edad de las pacientes. Adaptado de Paik et al. *J. Clin Oncol.* 2006 y Sparano et al. *N Engl J Med.* 2018.

### 2.3. Estudios de validación. Evidencia clínica.

El test fue desarrollado en base a los estudios NSABP B-14, Kaiser Permanente y JBCRG, los cuales incluían a pacientes con receptores de estrógeno positivos (RE+), y ha sido posteriormente validado para predecir el riesgo de recidiva y el beneficio de la quimioterapia adyuvante a 10 años en pacientes RE+ y HER2 negativo (HER2-)<sup>1,9-17</sup>. El valor pronóstico del Recurrence Score se ha demostrado tanto en pacientes tratadas con tamoxifeno<sup>1,12-14,17</sup> como con inhibidores de la aromatasas<sup>13</sup>.

El valor predictivo del Recurrence Score para determinar al beneficio de la quimioterapia ha sido demostrado a través de tres estudios aleatorizados (NSABP B-20, SWOG 8814 y TAILORx)<sup>9,10,17</sup> en los que se comparaban los resultados clínicos de pacientes tratadas bien con hormonoterapia o con hormonoterapia más quimioterapia. En el primer estudio (NSABP B-20) se incluyeron a pacientes RE+ sin afectación ganglionar, observándose que aquellas que presentaban un RS >30 tenían una alta probabilidad de beneficio de la quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF), mientras que aquellas con un RS <18 obtenían un mínimo beneficio de este tratamiento. En el segundo estudio (SWOG 8814) se incluyeron a pacientes RE+ con afectación ganglionar. En este estudio se demostró que las pacientes con un RS >30 alto obtenían un claro beneficio de la quimioterapia con un régimen de ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo (CAF) y, al igual que en el estudio anterior, un RS <18 se asoció a un beneficio mínimo o nulo de la quimioterapia. En ambos estudios el test de interacción entre el resultado RS y el efecto del tratamiento quimioterápico fue estadísticamente significativo ( $p=0.038$  y  $p=0.029$ , respectivamente), indicando que el resultado RS era capaz de predecir el beneficio de la quimioterapia.

En estos estudios, sin embargo, no pudo establecerse la posibilidad de que algunas pacientes con resultado de RS intermedio pudieran beneficiarse de la quimioterapia, dado el número limitado de pacientes y el relativamente bajo número de eventos en este subgrupo. Esta pregunta ha quedado definitivamente respondida en pacientes RE+, HER2-, sin afectación ganglionar, por el estudio TAILORx, un estudio totalmente prospectivo, randomizado, con seguimiento a 9 años y realizado en más de 10.000 pacientes, el cual ha demostrado la ausencia de beneficio de la quimioterapia para todas aquellas pacientes con un  $RS \leq 25$ , así como el beneficio significativo de este tratamiento para aquellas mujeres con un  $RS >25$ . El excepcional tamaño del TAILORx permitió, además, ajustar estos resultados y determinar el potencial beneficio de la quimioterapia según la edad de las pacientes ( $\leq 50$  vs  $>50$  años) (Tabla 36.1). Las conclusiones del estudio TAILORx han sido adicionalmente respaldadas por estudios recientes en mundo real con más de 80.000 pacientes<sup>18</sup>.

Por su parte, el estudio RxPONDER<sup>19</sup>, también completamente prospectivo, randomizado y realizado en más de 9000 pacientes RE+, HER2-, permitirá confirmar el valor del resultado Recurrence Score en pacientes con un  $RS <25$  y con afectación de 1-3 ganglios. A la espera de estos resultados, los datos disponibles procedentes tanto de ensayos clínicos predictivos y prospectivos<sup>9,12</sup>, así como de estudios prospectivos recientes en mundo real<sup>18,20</sup> apuntan de manera sólida a que la omisión de quimioterapia en pacientes con un  $RS <18$  es una opción real que puede ser ya considerada en la práctica clínica<sup>21</sup>.

Tras los resultados de estudios recientes, en la actualidad se recomienda considerar la prolongación hasta 10 años del tratamiento hormonal en adyuvancia de las pacientes RE+.

En un estudio realizado en 1.065 pacientes, con y sin afectación ganglionar, el resultado Recurrence Score manifestó una fuerte capacidad pronóstica de la recurrencia tardía (5-15 años) en combinación con la expresión de RE. Así, pacientes con alta expresión cuantitativa de RE  $>9.1$  y resultados RS  $>18$  (especialmente por encima de 30) demostraron un riesgo significativamente mayor de recidiva tardía y un probable beneficio de la extensión del tratamiento con hormonoterapia. Por el contrario, aquellas pacientes con un Recurrence Score bajo (RS  $<18$ ) recibirían un beneficio marginal de la extensión de la terapia hormonal<sup>22</sup>. A estos resultados cabe añadir los resultados del estudio TAILORx, con un seguimiento a 9 años<sup>17</sup>.

El test Oncotype DX<sup>®</sup> es, hasta la fecha, el único test genómico con evidencia IA no solo pronóstica sino predictiva de beneficio de la quimioterapia adyuvante a 10 años en pacientes RE+, HER2-. Es así mismo el test que cuenta con mayor evidencia y consenso respecto a su capacidad predictiva en guías de manejo terapéutico tanto internacionales como nacionales: European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), St. Gallen, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), guía de consenso SEOM - Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Oncotype Dx<sup>®</sup> ha sido además referenciado de manera explícita como opción de preferencia en la última versión de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>23-28</sup> y es la única plataforma con capacidad de re-estadiaje según las actuales guías del American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>29</sup>. Adicionalmente, Oncotype DX<sup>®</sup> cuenta con la aprobación de agencias oficiales como NICE<sup>30</sup> y ha sido el único test comercial aprobado por la Agencia Alemana de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IQWiG)<sup>31</sup>. Por último, Oncotype DX<sup>®</sup> es el único test que cuenta con evidencia de soporte en mundo real a 10 años, en  $>80.000$  pacientes, y que confirman los resultados de sus ensayos clínicos<sup>18</sup>.

Existen además revisiones sistemáticas y meta-análisis comparativos en  $>12.000$  pacientes que demuestran que Oncotype DX<sup>®</sup> es la plataforma que menos quimioterapia asigna y que, al mismo tiempo, asocia el menor número de recurrencias<sup>32,33</sup>. Oncotype DX<sup>®</sup> cuenta con múltiples estudios de costo-efectividad

no solo internacionales, sino realizadas en el entorno sanitario español, demostrando que su uso conduce al ahorro de costes<sup>34-36</sup>. Por último, a los múltiples estudios que demuestran más de un 30% de cambios en las recomendaciones de tratamiento adyuvante<sup>37,38</sup> hay que sumar estudios recientes en pacientes con características de alto riesgo y que muestran hasta un 73% de tasa de cambio en las decisiones terapéuticas finales<sup>39</sup>.

#### 2.4. Indicaciones actuales demostradas.

El test Oncotype DX<sup>®</sup> es el único test que proporciona información pronóstica de riesgo e información predictiva del beneficio de la quimioterapia a 10 años, en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadio inicial, receptores de estrógeno positivos y HER2 negativo, sin afectación ganglionar o con 1- 3 ganglios positivos, ya sean pre o postmenopáusicas.

#### 2.5. Perspectivas de futuro.

Tras los excelentes resultados del estudio TAILORx<sup>17</sup>, y los prometedores datos previos<sup>40-42</sup>, existe actualmente un claro interés en la confirmación del valor de Oncotype DX<sup>®</sup> en nuevos contextos terapéuticos como la neoadyuvancia o la predicción de beneficio de los inhibidores de CDK4/6, con estudios ya en marcha. Adicionalmente, existe un claro interés en la realización de estudios dirigidos a profundizar en el valor específico del test en la predicción de la recurrencia tardía así como la omisión de hormonoterapia en pacientes de muy bajo riesgo.

Por otro lado, el test Oncotype DX<sup>®</sup> DCIS, ya comercializado, consiste en el análisis de expresión de 12 genes para pacientes con carcinoma ductal *in situ* de diagnóstico reciente y tratadas con escisión local, con o sin tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Este test permite la obtención de un resultado DCIS Score<sup>®</sup> y la cuantificación del riesgo de recidiva local (*in situ* o invasiva) a 10 años, estratificando a las pacientes en tres grupos de riesgo.

• Bajo con DCIS Score<sup>®</sup>  $<39$ .

• Intermedio con DCIS Score<sup>®</sup> entre 39 y 54.

• Alto con DCIS Score<sup>®</sup>  $\geq 55$ .

La validación de utilidad clínica del test procede de dos estudios, ECOG E5194<sup>43</sup> y Ontario DCIS cohort<sup>44</sup>, a los que hay que sumar los resultados de un meta-análisis sobre los datos combinados de ambos estudios en un total de 773 pacientes<sup>45</sup>, así como los resultados de varios estudios multicéntricos de impacto de decisión sobre el uso de la radioterapia y que demostraron de un 26.4% a 31% de tasa de cambio en la decisión final<sup>46,47</sup>. Teniendo toda esta información en cuenta, el resultado DCIS Score<sup>®</sup> permite la obtención de información biológica más allá de los criterios clínicos y patológicos, permitiendo la predicción a 10 años de cualquier tipo de recurrencia local (*in situ* o invasiva) y el establecimiento de una referencia clara para la identificación de aquellas pacientes que podrían no requerir radioterapia<sup>48</sup>.

## ☒ Bibliografía:

- [1] 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(27):2817-26.
- [2] Gruberger 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(16):5979-84.
- [3] Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES et al. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet*. 2003;33(1):49-54.
- [4] Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
- [5] Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-6.
- [6] Paik S, Shak S, Tang G et al. Multi-gene RT-PCR assay for predicting recurrence in node negative breast cancer patients – NSABP studies B-20 and B-14. 26th San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). 2003. Volume 82.
- [7] Cobleigh MA, Bitterman P, Baker J et al. Tumor gene expression predicts distant disease-free survival (DDFS) in breast cancer patients with 10 or more positive nodes: high throughput RT-PCR assay of paraffin-embedded tumor tissues. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:A3415.
- [8] Esteban J, Baker J, Cronin M et al. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer: multi-gene RT-PCR assay of paraffin-embedded tissue. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:A3416.
- [9] Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726-34.
- [10] Habel LA, Shak S, Jacobs MK et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*. 2006;8(3):R25.
- [11] Goldstein LJ, Gray R, Badve S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4063-71.
- [12] Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):55-65.
- [13] Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1829-34.
- [14] Toi M, Iwata H, Yamanaka T et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer*. 2010;116(13):3112-8.
- [15] Mamounas EP, Tang G, Paik S et al. Prognostic impact of the 21-gene recurrence score (RS) on disease-free and overall survival of node-positive, ER-positive breast cancer patients (pts) treated with adjuvant chemotherapy: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 27): abstr 1.
- [16] Penault-Llorca FM, Filleron T, Asselain B et al. Prediction of recurrence with the Oncotype DX recurrence score in node-positive, HR-positive, breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: Results from PACS01 trial. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl 15): abstr 11052.
- [17] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-121.
- [18] Hortobagyi GN, Shak S, Sledge GW et al. Breast cancer specific mortality (BCSM) in patients with node-negative (NO) and node-positive (N+) breast cancer (BC) guided by the 21-gene assay: A SEER-genomic population-based study. *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl): Abstract nr P3-11-02.
- [19] GEICAM: Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Fase III, ensayo clínico aleatorio de terapia endocrina adyuvante estándar +/- quimioterapia en pacientes con 1-3 ganglios positivos, receptor de hormona positiva y cáncer de mama HER2 negativo con puntuación de recurrencia (RS) de 25 o menos. EudraCT: 2012-000174-37. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Rxponder+trial>

- [20] Stemmer SM, Steiner M, Rizel S et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:32.
- [21] Mamounas EP, Russell CA, Lau A et al. Clinical relevance of the 21-gene Recurrence Score<sup>®</sup> assay in treatment decisions for patients with node-positive breast cancer in the genomic era. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:27.
- [22] Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL et al. Recurrence score and quantitative ER expression to predict in late distant recurrence risk in ER+ BC after 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl 15): Abstr 11024.
- [23] Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 (suppl 6):vi7-23.
- [24] Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-312.
- [25] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
- [26] Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Saenz JA et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
- [27] Colomer R, Aranda-López I, Albanell J et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol* 2018;20(8):1093-5.
- [28] NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 2.2018.
- [29] AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. Ed. Mahul B Amin. Switzerland. 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.
- [30] NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Diagnostics guidance (DG34). 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>
- [31] German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). TAILORx: first study with sufficient observation period for the benefit assessment. 2018-09-05. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/biomarker-tests-in-breast-cancer-new-study-data-indicate-advantage-for-certain-patients.10059.html>.
- [32] Varga Z, Sinn P, Seidman AD. Summary of head-to-head comparisons of patient risk classifications by the 21-gene Recurrence Score (RS) assay and other genomic assays for early breast cancer. *Int J Cancer* 2019 ;145(4):882-93.
- [33] Hochheiser L, Hornberger J, Turner M et al. Multi-gene assays: effect on chemotherapy use, toxicity and cost in estrogen receptor-positive early stage breast cancer. *J Comp Eff Res.* 2019;8(5):289-304.
- [34] Ibarrondo O, Álvarez-López I, Frederick Freundlich F et al. Probabilistic cost-utility analysis and expected value of perfect information for the Oncotype multigenic test: a discrete event simulation model. *Gac Sanit.* 2018. pii: S0213-9111(18)30214-0.
- [35] Martínez Del Prado P, Alvarez-López I, Domínguez-Fernández S et al. Clinical and economic impact of the 21-gene recurrence score assay in adjuvant therapy decision making in patients with early-stage breast cancer: pooled analysis in 4 Basque Country university hospitals. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018;10:189-99.
- [36] Ferrer M, Dorcas J, Quiroga V. Impact of oncotype dx genetic signature used in early breast cancer. Clinical and economic analysis of a T10 patient cohort treated in the Catalan Oncologic Institute (ICO), Spain. *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl): abstract P5-15-09.
- [37] Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(1):13-22. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(1):233.
- [38] Albanell J, Gonzalez A, Ruiz-Borrego M et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(3):625-31.
- [39] Llombart A, Andrés R, Torres AA et al. Impact of the 21-gene assay on treatment decisions in high-risk patients with ER-positive HER2-negative early breast cancer: results of the KARMA Dx study. *Ann Oncol* 2019;30(suppl 3): mdz095.027.
- [40] Robidoux A, McCullough D, Lau A et al. Use of the 21-gene Oncotype DX Breast Recurrence Score<sup>™</sup> (RS) assay in the neoadjuvant treatment setting. *The Breast* 2017;32(1):S80.
- [41] Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):123-33.
- [42] Gasol A, Morales S, Rodriguez J et al. Selection of neoadjuvant treatment based on Oncotype Score in luminal breast cancer. *St Gallen International Breast Cancer Conference.* *Breast* 2019;44:S72.
- [43] Solin LJ, Gray R, Baehner FL et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):701-10.
- [44] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(2):389-98.
- [45] Rakovitch E, Gray R, Baehner, F et al. Refined estimates of local recurrence risks and the impact of the DCIS Score adjusting for clinic-pathological features: Meta-analysis of E5194 and Ontario DCIS Cohort studies. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 15):528.
- [46] Alvarado M, Carter DL, Guenther JM et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma in situ: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS score<sup>™</sup> result. *J Surg Oncol.* 2015;111(8):935-40.
- [47] Manders JB, Kuerer HM, Smith BD et al. Clinical utility of the 12-Gene DCIS score assay: Impact on radiotherapy recommendations for patients with ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(3):660-8.
- [48] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. multigene expression assay and benefit of radiotherapy after breast conservation in ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(4): doi: 10.1093 / jnci / djw256.

### 3. Test EndoPredict®.

Encarna Adrover Cebrián.

#### 3.1. Descripción técnica del test.

EndoPredict® es un perfil de expresión génica diseñado para calcular el riesgo de metástasis a distancia a 10 años en pacientes con cáncer de mama RE+/HER2- con ganglios NO/N1 tratadas únicamente con terapia endocrina. Es el único diseñado a partir de muestras tumorales con inmunofenotipo RE+/HER2-. El test mide los niveles de expresión de ARN de 12 genes. El análisis se realiza mediante RT-PCR cuantitativa a partir de tejido tumoral fijado en formol e incluido en parafina y calcula un índice de riesgo molecular denominado EP. Mediante un algoritmo matemático, se calcula una puntuación molecular (EP) que se informa en una escala de 0 a 15, siendo 5 el punto de corte que permite discriminar dicotómicamente entre las categorías de bajo y alto riesgo de metástasis a distancia. Además, la combinación de dos variables clínico-patológicas (tamaño del tumor y estado ganglionar) con el índice EP permite establecer un índice EP clínico (EPclin) más preciso: Una puntuación <3.3 cataloga a las pacientes en bajo riesgo de metástasis a distancia (<10%) a 10 años. El test está validado con idéntico rendimiento tanto en muestras procedentes de piezas quirúrgicas como de biopsias con aguja gruesa (BAG), confirmando que el método de obtención no afecta al resultado final<sup>1-5</sup>. EndoPredict® puede realizarse de forma descentralizada sin necesidad de remitir la muestra fuera del centro. El informe final **Fig. 36.3** véase pág. 295 incluye los valores de EP (riesgo molecular), EPclin (riesgo clínico), y muestra la probabilidad de recaída a distancia a 10 años, beneficio absoluto esperable de la quimioterapia y probabilidad de recaída tardía de una manera muy gráfica e intuitiva, facilitando a pacientes y profesionales la elección de quimioterapia/terapia hormonal prolongada.

#### 3.2. Justificación científica de los genes del panel.

El test mide los niveles de expresión de ARN de 8 genes, 3 del ciclo de proliferación celular y 5 de señalización hormonal, 1 de estos últimos está relacionado con el síndrome metabólico (BIRC5, UBE2C, DHCR7, RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP y STC2) y 4 genes control (CALM2, OAZ1, RPL37A y HBB). Estos 8 genes están implicados en procesos de proliferación celular, apoptosis, reparación del ADN y adhesión celular. Estos genes están, a su vez, co-regulados por genes involucrados en dos procesos biológicos que contribuyen al riesgo de recaída en cáncer de mama: Proliferación (BIRC5, UBE2C, DHCR7) y señalización mediada por el receptor de estrógeno (RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP y STC2).

#### 3.3. Estudios de validación. Evidencia clínica.

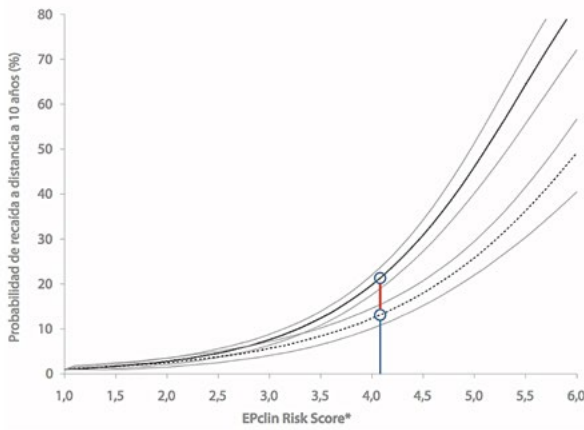
La validación clínica de EndoPredict® se realizó de forma retrospectiva utilizando una cohorte de 1.702 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RE+/HER2-, con ganglios negativos y positivos, tratadas con terapia endocrina durante 5 años, pertenecientes a los ensayos ABCSG-6 (tamoxifeno) y ABCSG-8 (tamoxifeno o tamoxifeno seguido de anastrozol)<sup>1</sup>. EPclin clasificó 55-60% de las pacientes como de bajo riesgo, con un riesgo de recaída a los 10 años del 4% en ambos ensayos. Para las pacientes con EPclin alto, el riesgo de recaída a 10 años fue del 28% (ABCSG-6) y del 22% (ABCSG-8). Este estudio demostró el valor pronóstico de EPclin en subgrupos de alto y bajo riesgo definidos por características clínico-patológicas (tamaño tumoral y estado ganglionar, grado histológico, Ki67 y categoría de riesgo por Adjuvant!Online). Con un seguimiento de 16 años<sup>6</sup>, se ha actualizado la validez pronóstica de EPclin para recaídas tardías (5 a 15 años): De las 1.386 pacientes que no habían recaído a los 5 años del diagnóstico inicial, el 95.7% con un EPclin bajo estaban libres de recaída, frente al 84,1% de las pacientes con EPclin alto (HR 4.52, 95% CI 2.65-7.72; p<0.0001). La robustez de EPclin permite evitar la hormonoterapia prolongada en las pacientes de bajo riesgo.



### Beneficio absoluto de la quimioterapia a 10 años

5 años de hormonoterapia frente a quimioterapia más 5 años de hormonoterapia adyuvante

España



<b>EPcIn Risk Score*</b> <b>4,1</b>	<b>Clase del Riesgo EPcIn</b> <b>ALTO</b>
<b>Planificación de tratamiento inicial</b>	Probabilidad de recaída a distancia entre 0 y 10 años <b>20 %</b> Beneficio absoluto de la quimioterapia a 10 años <b>↓8 %</b>
<b>Planificación de tratamiento a largo plazo</b>	Probabilidad de recaída a distancia tardía entre los años 5 <sup>o</sup> y 15 <sup>o</sup> . <b>15 %</b> Para pacientes sin recaída tras seguir 5 años de terapia endocrina exclusiva

— Tratamiento endocrino  
- - - Quimioterapia y tratamiento endocrino

\*EPcIn Risk Score es una huella molecular combinada con los parámetros clínico-patológicos clásicos

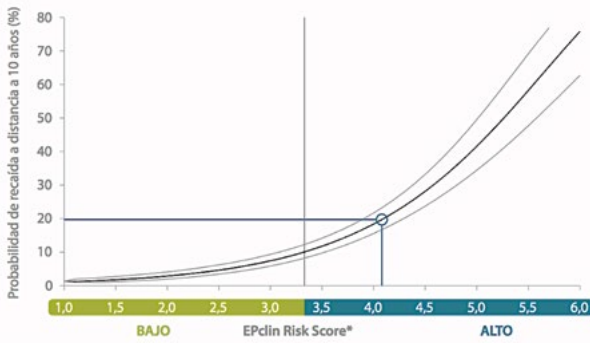
Este gráfico muestra la relación entre la puntuación de EPcIn Risk Score y la probabilidad de recaída a distancia a 10 años tras el diagnóstico inicial, con o sin quimioterapia coadyuvante [más->]

Referencia [más->]

### Probabilidad de recaída a distancia entre 0 y 10 años

Para pacientes sometidos a 5 años de terapia endocrina en monoterapia

España



<b>EPcIn Risk Score*</b> <b>4,1</b>	<b>Clase del Riesgo EPcIn</b> <b>ALTO</b>
<b>Planificación de tratamiento inicial</b>	Probabilidad de recaída a distancia entre 0 y 10 años <b>20 %</b> Beneficio absoluto de la quimioterapia a 10 años <b>↓8 %</b>
<b>Planificación de tratamiento a largo plazo</b>	Probabilidad de recaída a distancia tardía entre los años 5 <sup>o</sup> y 15 <sup>o</sup> . <b>15 %</b> Para pacientes sin recaída tras seguir 5 años de terapia endocrina exclusiva

\*EPcIn Risk Score es una huella molecular combinada con los parámetros clínico-patológicos clásicos

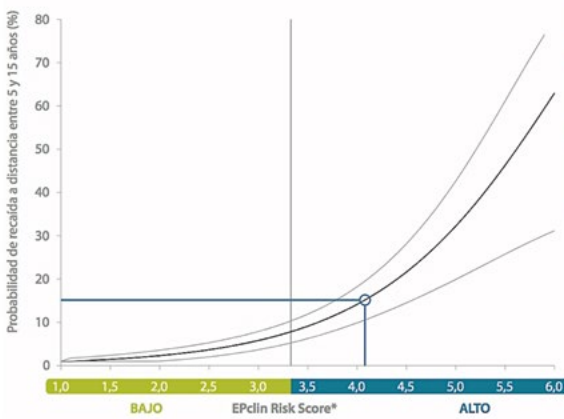
Este gráfico muestra la relación entre la puntuación de EPcIn Risk Score y la probabilidad de recaída a distancia en los 10 años tras el diagnóstico inicial [más->]

Referencia [más->]

### Probabilidad de recaída tardía a distancia a 5 - 15 años

Para pacientes sin recaída tras 5 años de terapia endocrina exclusiva

España



<b>EPcIn Risk Score*</b> <b>4,1</b>	<b>Clase del Riesgo EPcIn</b> <b>ALTO</b>
<b>Planificación de tratamiento inicial</b>	Probabilidad de recaída a distancia entre 0 y 10 años <b>20 %</b> Beneficio absoluto de la quimioterapia a 10 años <b>↓8 %</b>
<b>Planificación de tratamiento a largo plazo</b>	Probabilidad de recaída a distancia tardía entre los años 5 <sup>o</sup> y 15 <sup>o</sup> . <b>15 %</b> Para pacientes sin recaída tras seguir 5 años de terapia endocrina exclusiva

\*EPcIn Risk Score es una huella molecular combinada con los parámetros clínico-patológicos clásicos

Este gráfico muestra la relación entre la EPcIn Risk Score y la probabilidad de recaída a distancia entre e los años 5<sup>o</sup> y 15<sup>o</sup> tras el diagnóstico inicial [más->]

Referencia [más->]

Figura 36.3. Informe EndoPredict®.

Se han realizado estudios de validación de EndoPredict® en pacientes pre y postmenopáusicas con cáncer de mama RE+/HER2- y metástasis ganglionares tratadas con dos regímenes de quimioterapia (QT) (GEICAM/9906)<sup>7</sup>. Para calcular el beneficio esperado de QT adyuvante con antracilinas y taxanos<sup>8</sup>, EndoPredict® se ha analizado en pacientes de 4 ciclos de EC: GEICAM/9906 (n=500), GEICAM 2003/02 (n=616). Estas pacientes recibieron QT + hormonoterapia (HT) adyuvante; las pacientes de los EC ABCSG-6 (n=378) y ABCSG-8 (n=1324) recibieron solo HT adyuvante y actuaron como grupo control. Las pacientes con EPclin bajo (<3.3) no se beneficiaron de la QT adyuvante (10.2 vs 7.2%). El beneficio absoluto de la QT aumenta de forma proporcional con la puntuación de EPclin. EPclin 4: Riesgo de recaída a 10 años con HT 19.8%; con QT + HT: 12.4%, beneficio absoluto 7.4%. EPclin 5: Riesgo recaída a 10 años con HT 46.1%; con QT + HT: 25.8%, beneficio absoluto 20,3%. EPclin 6: Riesgo de recaída a 10 años con hormonoterapia 82.2%; con QT + HT: 49.2%, beneficio absoluto 33%. Estos datos confirman el valor predictivo de EPclin para beneficio de QT. Un ensayo prospectivo de registro alemán<sup>9</sup>, con 373 pacientes con cáncer de mama RE+/ HER2-, y N0-3 incluidas entre 2012-2015 en las que 135 pacientes (36.2%) eran de alto riesgo, sólo 92 (72%) acepta-

ron recibir QT adyuvante (+ hormonoterapia) y tuvieron una DFS a 3 años del 96.3% frente al 91.5% de las que aun siendo de alto riesgo no recibieron QT (HR 0.32; p=0.061); la DSF de las bajo riesgo fue del 96.6% (HR 5.18; p=0.0443). Estos datos avalan el valor pronóstico y predictivo de EPclin.

Sestak<sup>10</sup> y cols. han analizado 6 plataformas genómicas en los mismos bloques tumorales de una cohorte de 774 pacientes del estudio TransATAC, lo que ha permitido comparar OncotypeDx®, EndoPredict® y Prosigna®. Todas estas firmas demostraron similar capacidad pronóstica a 5 años, particularmente en pacientes con ganglios negativos, pero una muy diferente información pronóstica para recaídas tardías (5-10 años): Sólo Prosigna® y EndoPredict® mostraron valor pronóstico significativo; EndoPredict® además, identifica un número mayor de pacientes de bajo riesgo comparado con el resto de plataformas, incluso en la población con ganglios positivos (1 a 3) **Fig. 36.4**. Esta mejor capacidad pronóstica es debida no solo a su integración con factores clínico-patológicos (tamaño tumoral y estado ganglionar) sino también por tener componentes moleculares en su firma que son específicamente pronósticos para la recaída tardía<sup>11</sup>.

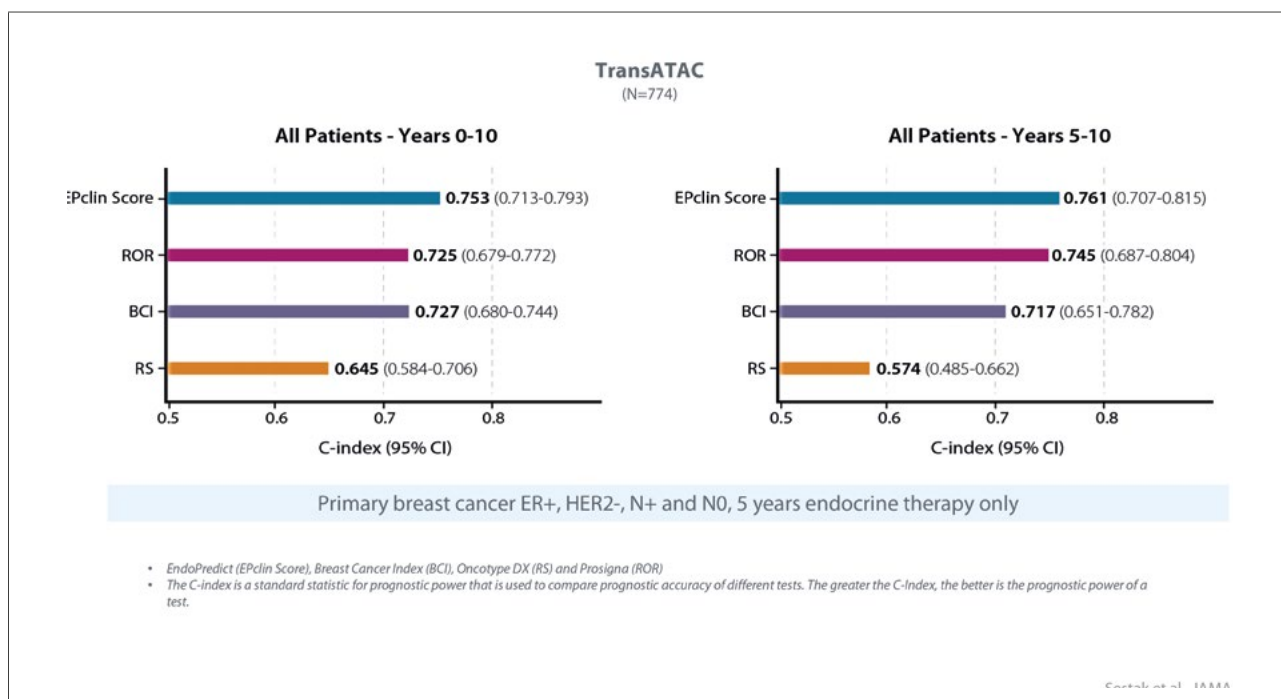


Figura 36.4. Valor pronóstico de EndoPredict®, Prosigna®, BCI® y OncotypeDx®.

### 3.4. Indicaciones actuales demostradas.

EndoPredict® ha sido clasificado con un nivel de evidencia I para la evaluación de biomarcadores pronósticos y predictivos (criterios de Simon<sup>12</sup>) y está incorporado en todas las guías clínicas de cáncer de mama<sup>13-19</sup>: SEOM, ESMO, St. Gallen, AGO, ASCO, AJCC (TNM 8ª Ed.) y NICE como test de segunda generación con valor pronóstico de recaída (precoz y tardía) en pacientes (pre y posmenopáusicas) con cáncer de mama RE+/HER2- con ganglios negativos o micrometástasis. Queda pendiente la aprobación en ganglios 1-3.

EndoPredict® permite:

- Identificar tumores luminales que no necesitan quimioterapia adyuvante debido a su bajo riesgo de recaída a 10 años.
- Identificar tumores luminales que no necesitan hormonoterapia prolongada (>5 años) por su bajo riesgo de recaídas tardías.
- Calcular el beneficio absoluto aportado por la quimioterapia adyuvante.

### 3.5. Perspectivas de futuro.

Las plataformas genómicas pueden aportar información relevante en la toma de decisiones terapéuticas en el ámbito de la neoadyuvancia, identificando de antemano a las pacientes que no responderán a la misma. La inmensa mayoría de respuestas completas patológicas tras QT neoadyuvante han ocurrido en tumores con EP alto<sup>20-21</sup>; EP bajos por el contrario, se asocian con respuesta a hormonoterapia neoadyuvante (ABCSG-34). EndoPredict®, y OncotypeDx® también se han comparado en este escenario<sup>22</sup> con resultados a favor de EndoPredict®. Muy probablemente, la respuesta a la neoadyuvancia en tumores luminales la proporcionen los ensayos con hormonoterapia neoadyuvante + inhibidores de ciclinas<sup>23</sup>: Hay un estudio fase II publicado de palbociclib + letrozol en el que EPclin ha demostrado mayor valor pronóstico que el índice PEPI.

### Bibliografía:

- [1] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(18):6012-20.
- [2] Muller BM, Brase JC, Haufe F, et al. Comparison of the RNA-based EndoPredict® multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. *J Clin Pathol*. 2012;65(7):660-2.
- [3] Brase J, Kronenwett R, Petry C, et al. From high-throughput microarray based screening to clinical application: The development of a second generation multigene test for breast cancer prognosis. *Microarrays (Basel)*. 2013;2(3):243-64.
- [4] Müller BM, Kronenwett R, Hennig G, et al. Quantitative determination of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 mRNA in formalin fixed paraffin-embedded tissue--a new option for predictive biomarker assessment in breast cancer. *Diagn Mol Pathol*. 2011;20(1):1-10.
- [5] Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, et al. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the EndoPredict® genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer*. 2012;12:456.
- [6] Filipits M, Dubsky P, Rudas M, et al. Prediction of distant recurrence using EndoPredict® among women with ER-positive, HER2-negative breast cancer with a maximum follow-up of 16 years. *SABCS 2018*;79(Suppl 4). Abstract SABCS P4-08-05.
- [7] Martin M, Brase JC, Ruiz A, et al. Prognostic ability of EndoPredict® compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(1):81-9.
- [8] Sestak I, Martin M, Dubsky P, et al. Prediction of distant recurrence by EndoPredict® in patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer who received adjuvant endocrine plus chemotherapy (ET+C) or endocrine therapy alone (ET). *Breast Cancer Res Treat*. 2019;79(Suppl 4). Abstract SABCS P2-08-04.
- [9] Ettl J, Anders S, Hapfelmeier A, et al. First prospective outcome data for the clinico-molecular test EndoPredict® in hormone receptor positive, HER2-negative early breast cancer in clinical routine. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;79(Suppl 4). Abstract SABCS P4-08-11.
- [10] Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):545-53.
- [11] Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, et al. The EndoPredict® score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;109(12):2959-64.
- [12] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(21):1446-52.
- [13] Harris LN, Ismaila N, McShane LM et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
- [14] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700-12.
- [15] AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Oncologie. Guidelines of the AGO breast committee. 2018. Disponible en: <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2018/>
- [16] Colomer R, Aranda-Lopez I, Albanell J et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol* 2018; 20(8):1093-5.
- [17] NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. *Diagnostics guidance (DG34)*. 2018. Disponible en: [nice.org.uk/guidance/dg34](http://nice.org.uk/guidance/dg34)
- [18] AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. Ed. Mahul B Amin. Switzerland. 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.

- [19] NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer . Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- [20] Bertucci F, Finetti P, Viens P, et al. EndoPredict® predicts for the response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive, HER2-negative breast cancer. *Cancer Lett.* 2014;355(1):70-5.
- [21] Dubsy PC, Fesl C, Singer CF, et al. The EndoPredict score predicts residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and after neoendocrine therapy in HR+/HER2- breast cancer patients from ABCSG 34. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;78(Suppl 4): Abstract SABCS GS6-04.
- [22] Soliman HH, Robson ME, Wagner S, et al. In silico evaluation of the 12-gene molecular score (EndoPredict) and the recurrence score (Oncotype DX) as predictors of response to neo-adjuvant chemotherapy in estrogen receptor positive, HER2 negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36 (Suppl 15): Abstract 539.
- [23] Chow LWC, Morita S, Chow CYC, et al. Neoadjuvant palbociclib on ER+ breast cancer (N007): clinical response and EndoPredict's value. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):123-30.

## 4. Test PAM50/PROSIGNA®.

Aleix Prat Aparicio.

### 4.1. Descripción técnica del test.

Hace 15 años, el Profesor Charles M. Perou lideró un artículo seminal en la revista *Nature* donde se demostró por vez primera que el cáncer de mama podía ser dividido, gracias a la expresión simultánea de miles de genes, en 4 grandes entidades biológicas conocidas hoy en día como los subtipos intrínsecos (luminal A, luminal B, HER2-enriched y basal-like)<sup>1</sup>. Desde entonces, múltiples estudios han evaluado las características moleculares de estas entidades, así como su valor pronóstico y predictivo. Entre ellos, hay que destacar la caracterización molecular más importante que jamás se ha realizado en cáncer de mama, gracias al consorcio The Cancer Genome Atlas, que demostró que los 4 subtipos intrínsecos capturan la gran parte de la diversidad biológica del cáncer de mama<sup>2,3</sup>.

Ahora bien, las tecnologías de alto rendimiento como los microarrays o la secuenciación del ARN, no han alcanzado la práctica clínica diaria dado que requieren tejido fresco, importantes recursos y el resultado no se puede obtener en un tiempo corto. Por este motivo, el Prof. Perou junto a sus colaboradores, presentaron en el año 2009 un predictor basado en expresión génica de relativa fácil aplicabilidad clínica que identificara los subtipos intrínsecos. Conocido como el PAM50, esta prueba mide la expresión de 50 genes específicamente seleccionados porque pueden analizarse desde ARN obtenido de tejidos fijados en formalina y embebidos en parafinada. Cuando se comparó la habilidad del PAM50 para identificar los 4 subtipos versus la clasificación molecular de un microarray de ~2.000 genes desde ARN obtenido de tejido fresco, la precisión fue del 93%. Por lo tanto, midiendo 50 genes, la prueba nos ofrece una información similar a la proporcionada por ~2.000 genes<sup>4,5</sup>.

Inicialmente, la prueba del PAM50 se diseñó para ser utilizada mediante la plataforma genómica de RT-qPCR. Aunque esta tecnología permitía una mayor aplicabilidad clínica que los microarrays, la prueba debía centralizarse en un solo laboratorio en Estados Unidos. Ahora bien, en el año 2011, una nueva plataforma genómica de muy fácil aplicabilidad clínica entró en escena.

Conocida como la tecnología nCounter (Nanostring Technologies Inc, Seattle, USA), esta plataforma permitía realizar tests basados en expresión génica desde ARN muy degradado, sin amplificar el ARN y obtener el resultado en 72 horas mediante un proceso prácticamente automatizado. Asimismo, esta plataforma permite realizar la prueba a nivel local. Por este motivo, el Prof. Perou y sus colaboradores licenciaron la patente del PAM50 a Nanostring Technologies, quién desarrolló, estandarizó y validó el PAM50 en el nCounter<sup>6-20</sup>.

#### 4.2. Justificación científica de los genes del panel: Prognosis individualizada.

Aparte de la información puramente biológica proporcionada por el PAM50, la prueba ofrece información pronóstica individualizada para cada paciente. Este predictor, conocido como Risk of Recurrence (ROR), utiliza los mismos 50 genes, pero, con un algoritmo distinto, calcula un score de 0 (mejor pronóstico) a 100 (peor pronóstico) puntos. El ROR score se obtiene de 3 tipos distintos de información. Por un lado, información biológica puesto que se tiene en cuenta la “**distancia genómica**” de cada muestra a cada uno de los 4 subtipos prototípicos; por otro lado, la proliferación que se obtiene de calcular la media de expresión de los 18 genes proliferativos del PAM50; finalmente, se tiene en cuenta el tamaño tumoral ( $\leq 2$  o  $> 2$  cm). Cada una de estas variables se multiplica por unos coeficientes de supervivencia determinados, los cuales se obtuvieron de una cohorte independiente, puramente pronóstica, de pacientes pre y posmenopáusicas que fueron tratadas con tratamiento local, pero sin ningún tratamiento adyuvante sistémico. Hay que destacar que esta cohorte tenía una buena representación de todos los subtipos intrínsecos.

La afectación ganglionar axilar (0, 1-3 y  $\geq 4$  ganglios afectados) determina los puntos de corte del ROR score teniendo en cuenta, en todo momento, las siguientes definiciones de riesgo de recidiva a distancia a 10 años: riesgo bajo ( $< 10\%$  de riesgo de recidiva); riesgo intermedio (10-20%) y riesgo alto ( $> 20\%$ ). Así pues, se determinó que el punto de cohorte para definir bajo riesgo es de 40 puntos en ganglios axilares negativos y 15 puntos en 1-3 ganglios axilares afectados.

En cambio, en  $\geq 4$  ganglios axilares afectados, no existe un grupo de bajo ni intermedio riesgo y todas las pacientes serán identificadas como de alto riesgo.

#### 4.3. Estudios de validación. Evidencia clínica del PAM50.

La prueba puede realizarse por laboratorios locales sin necesidad de centralizarlo en un solo laboratorio. Ahora bien, debe asegurarse que los niveles de reproducibilidad del test son óptimos independientemente de dónde se realice. Por este motivo, se completó un estudio de validación analítica (desde ARN y desde tejido tumoral) donde participaron 3 laboratorios independientes. Los resultados mostraron que la concordancia para el subtipo intrínseco era del 97-100% y la desviación estándar del ROR score era de 0.67-2.9 puntos (en una escala de 0 a 100 puntos). Este elevado nivel de estandarización del test le ha permitido alcanzar en el año 2013 la aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos obteniendo la certificación 510(k). En España, un estudio de reproducibilidad entre dos laboratorios académicos ha confirmado estos niveles de reproducibilidad<sup>8</sup>. Además, recientemente se ha completado satisfactoriamente un estudio de reproducibilidad y de búsqueda del mínimo tejido tumoral necesario para realizar la prueba en biopsias diagnósticas y metastásicas<sup>9</sup>.

#### 4.4. Indicaciones actuales demostradas: Validación pronóstica del ROR.

La habilidad pronóstica del ROR ha sido validada retrospectivamente en ~2.600 muestras tumorales provenientes de 2 estudios prospectivos (ATAC y ABCSG08) fase III, europeos, dónde pacientes postmenopáusicas fueron tratadas con tratamiento local y 5 años de tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de aromatasas) y fueron seguidas durante más de 10 años<sup>6,7</sup>. También la habilidad pronóstica ha sido validada en el estudio poblacional danés (Danish Breast Cancer Cooperative Group) de 2.740 pacientes<sup>14</sup>. Es de destacar que en el estudio ATAC, el mismo ARN había sido utilizado 3 años antes para evaluar la habilidad pronóstica de otra prueba genómica, el OncotypeDX<sup>®</sup> Recurrence Score (RS). Pues bien, en una comparación cara a cara, el PAM50 ROR demostró proporcionar una mayor cantidad de información pronóstica que el OncotypeDX<sup>®</sup>.

Gracias a estos resultados, el nivel de evidencia para predecir pronóstico obtenido por parte del ROR es de 1b, y en el 2016 obtuvo la recomendación positiva por parte de las guías de la American Society of Clinical Oncology para utilizarse para decidir la necesidad de quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores con expresión de los receptores hormonales, HER2 negativos y sin afectación ganglionar. Una recomendación similar la dio el consensus internacional de St. Gallen en 2017 y 2019<sup>4</sup>.

Predicción de recurrencias tardías: Aproximadamente el 40% de las recurrencias en enfermedad luminal ocurren tras 5 años de seguimiento. La habilidad pronóstica del ROR entre los 5 a 10 años de seguimiento ha sido validada retrospectivamente en el ATAC, el ABSCG08 y el estudio poblacional danés. En los tres estudios, el ROR pudo identificar un grupo de pacientes cuyo riesgo residual entre los años 5 y 10 de seguimiento es inferior al 5%. Es de destacar que en el estudio ATAC, se comparó la habilidad pronóstica para predecir recurrencias tardías del ROR, IHC4 (un score combinado que tiene en cuenta los 4 marcadores inmunohistoquímicos clásicos RE, RP, HER2 y Ki67) y OncotypeDX<sup>®</sup> RS. El resultado mostró que solamente el ROR podía predecir recurrencia tardía más allá de las variables clásicas clínico-patológicas. En diciembre del 2014, la FDA actualizó la aprobación del Prosigna<sup>®</sup> para incluir su capacidad de predecir recurrencia tardía en cáncer de mama hormonosensible.

#### 4.5. Validación predictiva del Prosigna<sup>®</sup>.

El Prosigna<sup>®</sup> ha sido recientemente analizado en tumores de pacientes que participaron en el estudio Danish Breast Cancer Group (DBCG) 77B, un estudio aleatorizado de 4 brazos en mujeres premenopáusicas con alto riesgo de recidiva: ningún tratamiento sistémico, levamisol, ciclofosfamida oral o CMF. Se analizaron 460 pacientes (40% del total del ensayo)<sup>15</sup>. El ROR score fue altamente pronóstico para DFS y OS. Además, el subtipo intrínseco mostró una interacción con el tratamiento, mostrando un claro beneficio en supervivencia en los tumores basal-like y luminal B, y no en los HER2-enriched y luminales.

#### 4.6. Indicaciones actuales.

La prueba del PAM50 tiene actualmente 3 indicaciones clínicas demostradas:

- 1 Identificación “gold-standard” del subtipo intrínseco, siguiendo las recomendaciones del panel de consenso internacional de St. Gallen. Es importante mencionar que, aunque existen definiciones subrogadas de los subtipos mediante la utilización de los datos inmunohistoquímicos, la discordancia entre ambas clasificaciones es del 30-40%.
- 2 Identificación de pacientes con enfermedad luminal que no necesitan poliquimioterapia adyuvante dado su bajo riesgo de recidiva a 10 años sin ella.
- 3 Identificación de pacientes con enfermedad luminal que no necesitan terapia endocrina más allá de 5 años dado su bajo riesgo de recidiva tardía.

#### 4.7. Perspectivas de futuro.

Disponemos actualmente de datos que sugieren que el test del PAM50 tendrá más aplicaciones e indicaciones en los próximos años. Aquí un ejemplo de potenciales indicaciones:

- En enfermedad triple-negativa, el test identifica la enfermedad basal-like y no-basal-like y esta separación será probablemente útil para predecir un distinto beneficio a agentes de quimioterapia, o bien a tratamientos endocrinos como los anti-andrógenos. Por ejemplo, en el estudio de fase III para pacientes con enfermedad triple-negativa diseminada aleatorizadas a carboplatino o docetaxel (estudio TNT), las pacientes con enfermedad no-basal-like mostraron un claro beneficio al docetaxel versus al carboplatino.
- En enfermedad receptor hormonal-positiva/HER2-negativa, el test puede identificar un grupo de pacientes con enfermedad no-luminal (HER2-enriched o basal-like) que no se benefician del tratamiento endocrino en adyuvancia o en primera línea metastásica.
- En enfermedad HER2-positiva, el test puede identificar un grupo de pacientes con bajo riesgo de recidiva que probablemente puedan ser tratadas con baja intensidad de quimioterapia y tratamiento anti-HER2, o incluso sin quimioterapia.

## Bibliografía:

- [1] Perou CM, Sørliie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
- [2] Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011;5(1):5-23.
- [3] Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70.
- [4] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-23.
- [5] Prat A, Adamo B, Cheang MC, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2013;18(2):123-33.
- [6] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2783-90.
- [7] Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014;25(2):339-45.
- [8] Martín M, González-Rivera M, Morales S, et al. Prospective study of the impact of the Prosigna™ assay on adjuvant clinical decision-making in women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer: A GEICAM study. *SABCS 2014. Cancer Res* 2015;75(9 suppl):Abstract P6-08-10.
- [9] Prat A, Carey LA, Adamo B, et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8):Pii:dju152.
- [10] Prat A, Bianchini G, Thomas M, et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* 2014;20(2):511-21.
- [11] Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;9(1):48-57.
- [12] Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1298-305.
- [13] Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(9):1504-11.
- [14] Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):735-40.
- [15] Jensen MB, Lænkholm AV, Nielsen TO, et al. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):79.
- [16] Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics*. 2015;8:54.
- [17] Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):916-22.
- [18] Nielsen T, Wallden B, Schaper C, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna breast cancer prognostic gene signature assay and nCounter analysis system using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 2014;14:177.
- [19] Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-7.
- [20] Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1134-50.

## ► Capítulo 37

# Evolución del tratamiento quirúrgico de la mama. Indicaciones actuales.

M<sup>a</sup> Dolors Sabadell Mercadal, Tomás Cortadellas Rosel, Benigno Acea Nebril, Alberto Bouzón Alejandro.

Los avances en los métodos de diagnóstico por la imagen y la clasificación molecular del cáncer de mama<sup>1</sup> han dado lugar a un replanteamiento en la actitud quirúrgica. El hallazgo por métodos de imagen de lesiones cada vez más pequeñas y con menor diseminación linfática ha supuesto una reducción en la amplitud de la cirugía, tanto en la mama como en su drenaje linfático. La administración de tratamientos neoadyuvantes en lesiones localmente avanzadas e iniciales, ha supuesto junto con la clasificación molecular un importante avance para poder valorar cual es el momento más idóneo para realizar la cirugía en cada caso. A pesar de todo, actualmente no podemos dejar de considerar la cirugía de la propia glándula mamaria y la de su drenaje linfático.

Hasta finales del siglo XIX el diagnóstico era frecuentemente en lesiones localmente avanzadas, con extensión linfática y metástasis a distancia, siendo la finalidad de la cirugía paliativa. Halsted en 1882 establece las reglas para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, considerándose la mastectomía radical (extirpación de la mama, ambos músculos pectorales y el tejido ganglionar axilar) la técnica quirúrgica idónea. A partir de los años 50, aparecen nuevas corrientes quirúrgicas antagónicas: Una más extensa incorporando a la mastectomía radical la extirpación en bloque de la cadena mamaria interna (Urban); y otra más conservadora sin extirpación del músculo pectoral mayor (Merola-Patey) o sin extirpación de pectoral mayor y menor (Madden-Auchincloss).

En 1972, en el 1er Simposio Internacional sobre técnicas no mutiladoras del seno, se acepta 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<sup>2</sup> y Fischer en 1989<sup>3</sup> corroboran la utilidad de la técnica.

En las últimas décadas el tratamiento quirúrgico locoregional ha estado orientado en lograr un aumento en el número de tratamientos conservadores, no solo de la mama sino también del tejido ganglionar axilar.

La realización de tratamiento sistémico primario en lesiones tributarias de cirugía inicial no conservadora y la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) han sido los puntos clave para conseguir la reducción de la amplitud quirúrgica.

La clasificación molecular y la incorporación de agentes biológicos al tratamiento neoadyuvante, han proporcionado la base para definir cuales son los agentes y la secuencia de tratamientos idóneos en cada subtipo molecular para obtener el máximo beneficio oncológico.

Las lesiones con amplificación o sobre-expresión de HER2 (HER2 enriquecido) y las triple negativas son las que tienen mayor tasa de respuestas completas, siendo las más indicadas para tratamiento neoadyuvante. En el caso de expresión de HER2 la indicación de neoadyuvancia con doble bloqueo obtiene unas altas cifras de respuesta patológica completa (57-66%)<sup>4</sup>.

Las técnicas oncoplasticas han hecho posible aumentar el número de tratamientos conservadores, consiguiendo un mejor resultado estético sin disminuir la información oncológica y consiguiendo 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 59 / página 454**

*Reconstrucción mamaria inmediata y diferida.*



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, de la relación entre el tamaño tumoral y el de la mama y de la existencia de lesiones multifocales o multicéntricas.

En estadios iniciales (I y II) en los que el primer tratamiento es el quirúrgico, la mastectomía es equivalente al tratamiento conservador de la mama con radioterapia adyuvante, no encontrándose diferencias significativas respecto a la supervivencia<sup>5</sup>.

#### ▸ Contraindicaciones:

- > Paciente gestante que requiera radioterapia durante la gestación.
- > Microcalcificaciones sospechosas difusas.
- > Márgenes positivos difusos a pesar de ampliaciones.
- > Carcinoma inflamatorio.

#### ▸ Contraindicaciones relativas:

- > Radioterapia previa en mama o tórax.
- > Enfermedad activa del tejido conectivo que afecta la piel (esclerodermia, lupus).
- > Tumores de más de 50 mm. (Mala relación tamaño tumor-mama) Evidencia 2B.
- > Márgenes positivos.

Tabla 37.I. Contraindicaciones del tratamiento conservador<sup>6</sup>.

## 1. Cirugía conservadora (CC).

Es un tratamiento con **intencionalidad** radical y sus **finés** 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 T1-T3 con N0-N1 y M0 de la clasificación TNM<sup>6,7</sup>. Son condiciones indispensables el tratamiento con radioterapia adyuvante y la aceptación por parte de la paciente. Debe valorarse siempre el posible resultado estético final.

Las contraindicaciones para planificar un tratamiento quirúrgico conservador se describen en la **Tabla 37.I**.

La **técnica quirúrgica** implica la exéresis tumoral amplia (no fraccionada), con una mínima manipulación de la pieza quirúrgica y orientación espacial de la misma. En el caso de microcalcificaciones debe realizarse una radiografía para valorar la extirpación completa de las mismas<sup>6</sup>.

Debe valorarse la extirpación de la fascia pectoral próxima en lesiones muy posteriores.

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 sea el más estético posible. El resultado cosmético final de la cirugía debe ser el más óptimo.

#### ▸ Tipos:

- **Tumorectomía:** No incluye resección de piel. Extirpación de la lesión con margen de seguridad.
- **Segmentectomía:** Extirpación amplia de un segmento mamario. No incluye extirpación de piel.
- **Cuadrantectomía:** Extirpación de un cuadrante de la mama, incluyendo la piel del mismo.
- **Técnicas oncoplásticas.**

### 1.1. Localización de lesiones no palpables.

Podemos definir la lesión mamaria oculta como aquella lesión clínicamente no palpable, pero que es detectada por técnicas de imagen.

La localización exacta en lesiones pequeñas de la zona en que se ha realizado la biopsia con aguja gruesa (BAG) o asistida por vacío (BAV) es primordial para la cirugía. La colocación de marcadores metálicos inmediatamente después de la biopsia es indispensable, pudiéndose realizar mediante estereotaxia, ecografía o resonancia magnética. Pueden colocarse marcadores de titanio, HidroMARK® (polímero con un marcador metálico) o semillas radioactivas<sup>8</sup> que se localizaran en el momento de la cirugía mediante:

#### 1.1.1. Localización por métodos de imagen.

##### ▶ Marcaje con arpón.

En todo tipo de lesiones. Es una técnica bien establecida y precisa de su colocación en radiología. Puede colocarse para la localización de un marcador metálico puesto anteriormente al realizar la BAG o BAV de una lesión pequeña. Los inconvenientes son: la migración, rotura, sección en las maniobras quirúrgicas y disconfor para la paciente.

##### ▶ Ecografía intraoperatoria.

Utilizable en lesiones sólidas. La colocación de un clip hidrófilo en lesiones pequeñas facilita su visibilidad por ecografía<sup>9</sup>. Ver **Fig. 37.1**. Es una técnica cómoda para la paciente, permite la comprobación una vez extirpada Ver **Fig. 37.2** y el estudio de los márgenes intraoperatorios, no altera la programación quirúrgica y es económico. El único inconveniente es que precisa de una curva de aprendizaje. En una revisión sistemática del uso de la ecografía intraoperatoria se demuestra que en tumores palpables y no palpables reduce el riesgo de márgenes afectos y re-excisiones comparado con el arpón en cirujanos acostumbrados a su uso<sup>10</sup>. Los mismos resultados se obtienen en otras revisiones sistemáticas en comparación con el uso de arpón, ROLL o semillas y con mejor resultado estético<sup>11</sup>. El estudio COBALT randomizado y multicéntrico, demuestra que el uso de la ecografía intraoperatoria consigue extirpar menor volumen mamario, con mejor resultado estético y mayor satisfacción de la paciente<sup>12</sup>.

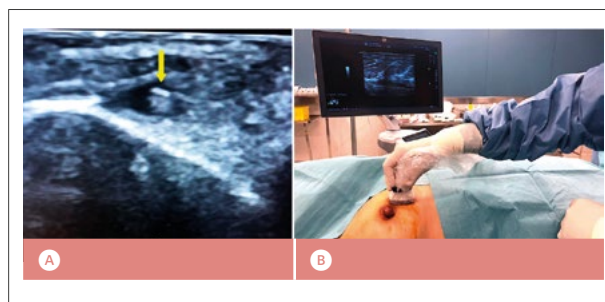


Figura 37.1. A. Localización ecográfica intraoperatoria de un clip radio-opaco en una lesión de pequeño tamaño. B. Localización ecográfica de una lesión no palpable.

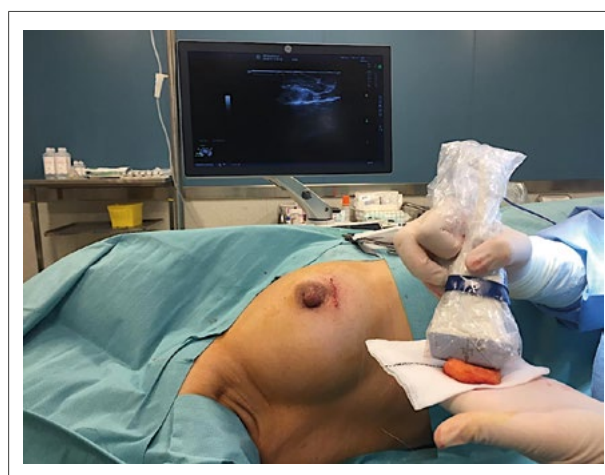


Figura 37.2. Comprobación ecográfica de la pieza quirúrgica extirpada.

#### 1.1.2. Localización mediante sonda gamma, semillas magnéticas y radioactivas.

##### ▶ ROLL.

Radioguided Occult Lesion Localisation. Con inyección intratumoral de tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Es un buen método para la localización intraoperatoria de las lesiones mamarias sólidas no palpables<sup>13</sup>, permitiendo una extirpación completa de la lesión en el 99.5% de los casos<sup>14</sup>, un mayor centrado de la lesión en la pieza quirúrgica<sup>13</sup> y unos márgenes adecuados<sup>15</sup>. Es una técnica rápida y fácil de realizar, tiene ventajas importantes para el cirujano, 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<sup>16</sup>.

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 (SNOLL: Sentinel Node and Occult Lesion)<sup>17</sup>. Ver **Fig. 37.3**

► **Localización con semilla magnética (Sentimag®/Magseed®).**

Hace unos años se empezó a utilizar una marcador magnético (Magseed®) para la localización de la lesión mamaria y del ganglio centinela con una sonda de detección magnética (Sentimag®). En los últimos años se ha desarrollado semillas magnéticas, que se detectan con esta misma sonda. Sus ventajas son: Se puede colocar 30 días antes de la cirugía mediante ecografía, no altera el programa quirúrgico, no tiene componente externo, no utiliza radioactividad, no precisa de medidas de seguridad. Sus desventajas son: El alto coste, instrumentos quirúrgicos de plástico, aparición de artefactos en la resonancia magnética, limitado por la profundidad de la lesión (no más de 10 cm de profundidad), no se puede recolocar y que precisa de mamografía de comprobación<sup>18</sup>.

► **Localización de semillas radioactivas.**

Se utiliza un marcador de titanio con yodo 125 (tamaño de 4 x 0.5 mm). Ventajas: Su colocación puede realizarse hasta 7 días antes de la intervención y no modifica el programa quirúrgico, no hay limitación por la profundidad (a diferencia de las semillas magnéticas), no hay componente externo (como el arpón), comprobación intraoperatoria de la pieza quirúrgica y es compatible con la práctica de la BSGC. Inconvenientes: Deben tomarse medidas sobre el manejo de sustancias radioactivas (exposición a radioactividad de la paciente y de los profesionales, almacenamiento posterior según protocolos establecidos), precisa mamografía de control y no se puede colocar por resonancia magnética. No está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (AEM), solo para uso pasivo en Europa.

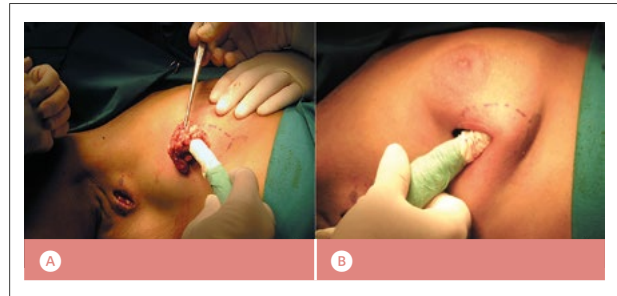


Figura 37.3. ROLL. **A** Comprobación de la extirpación de la pieza quirúrgica. **B** Comprobación de la actividad restante en el lecho quirúrgico.

En una revisión Cochrane del 2015 en que se comparan los diferentes métodos para la localización de lesiones no palpables, se apoya el uso del arpón como una técnica segura y aprobada. No hay evidencia clara para apoyar una técnica sobre otra. El ROLL y las semillas son técnicas igualmente fiables y podrían ofrecerse como una opción válida al arpón. Respecto al uso de ecografía intraoperatoria sugiere que faltan ensayos<sup>19</sup>.

## 1.2. Tratamiento conservador después de tratamiento neoadyuvante.

 **Ver capítulo 43 / página 353**  
*Tratamiento quirúrgico tras neoadyuvancia.*

## 1.3. Márgenes quirúrgicos en cirugía conservadora.

El beneficio del tratamiento conservador solo se consigue si se obtienen márgenes negativos. En estadios I y II se considera margen negativo aquel en que la tinta no llega al tumor en las lesiones invasivas, tanto si tienen o no componente *in situ* e independientemente del subtipo molecular<sup>6,20</sup>. Este consenso sobre la definición del margen adecuado ha contribuido a disminuir la tasa de reintervenciones para ampliación de margen quirúrgico<sup>21</sup>.

El estudio patológico debe informar del tamaño macro y microscópico, la distancia, la orientación y el tipo de tumor (invasivo o *in situ*) en relación con el margen más cercano<sup>6</sup>.

## 2. Mastectomía.

La mastectomía consiste en la extirpación quirúrgica de la glándula mamaria: Piel, complejo areola-pezones 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 tratamiento conservador, 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) 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 desuso.

Debe realizarse en primer lugar una **disección de los colgajos dérmicos**, teniendo en cuenta la extensión de la glándula mamaria (incluyendo la cola de Spencer) y que a nivel de piel debe llegarse hasta 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 del tejido glandular mamario.

La **mastectomía ahorradora de piel** (skin-sparing mastectomy) y la **ahorradora de complejo areola-pezones** (nipple-sparing mastectomy), con reconstrucción inmediata se consideran un tratamiento oncológicamente seguro en pacientes seleccionadas, con tasas de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad comparables a las de la técnica clásica<sup>22,23</sup>. Están indicadas en aquellas pacientes con bajo riesgo de recidiva local: Estadio inicial, bajo grado histológico, HER2 negativo, ganglios negativos, sin invasión linfovascular y en lesiones alejadas del complejo areola-pezones al menos 2 cm<sup>6,24</sup>. No debe realizarse una conservación del complejo areola-pezones en el caso de enfermedad de Paget o secreciones por pezones asociadas a procesos invasivos o *in situ*<sup>6</sup>.

## 3. Cirugía oncoplástica.

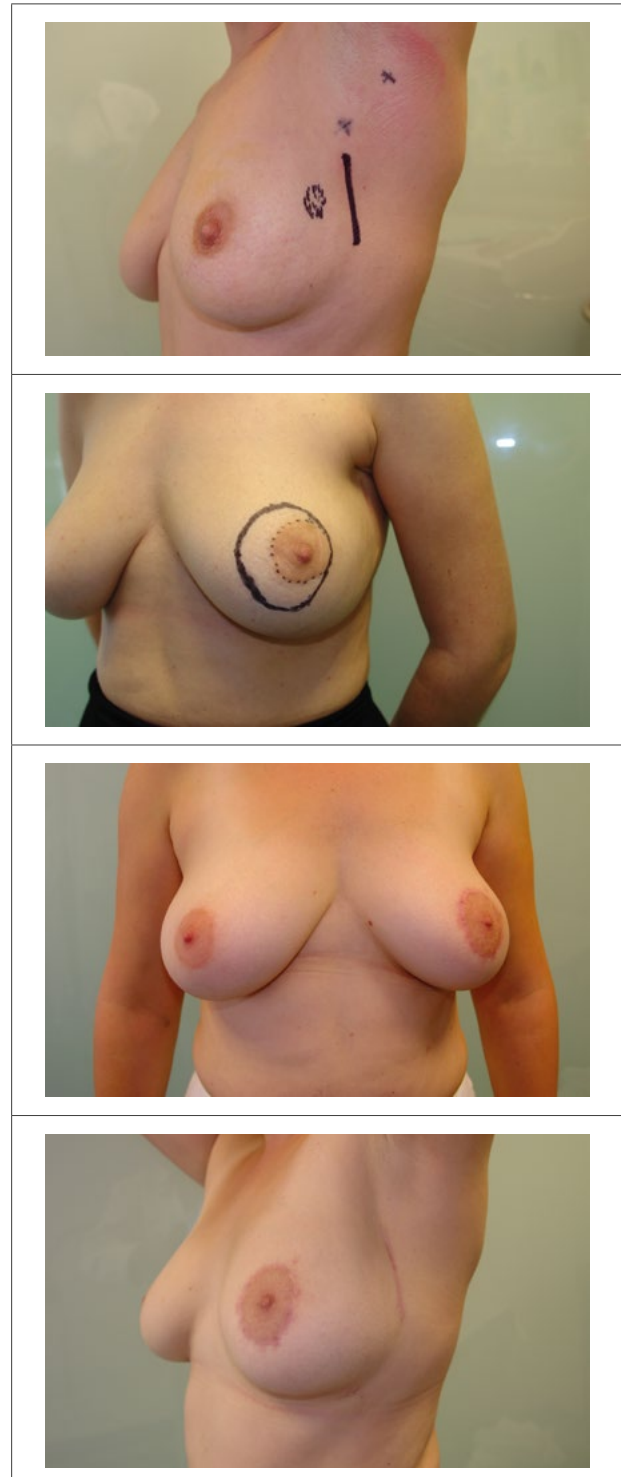
La historia de la cirugía oncoplástica en España es relativamente corta pero sin duda alguna ha permitido una mejora en la calidad de la cirugía conservadora. Esta mejora ha sido posible gracias a tres hechos. El primero de ellos la prevención de las deformidades en el contorno mamario gracias a una mejor identificación de los escenarios de riesgo para la misma, como son las resecciones amplias en procesos multifocales o la ubicación tumoral en el polo inferior o en los cuadrantes internos. De esta forma, el adiestramiento oncoplástico ha facilitado la planificación de resecciones tumorales con un mínimo impacto en el contorno de la mama y en la morfología del complejo areola-pezones. Un segundo hecho lo constituye el incremento de la simetrización como un elemento esencial para la mejora de la calidad de vida de la mujer, a pesar de las dificultades que plantea su indicación y que se resumen en un aumento del tiempo quirúrgico y la necesidad de un adiestramiento en patrones verticales. Finalmente, durante estos últimos años hemos asistido a una mayor difusión de la cultura oncoplástica en la práctica de la tumorectomía, que ha propiciado una mayor remodelación local, la planificación de accesos de baja visibilidad y el uso de la tunelización para desvincular la incisión quirúrgica de la tumorectomía.

Sin embargo, dos acontecimientos cambiarán el uso de los procedimientos oncoplásticos hacia extirpaciones mamarias mínimamente invasivas. El primero se relaciona con el incremento de las lesiones subclínicas provenientes de los programas de cribado para el cáncer de mama y de los tratamientos primarios sistémicos<sup>25</sup>. La instauración de los programas de cribado poblacional en las sociedades occidentales, ha posibilitado que muchas mujeres puedan diagnosticar su enfermedad en su fase más incipiente, cuando el tamaño tumoral es inferior a un centímetro. Simultáneamente, el aumento de los tratamientos neoadyuvantes y su mayor eficacia biológica han permitido que muchas pacientes presenten respuestas patológicas completas que únicamente precisarán de una extirpación del marcador del lecho tumoral. Estos dos hechos provocarán un cambio en la planificación quirúrgica que deberá orientarse a resecciones mamarias de bajo volumen y peso, pero que necesitarán una mayor precisión para su localización y extirpación quirúrgica.

El nuevo reto para la cirugía oncológica de la mama será la extirpación de estas lesiones subcentimétricas mediante una resección tumoral de precisión a través de una incisión de baja visibilidad. Esta nueva planificación quirúrgica permitirá a la mujer la ausencia de alteraciones en la forma, volumen y contorno mamario. El segundo hecho que modificará la planificación quirúrgica serán los cambios en la estadificación de la axila. Estos cambios se concretan en el declive de la linfadenectomía axilar como procedimiento para la estadificación ganglionar y la instauración de la biopsia del ganglio centinela como técnica de elección en esta materia. Este hecho ya se ha consolidado en la cirugía conservadora gracias a la introducción de los criterios ACOSOG Z-0011 que ha permitido que un número significativo de mujeres con afectación limitada de los ganglios axilares no precisen una linfadenectomía axilar<sup>26</sup>. Simultáneamente asistiremos al abandono de la biopsia de ganglio centinela en tumores tempranos con fenotipo luminal y cuya ecografía axilar no presente sospecha de afectación ganglionar, lo que conducirá a que estas pacientes sólo precisen una resección limitada en la mama a través de una incisión de baja visibilidad<sup>27</sup>.

La combinación de estos dos hechos se plasmará en una planificación quirúrgica que contemple una extirpación de precisión en la mama y una biopsia de ganglio centinela en la axila. En muchas de estas pacientes la realización de estos dos procedimientos podrá realizarse simultáneamente a partir de una única incisión. Pero para posibilitar este hecho, deberemos desarrollar nuevas vías de abordaje quirúrgico que contemplen la extirpación simultánea en mama y axila, introducir nuevos dispositivos que faciliten estos procedimientos e incrementar la destreza en la manipulación quirúrgica a través de incisiones alejadas del lecho quirúrgico. La cirugía de precisión uniportal será el nuevo horizonte en la cirugía oncológica de la mama que exigirá del cirujano nuevas habilidades para su orientación tridimensional en la mama y la realización de procedimientos mínimamente invasivos.

Como resumen final, la cirugía conservadora de la mama debe contemplar en la actualidad tres grupos de procedimientos técnicos: Las tumorectomías mediante abordajes de baja visibilidad, los abordajes únicos para mama y axila y, finalmente, los procedimientos de remodelación oncoplástica.



*Figura 37.4. Mujer de 38 años de edad con carcinoma ductal infiltrante en CSE de mama izquierda que ha sido tratado con quimioterapia primaria. Se ha planificado una resección tumoral mediante una incisión axilar izquierda para la realización de una tumorectomía radioguiada y linfadenectomía axilar. Simultáneamente se ha movilizado medialmente el complejo areola-pezones mediante un patrón circular.*

### 3.1. Tumorectomía mediante abordaje de baja visibilidad. Ver **Fig. 37.4** véase pág. 307

#### ► **Abordaje periareolar o Round-block.**

Constituye el procedimiento más difundido para la obtención de un resultado estético adecuado, especialmente en el contexto de la patología benigna de mama. 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. Su principal indicación se encuentra en lesiones situadas 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).

#### ► **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. 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.

#### ► **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. 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.

#### ► **Abordaje Torácico Lateral (ATL).**

Este abordaje puede utilizarse como puerta de entrada única o en combinación con otras incisiones (periareolar, inframamaria) para completar adecuadamente la extirpación mamaria. Su utilización como puerta de entrada única se centra en la realización de resecciones parciales de mama en el cuadrante superoexterno y su reconstrucción con el cuerpo muscular del dorsal ancho.

### 3.2. Incisión única para mama y axila.

Ver **Fig. 37.5** véase pág. 309

La principal ventaja de la incisión única es la supresión de la herida axilar ya que con ello se preserva la red linfática superficial y los terminales nerviosos locales. Ello facilita la movilización del miembro superior, limita la aparición de parestesias locales y disminuye la incidencia del síndrome de la red axilar. El factor crítico para un abordaje único es la distancia entre el lecho tumoral y la axila de tal forma que cuanto mayor sea esta distancia mayor será la dificultad para llevarlo a cabo<sup>28,29</sup>.

Los tumores situados cerca de la axila ofrecen la mejor oportunidad para un acceso único tal como ocurre en las tumorectomías de la cola axilar en donde una incisión axilar permite la BSGC y la extirpación del tumor por tunelización. También se benefician de un abordaje único aquellos tumores situados en el cuadrante superoexterno, especialmente los ubicados en el intercuadrante externo ya que éstos coincidirán con la incisión radial<sup>30</sup>.

▶ **Acceso axilar único.**

El acceso axilar único constituye el procedimiento más sencillo para la práctica de un puerto único en cáncer de mama. Está indicado en tumores de la cola axilar que pueden ser extirpados mediante tunelización desde una incisión axilar. En estos casos es preferible el diseño de un abordaje axilar a una incisión mamaria ya que el primero permite la realización cómoda de la BGC o LA.

▶ **Acceso radial único.**

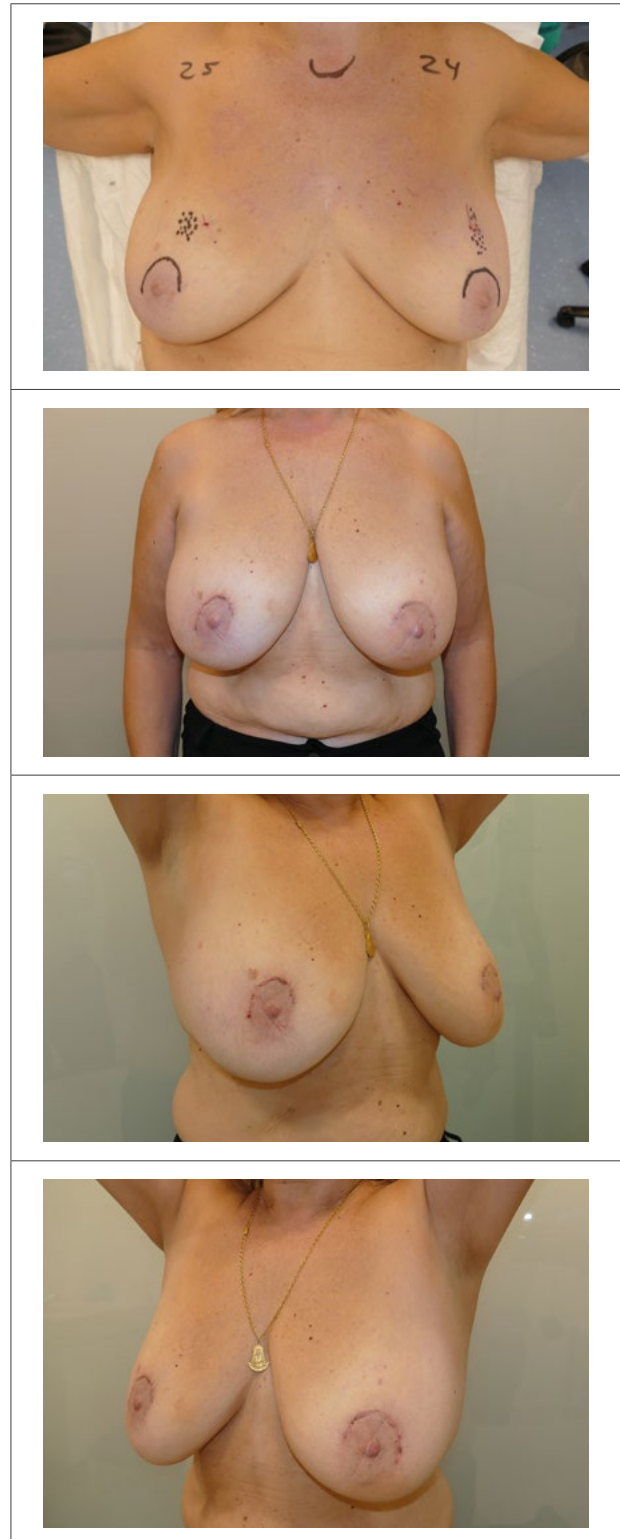
El acceso radial es el procedimiento más frecuente para un puerto único en cirugía conservadora de la mama debido a la gran frecuencia de tumores en esta área anatómica. La planificación de este acceso se realiza mediante una incisión radial de 4-5 cms. ubicada en el ecuador de la mama.

▶ **Acceso areolar único.**

Constituye el acceso más distante a la axila y por ello precisa de condiciones anatómicas favorables para su realización. La combinación de mama de pequeño tamaño y tumor en cuadrante superoexterno constituye la mejor combinación para la indicación de este procedimiento ya que dispondremos de una pequeña distancia entre la herida y la axila así como de un espacio en la dirección del túnel axilar.

▶ **Acceso lateral único.**

Este abordaje está indicado en tumores muy laterales y periféricos de la mama que se sitúan en la proximidad del surco inframamario. La incisión se ubica en el surco inframamario o en la proyección del mismo hacia la axila. Al igual que en el acceso lateral, la ubicación definitiva de la incisión debe realizarse en aquella localización que nos facilite un acceso más cómodo a la axila y que nos posibilite la tumorectomía.



*Figura 37.5. Mujer de 64 años diagnosticada en el programa de cribado de un carcinoma ductal infiltrante bilateral. Se ha propuesto una tumorectomía radioguiada y biopsia de ganglio centinela bilateral a través de dos incisiones areolares.*

### 3.3. Procedimientos con remodelación oncoplástica. Ver **Fig. 37.6**

Los procedimientos oncoplásticos están indicados para la resección de tumores ubicados en áreas de alto riesgo para la deformidad, la extirpación de procesos multifocales/multicéntricos, la optimización a la irradiación mamaria en mujeres con macromastia/gigantomastia y para la corrección de la asimetría. Los procedimientos oncoplásticos más utilizados son los siguientes:

#### ▶ **Mamoplastia vertical.**

Consiste en la utilización del clásico patrón de reducción de mama o patrón de Wise. Este procedimiento permite grandes resecciones en cualquier localización mamaria permitiendo la remodelación completa del órgano. Además, constituye la técnica de elección para cualquier simetrización en el contexto de la cirugía conservadora y reconstructiva de la mama. Constituye, junto con el colgajo de músculo dorsal ancho, los dos procedimientos clave para el desarrollo de técnicas oncoplásticas y reconstructivas de la mama<sup>31</sup>.

#### ▶ **Mamoplastia horizontal.**

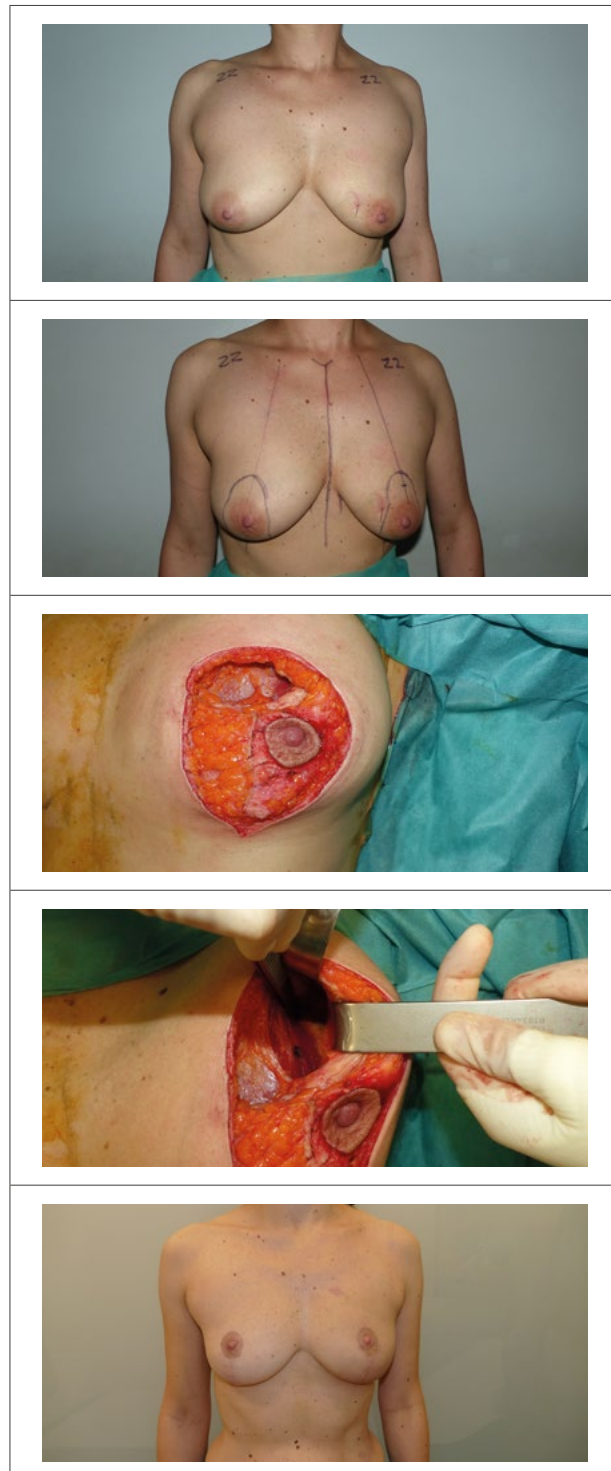
Se trata de una exéresis en el polo superior mamario a partir de un patrón en “**alas de murciélago**” y en el cual podrán englobarse tumores situados entre las 8 y 4 horas. El CAP mantiene su irrigación a partir del plexo superficial y profundo lo que hace a esta técnica muy segura en la prevención de necrosis local.

#### ▶ **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. Constituye la mejor opción para tumores situados en la unión de los cuadrantes internos con afectación cutánea.

#### ▶ **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.



*Figura 37.6. Mujer de 48 años diagnosticada de un carcinoma ductal infiltrante en cuadrante superointerno de mama izquierdo. Ha recibido tratamiento primario sistémico con respuesta parcial del tumor y presencia de microcalcificaciones residuales. Se planificó una mamoplastia vertical bilateral oncoreductora para la extirpación completa de las microcalcificaciones y del tumor residual y una biopsia de ganglio centinela desde la herida mamaria.*



### ☞ Take-Home messages: ideas a retener.

- La clasificación molecular puede modificar la secuencia clásica de tratamientos, introduciendo tratamiento sistémico antes de la cirugía.
- En lesiones con amplificación o sobre-expresión de HER2 la neoadyuvancia con tratamientos biológicos obtiene grandes tasas de respuesta patológica completa, aumentando así la posibilidad de tratamiento conservador.
- Actualmente la indicación de mastectomía es en los casos en que no se puede realizar un tratamiento conservador.
- Margen negativo se define como aquel en que la tinta no llega al tumor, independientemente del subtipo molecular, de si tiene componente in situ o de si la paciente ha recibido tratamiento neoadyuvante.
- La mastectomía ahorradora de piel y la ahorradora del complejo areola-pezones, en pacientes seleccionadas, tiene unas tasas de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad comparables a las de la técnica clásica.
- El manejo quirúrgico en la mujer con cáncer de mama evolucionará hacia resecciones locales de precisión ya que el diagnóstico temprano y los tratamientos sistémicos primarios disminuirán el tamaño de los tumores.
- Un número significativo de pacientes con cáncer de mama se beneficiará de una resección tumoral y estadificación ganglionar a través de una incisión única en mama o en axila.
- Esta cirugía de precisión y de incisión única precisará de un entrenamiento específico de los cirujanos que se dediquen a la cirugía oncológica de la mama.
- La cirugía oncoplastica se orientará a procesos multifocales/multicéntricos que precisen una remodelación después de la extirpación tumoral, a la prevención de deformidades en tumores con alto riesgo de deformidad y a la optimización de la mama para su irradiación en mujeres con macromastia/gigantomastia.

## Bibliografía:

- [1] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human Breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
- [2] Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillar dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305(1):6-11.
- [3] Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320(13):822-8.
- [4] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
- [5] Van Maaren MC, Munck L, JObesen JJ et al. Breast-conserving therapy versus mastectomy in T1-2 N2 stage breast cancer: a population-based study on 10-year overall, relative, and distant metastasis-free survival in 3071 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(3):511-21.
- [6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2019.
- [7] AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. Ed. Mahul B Amin. Switzerland. 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.
- [8] Ahmed M, Douek M. Radioactive seed localisation (RSL) in the treatment of non-palpable breast cancers: systematic review and meta-analysis. *Breast* 2013; 22(4):383-8.
- [9] Blumencranz PW, Ellis D, Barlowe K. Use of hidrogel Breast biopsy tissue markers reduces the need for wire localization. *Ann Surg Oncol* 2014;21(10):3273-7.
- [10] Gray RJ, ockaj BA, Garvey E et al. Intraoperative margin management in breast conserving surgery: A systematic review of the literature. *Ann surg Oncol* 2018;25(1):18-27.
- [11] Arko D, Sikosek NC, Kozar N et al. The value of ultrasound-guided surgery for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;216:198-203.
- [12] Haloua MH, Volders JH, Krekel NM et al. Intraoperative ultrasound guidance in breast conserving surgery improves cosmetic outcomes and patient satisfaction: Results of a multicenter randomized controlled trial (COBALT). *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):30-7.
- [13] Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol* 2002;13(12):1839-40.
- [14] Gennari R, Galimberti V, De Cicco D, et al. Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000;190(6):692-8.
- [15] Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, et al. Obtaining adequate surgical margins in breast conserving therapy for patients with early stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(10):2717-30.
- [16] Mariscal Martinez A, Solà M, de Tudela AP, et al. Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(4):1001-9.
- [17] Kim J, Chung D, Spillane A. Combined radioguided occult lesion and sentinel node localization for breast cancer. *Anz J Surg* 2004;74(7):550-3.
- [18] Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L et al. The nordic Sentimag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(2):281-94.
- [19] Chan BKY, Wiseberg-Firtell JA, JOis RHS et al. Localization techniques for guided surgical excisión of non palpable Breast lesions (Review). *Cochrane database of systematic review* 2015, Issue 12 N°:CD009206.
- [20] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J clin Oncol* 2014;32(14):1507-15.
- [21] Rosenberger LH, Mamtani A, Fuzesi S. Early adoption of the SSO-ASTRO consensus guidelines on margins for Breast conserving surgery with whole breast irradiation in stage I and II invasive Breast cancer: Initial experience from Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Ann Surg Oncol* 2016;23(10):3239-46.
- [22] Galimberti V, Vicini E, Corso G et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast* 2017;34 Suppl 1: S82-S84.
- [23] Muller T, Baratte A, Bruant-Rodier C et al. Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review of the literatura on 3716 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2018;63(3):e6-13.
- [24] Mallon P, Feron JG, Couturaud B et al. The role of nipple-sparing mastectomy in Breast cancer: A cpmprehensive review of the literatura. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(5):969-84.
- [25] Nabholz JM, Chalabi N, Radosevic-Robin N et al. Multicentric neoadjuvant pilot Phase II study of cetuximab combined with docetaxel in operable triple negative breast cancer. *Int J Cancer* 2016;138(9):2274-80.
- [26] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(10):918-26.
- [27] Acea Nebril B. "Scarless" surgery in the treatment of breast cancer. *Cir Esp* 2010;87(4):210-7.
- [28] Spillane AJ, Brennan ME. Minimal access breast surgery: a single breast incision for breast conservation surgery and sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(4):380-6.
- [29] Cocilovo C, Boolbol SK, Valdes E et al. Less is more: transmammary axillary lymph node evaluation: an initial clinical experience. *Am J Surg* 2006;192(4):478-80.
- [30] Acea B, García A, Cereijo C et al. Single incision approach for breast-conservative surgery: effectiveness, complications and quality of life. *Ann Surg Oncol* 2019 (en prensa).
- [31] Acea Nebril B, Cereijo-Garea C, García-Novoa A et al. The role of oncoplastic breast reduction in the conservative management of breast cancer: Complications, survival, and quality of life. *J Surg Oncol* 2017;115(6):679-86.

## ► Capítulo 38

# Evolución del tratamiento quirúrgico de los ganglios loco-regionales.

Sergi Vidal-Sicart, M<sup>a</sup> Julia Giménez Climent,  
Laia Bernet Vegué.

### 1. Introducción.

La tendencia general en el tratamiento del cáncer de mama (CM), a lo largo de los últimos 30 años, es hacia la conservación, tanto de la mama como de la axila siempre que sea posible.

El reto es definir los criterios que permitan la correcta selección de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento más conservador. Para ello, se han diseñado multitud de estudios cuyo objetivo es definir factores de riesgo de afectación axilar o evaluar la técnica con ultrasonidos para detectar metástasis axilares y realizar una PAAF o BAG dirigida.

En la actualidad (2019), a raíz de los estudios NSABP B-32 y ACOSOG Z0011 entre otros<sup>1,2</sup>, está bien establecido que la biopsia del ganglio centinela (GC) permite una adecuada estadificación ganglionar, así como omitir la linfadenectomía axilar (LA) en los casos con infiltración ganglionar limitada a uno o 2 ganglios, subsidiarios de cirugía conservadora de la mama o con baja carga tumoral (<25.000 copias de ARNm-CK19/uL por técnica OSNA)<sup>3</sup>.

Existe suficiente experiencia contrastada y publicada en guías nacionales e internacionales para aseverar que, especialmente mediante la técnica con utilización de radiotrazadores para la detección y la técnica OSNA para estudio molecular, la biopsia del GC es factible, eficaz y segura en la mayoría de escenarios clínicos que se plantean en el CM. Así, una adecuada evaluación de la axila antes de la cirugía, mediante técnicas de imagen y la posibilidad del marcaje previo a la terapia sistémica neoadyuvante de cualquier ganglio sospechoso son esenciales para fomentar el éxito de la técnica<sup>4-6</sup>.

### 2. Concepto y definición del ganglio centinela.

La definición original de que un GC es “**el primer ganglio linfático que recibe drenaje linfático aferente de un tumor primario**” refleja adecuadamente el concepto de la diseminación ordenada del cáncer en etapas a través del sistema linfático.

La biopsia selectiva del GC (BSGC), con una tasa de falsos negativos (FN) del 5% y con menos morbilidad que la LA, se ha convertido en el patrón oro para la estadificación del CM ya que valora, de forma mínimamente invasiva, el estado ganglionar regional. Para una correcta aplicación e impacto clínico, la técnica de la BSGC debe seguir un protocolo definido en las tres ramas que integran esta técnica (Radiología-Medicina Nuclear, Cirugía y Anatomía Patológica).

#### ➔ Indicación clínica:

La BSGC está indicada en todos los CM (excepto en los de tipo inflamatorio), donde se objective de forma específica la ausencia de infiltración axilar en el momento del diagnóstico o tras el tratamiento neoadyuvante.

#### ► Indicaciones:

Carcinomas infiltrantes cT1, cT2 y cT3 cN0, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa.

Carcinoma intraductal con indicación de mastectomía. Puede considerarse en casos de alto riesgo de microinfiltración.

En el carcinoma de mama del varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

#### ► Contraindicaciones:

Cáncer de mama infiltrante con ganglios metastásicos (N1-N2)

Carcinoma inflamatorio (T4d).

Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.

Carcinoma localmente avanzado con infiltración ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

Tabla 38.1. Resumen de criterios consensuados.

En la actualidad, no constituyen criterios de contraindicación para la BSGC:

- Biopsia escisional previa (tumorectomía previa)
- Cirugía plástica de aumento o reducción mamaria previa.
- Tumores multifocales y multicéntricos.
- Segundo GC en caso de recidiva mamaria (antecedente de cirugía conservadora con biopsia de GC previa).
- Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 horas. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.
- Radioterapia de mama o axila previa.
- Carcinoma mamario T4b, en casos seleccionados con infiltración focal de la piel.
- En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante<sup>5</sup>.

### 3. Validación de las distintas técnicas de detección.

La técnica más utilizada consiste en la inyección intra-peritumoral, periareolar y/o subdérmica de un nanocoloide o trazador como el Tilmanocept marcados con <sup>99m</sup>Tc. Siempre que sea posible, se recomienda la realización de una linfogammagrafía que permite determinar, de forma preoperatoria, la localización y número de GC en las regiones linfáticas en riesgo. Puede utilizarse también la técnica mixta (radiotrazador + colorante). En centros sin posibilidad de estudios de Medicina Nuclear, existe la opción con otros trazadores alternativos (ferromagnéticos, fluorescentes).

La inyección intratumoral guiada con ecografía permite la realización simultánea de cirugía radioguiada de lesiones no palpables de la mama y GC (SNOLL: Sentinel Node and Radioguided Occult Lesion Localization).

#### 3.1. Colorantes.

Se han descrito 3 tipos de colorantes vitales (azules): Azul de isosulfan, azul de metileno y azul patente. Su principal inconveniente es la presencia de reacciones anafilácticas (hasta en un 1,1%), así como necrosis cutánea, dolor, tatuaje cutáneo...etc<sup>7-9</sup>.

Para reducir estos efectos adversos potenciales, estos trazadores son diluidos con suero fisiológico previamente a su administración. El azul de metileno se encuentra disponible en la mayoría de hospitales y es más económico que las otras alternativas. Se ha descrito hasta un 95% de identificación del GC utilizando solo colorantes, por lo que, a pesar de las recomendaciones de diversas sociedades científicas, su utilización es muy atractiva en centros sin posibilidades de medicina nuclear<sup>10</sup>.

#### 3.2. Radiotrazadores.

Los radiotrazadores más frecuentemente utilizados son el <sup>99m</sup>Tc-coloide de azufre (Sulfur colloid) en Estados Unidos y los <sup>99m</sup>Tc-nanocoloides en Europa. El radiotrazador ideal debe mostrar un rápido tránsito hacia el GC con una retención prolongada en estos ganglios. En general, su biodistribución por el sistema linfático depende de su tamaño. Los radiocoloides que visualizan mejor los canales linfáticos son los de tamaño de partícula entre 5 y 50 nm por lo que la

imagen debe realizarse precozmente evidenciándose los GCs antes de las 2 horas después de la inyección. Los de tamaño mediano (50-200 nm) presentan una menor migración desde la lesión primaria pero una acumulación más prolongada en el GC. De este modo, la selección de un radiotrazador se basa más en su disponibilidad local que en las diferencias de la detección del GC. Sin embargo, existe consenso en que los radiocoloides entre 100 y 200 nm presentan el mejor compromiso entre drenaje rápido y retención óptima en el GC<sup>11</sup>.

Se han desarrollado nuevos radiotrazadores como Lymphoseek<sup>®</sup>, que se compone de una estructura de dextrano con numerosos residuos de manosa. Sus ventajas potenciales son su reducido tamaño (7 nm) y su afinidad por el receptor CD206 situado en los macrófagos de los ganglios. Se ha descrito un tránsito rápido desde el tumor primario hacia el GC así como una acumulación más selectiva en ese nodo con un limitado paso a otros ganglios linfáticos. No presenta contraindicaciones y no se han descrito reacciones adversas serias. En España está disponible desde 2018 y se ha iniciado la experiencia en diversos centros de Medicina Nuclear<sup>12,13</sup>.

Aunque se describen resultados excelentes en series de una sola institución que usan radiotrazador o colorante, el uso combinado de ambos marcadores parece ser complementario, minimizando la tasa de falsos negativos en la mayoría de estudios<sup>14</sup>. Por lo tanto, el patrón oro para la biopsia del GC es la técnica de doble trazador, que asegura tasas de identificación del GC más elevadas y con menor índice de FN. Esta combinación está especialmente indicada para cirujanos con experiencia limitada y en casos donde se sabe que la identificación errónea y las tasas de FN son más altas (terapia neoadyuvante, cirugía previa de mama / axilar, pacientes obesas y cuando el uso del radiotrazador no muestra captación en la linfogammagrafía o con la sonda detectora en quirófano). La validación de la técnica de biopsia de GC con radiotrazadores y colorantes ha sido objetivada en numerosos estudios desde 1994. Así, en un metaanálisis de más de 8.000 pacientes, la tasa de identificación del GC fue del 96%, con una tasa de FN del 7,3% (rango 0%- 29%)<sup>15</sup>.

La tasa de identificación con la técnica dual fue del 97% en el ensayo AMAROS y del 99,1% en los pacientes del ensayo SENTINA con enfermedad avanzada y GC previo a la terapia sistémica neoadyuvante<sup>16,17</sup>.

En el ensayo NSABP B-32, los GC se identificaron en más del 97% de los pacientes. La tasa de FN fue 9.8% y se relacionó con la cantidad de GC extirpados (17.7% cuando solo se resecó un GC, 10% para dos GC, 6.9% para tres GC y 5.5% al extirpar 4 GC)<sup>18-20</sup>.

Durante los últimos años, se han desarrollado nuevas técnicas para localizar el GC. Utilizan trazadores innovadores como el verde de indocianina (ICG) o partículas ferromagnéticas (SPIO). Cada una de ellas tiene sus ventajas y desventajas y han producido resultados prometedores, aunque variables, dado el reducido número de pacientes y el corto plazo de seguimiento.

### 3.3. Trazadores fluorescentes (ICG).

El ICG se ha utilizado como un marcador visible (fluorescencia) para la detección del GC, con un éxito comparable a los colorantes tradicionales (7% de FN). El ICG se inyecta directamente en la lesión o periareolarmente. Un reciente metaanálisis demostró que una concentración (<5 mg/ml) y un volumen elevado ( $\geq 2$  ml) puede aumentar la sensibilidad para visualizar adecuadamente el drenaje. Sin embargo, la fluorescencia es atenuada por los tejidos y es difícil de detectar a profundidades superiores a 1 cm, lo que debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes obesos. Se ha descrito que el ICG es una técnica más económica que el radiotrazador y es una opción en los países en desarrollo. Por otra parte, se ha observado que se detecta un mayor número de ganglios linfáticos, probablemente por su bajo peso molecular y su rápida migración por los linfáticos. Se ha descrito una media de GC por paciente que puede variar entre 3 y 5 para los ICG frente a 1-2 para los colorantes y el radiotrazador.

Las revisiones sobre este trazador han demostrado que mejora la localización del GC frente a los colorantes y es similar a la de los radiotrazadores (93-100%), con una sensibilidad y especificidad elevadas y una tasa de falsos negativos relativamente reducida (8%), que disminuye cuando se combina con colorantes vitales (4%)<sup>21-25</sup>.

### 3.4. Partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO).

Las SPIO son un trazador magnético para localizar el GC mediante un magnetómetro manual a los 20-30 minutos después de la inyección del trazador. Si existen metástasis, las SPIO se sitúan en las áreas no infiltradas del ganglio. Los ganglios pueden ser visualizados mediante RM y, con frecuencia se encuentran coloreados con tonos parduzcos o negros<sup>26</sup>.

El trazador magnético inyectable (Magtrace<sup>®</sup>, antes denominado Sienna<sup>®</sup>) contiene las SPIO con un diámetro de partícula de 60 nm, el cual es ideal para la detección del GC ya que es similar a la de la mayoría de radiotrazadores. Sin embargo, el diámetro del magnetómetro es mayor que la mayoría de las sondas detectoras empleadas en la detección del GC y, por ello, puede presentar dificultades en la localización de ganglios en territorios profundos o con acceso angosto. La técnica magnética se encuentra bien estandarizada. Se realiza una inyección subareolar de 2 ml de Magtrace<sup>®</sup>, justo después de la inducción anestésica o con anestesia local hasta 7 días antes de la cirugía<sup>27,28</sup>. Posteriormente se procede a un masaje de la zona durante 5 minutos y se inicia la detección con el magnetómetro a los 20-30 minutos de la inyección. El primer estudio multicéntrico (Sentimag Trial) no observó diferencias significativas en la tasa de identificación del GC entre la técnica estándar (95%) y la magnética (94%) y tampoco diferencias en el número de GC resecados (1,9 frente a 2,0 por paciente). Resultados similares se obtuvieron en el estudio Central-European SentiMag (detección del GC con radiotrazador 97,3% y 98,0% con el magnético)<sup>29</sup>. Otros estudios mostraron una tasa de detección similar, pero con mayor número de GC identificados con la técnica magnética e incluso un porcentaje superior de GC infiltrados como es el caso del estudio multicéntrico español IMAGINE o un metaanálisis americano<sup>30,31</sup>. En estos momentos se está analizando la validez de la técnica con trazador ferromagnético después de tratamiento neoadyuvante (IMAGINE II), con resultados preliminares muy favorables.

Sin embargo, existen algunos inconvenientes al utilizar esta técnica, aparte de los descritos con la sonda. La persistencia de Sienna<sup>®</sup> en el lugar de inyección provoca tatuajes duraderos (hasta en un 20% de casos), así como artefactos en la interpretación del

estudio con RM postquirúrgico. Por este motivo se ha sugerido que la técnica con trazadores magnéticos no debe ser aconsejada en los pacientes cuyo seguimiento post-quirúrgico se realice mediante RM<sup>32</sup>.

## 4. Situaciones especiales.

### 4.1. Ganglio centinela en DCIS.

El Carcinoma Intraductal (CDIS) constituye aproximadamente el 20% de los diagnósticos de cáncer de mama y, por definición, carece de potencial metastásico<sup>33</sup>. Es considerado como una neoplasia pre-invasiva y, al menos en teoría, sin capacidad biológica para metastatizar. Por lo tanto, el uso de la BSGC en ese contexto es motivo de controversia. A pesar de que la mayoría de guías actuales no recomiendan la BSGC para el CDIS, un porcentaje considerable de cirujanos la utilizan en este contexto y con tendencia creciente a lo largo del tiempo<sup>34-36</sup>. En un estudio retrospectivo reciente de la SEER que incluye pacientes diagnosticados de CDIS entre 1991 y 2010, se observó un aumento significativo en el uso de la BSGC que pasó del 9.7% al 67.1% en el grupo de pacientes mastectomizadas y del 1.4% al 17.8% en el grupo de pacientes sometidas a cirugía conservadora<sup>37</sup>. La discrepancia entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica habitual puede reflejar la controversia existente en el uso de la BSGC en CDIS así como la necesidad de futuras investigaciones que contribuyan a clarificar el tema.

#### 4.1.1. Justificación del BSGC en el contexto de DCIS.

##### 1 Riesgo de infra-estadificación en la BAG:

Las presentaciones más frecuentes de CDIS en las pruebas de imagen son grupos de microcalcificaciones, nódulo no palpable o área de distorsión y el procedimiento diagnóstico estándar es la biopsia con aguja gruesa (BAG). A pesar de su precisión, la BAG puede obviar pequeñas áreas de carcinoma infiltrante hasta en el 25.9% de los casos con el consiguiente infra-diagnóstico<sup>38-42</sup>.

La implicación clínica de estos datos es evidente ya que la cuarta parte de los pacientes con diagnóstico pre-operatorio de CDIS pueden estar infra-tratadas si no se realiza una BSGC.

El uso de la “**biopsia asistida por vacío**” (BAV), sin embargo, mostró gran concordancia (98%) con el diagnóstico final de la pieza quirúrgica, reduciendo significativamente los porcentajes de sobreestadificación.

### 2 **Biología intrínseca del CDIS:**

En algunos subgrupos de CDIS, han sido diagnosticadas recidivas no esperadas, a distancia o loco-regionales, sin evidencia de carcinoma infiltrante en la pieza quirúrgica, lo que podría explicarse por el hecho de que algunos CDIS tuvieran capacidad biológica para comportarse como pequeños carcinomas infiltrantes y justificando que el concepto de CDIS como “**no letal**” per se tuviera que ser reconsiderado<sup>43</sup>.

### 3 **Porcentaje de metástasis axilares en DCIS:**

Las metástasis axilares son raras en pacientes con CDIS. En el ensayo NSABP-B17, sólo 3 de 620 pacientes con CDIS mostraron recidiva axilar a los 15 años y sólo 6 de 1799 pacientes mostraron recidiva axilar con un seguimiento de 12 años<sup>44</sup>.

Otros estudios refieren, sin embargo, hasta un 20% de metástasis axilares en pacientes sometidos a mastectomía por CDIS<sup>45</sup>. En un metaanálisis de Ansari y cols, la incidencia de metástasis axilares en casos con diagnóstico pre-operatorio de CDIS fue del 7.4% comparado con un 3.7% en casos con diagnóstico definitivo de CDIS en pieza quirúrgica<sup>46</sup>, tratándose de metástasis pequeñas (micrometástasis) en la mayoría de casos. Sorrentino y cols. observan, sin embargo, que alrededor de dos tercios de las pacientes con CDIS y metástasis axilares tienen macrometástasis<sup>47</sup>. En el 63.6% de las disecciones axilares, se encontraron ganglios axilares adicionales metastásicos y en el 54.5% de los casos se encontraron tres o más ganglios metastásicos, diagnosticándose micrometástasis en solo el 2.9% de las metástasis utilizando el método OSNA. Los autores concluyen que, considerando sólo las macrometástasis como biológicamente significativas, el 4.6% de los pacientes pueden estar infra-estadificados y potencialmente infra-tratados si los cirujanos responsables se adhieren a las recomendaciones de las guías actuales<sup>47</sup>.

### 4.1.2. **Técnica del estudio patológico y tipo de metástasis.**

En cuanto al método diagnóstico del ganglio centinela, se ha atribuido a la técnica OSNA el alto porcentaje de macrometástasis y el mayor número de ganglios metastásicos observado en el estudio de Sorrentino, considerablemente mayor al publicado por la mayoría de autores. Osako y cols han demostrado que el estudio del ganglio completo con OSNA se asocia a mayor detección de metástasis en pacientes diagnosticados de CDIS puro, a pesar de que la mayoría de pacientes fueron micro-metastásicos<sup>48</sup>.

### 4.1.3. **Significado biológico de la metástasis axilares en el CDIS.**

El significado biológico de la afectación axilar en el CDIS patológicamente puro todavía no es conocido<sup>39,40</sup>, aunque induciría a considerar que existe un componente microinfiltrante oculto.

### 4.1.4. **Recomendaciones finales para la indicación de GC en CDIS.**

► **Cirugía conservadora:** A pesar de que no se dispone de datos randomizados, debe considerarse la BSGC en casos de cirugía conservadora sólo para DCIS de alto riesgo (masa palpable, signos sospechosos por imagen, diámetro grande, alto grado)<sup>49-51</sup>.

► **Mastectomía:** Por el contrario, existe mayor riesgo de infradiagnósticos en pacientes sometidas a mastectomía por CDIS extenso. Omitir la BSGC en ese contexto puede no ser seguro y, debido a la distorsión de la vía linfática secundaria por la cirugía, el riesgo de falsos negativos en la detección del GC en caso de tener que hacerlo en un segundo tiempo por ser el diagnóstico definitivo de CI es mayor<sup>52,53</sup>.

► **NCCN y ASCO:** Recomiendan el uso selectivo de la BSGC en situaciones determinadas como mastectomía, localización de la lesión en un área que comprometa una BSGC futura, si la lesión es palpable a la exploración clínica, cuando la imagen es altamente sospechosa de lesión infiltrante y cuando el área de CDIS es superior a 5 cm<sup>34,35</sup>.

Los datos disponibles en la actualidad sugieren, por el momento, que lesión BI-RADS >4, diámetro  $\geq 20$ mm, multifocalidad y subtipo comedo pueden identificar un sub-grupo de CDIS de alto riesgo de metástasis en la BSGC, cuya evaluación es necesaria para definir el mejor manejo clínico y de seguimiento para la paciente.

El reto actual es definir predictores per-operatorios de enfermedad infiltrante o de afectación axilar para mejorar la selección de pacientes que pudieran beneficiarse de una biopsia de GC.

#### 4.2. GC y tratamiento sistémico primario (TSP).

El conocimiento de los subtipos moleculares del tumor pretende no solo una preservación de la mama sino también una mejor proporción de respuesta patológica completa, por lo que la TSP es una opción de terapia inicial que se ha ido extendiendo en los últimos años y la técnica de la BSGC se ha adaptado a este hecho. De forma resumida, los criterios de inclusión y exclusión para realizar la técnica de la BSGC se expresan en la **Tabla 38.1** véase pág. 314 y reflejan el consenso acordado en la Oncoguía de la SEGO, publicada en 2017 y en que la SESPM participó de forma activa<sup>6</sup>.

La TSP ha conseguido en determinados subtipos de CM: Reducir el tamaño del tumor, haciendo posible un tratamiento conservador, disminuir la afectación ganglionar, lo que permite cirugías menos agresivas en la axila (posibilidad de GC), evaluar la respuesta del tumor “**in vivo**” aportando información pronóstica importante, desarrollo de nuevos fármacos para mejorar la supervivencia del CM.

La estadificación de las pacientes después de recibir TSP refleja la respuesta del tumor al tratamiento. Los tumores que tienen buena respuesta se asociarán con un mejor pronóstico que los que tienen una lesión residual. Por lo tanto, la diferencia entre el estadio clínico y el patológico es un marcador pronóstico importante y, además, va a condicionar el tratamiento quirúrgico posterior.

#### 4.2.1. Estadificación ganglionar en TSP. BSGC antes o después de TSP.

El momento de estadificar la axila en el contexto de TSP suscitó en un principio discusión en la literatura entre los partidarios de hacer la BSGC antes de iniciar el tratamiento y los autores que abogaban por hacerla después.

Los partidarios de hacer la BSGC antes de iniciar la TSP argumentaban que se trata de una estadificación más precisa y real, con tasa de detección y de FN equivalentes a los publicados en estadios iniciales (EI) de CM. Además hacer la BSGC antes proporciona información útil para la planificación del régimen de tratamiento en GC positivo vs. GC negativo<sup>54</sup>.

El estudio de la axila con la ecografía se puso en marcha para aumentar la sensibilidad diagnóstica ganglionar, pero un metaanálisis publicado en 2014 puso de manifiesto que, aunque la ecografía podía ayudar tenía una tasa de FN del 25%<sup>55</sup>.

Pero hacer la BSGC antes tiene también inconvenientes: La necesidad de dos intervenciones quirúrgicas, la posibilidad de complicaciones de la cirugía y retraso del inicio de la TSP, el aumento del número de LA porque no se tiene en cuenta la posible respuesta a la TSP y la posibilidad de progresión axilar durante el tratamiento<sup>56</sup>.

Los partidarios de hacer la BSGC después de la TSP argumentan en su favor que un alto porcentaje de pacientes tienen respuesta patológica completa (pRC o pCR en inglés) en la axila y podrían evitar la LA. La pRC en axila es un importante factor pronóstico y en algunas series se sugiere incluso que es mejor factor pronóstico que la respuesta del tumor primario<sup>57</sup>.

La BSGC después de la TSP tiene también la ventaja de no someter a la paciente a dos intervenciones. En el contexto de BSGC después de TSP nos encontramos con dos escenarios distintos que merecen estudio por separado: pacientes sin afectación axilar clínica-ecográfica (cNO) y pacientes con axila positiva de inicio (cN+).



#### 4.2.2. BSGC en pacientes cN0.

En pacientes con cN0, dos metaanálisis han demostrado que la BSGC post-TSP es técnicamente factible, y el resultado anatomopatológico del GC predice el del resto de la axila con una precisión comparable a la de la BSGC en pacientes con CM en EI<sup>58,59</sup>. Asimismo la tasa de recaídas axilares en las series cN0 con BSGC después de TSP y sin LA es equivalente a los EI como recientemente ha sido publicado (aunque con poco tiempo de seguimiento)<sup>60</sup>. Por lo tanto, la BSGC en cN0 debe hacerse después de la TSP porque ofrece las mismas garantías que la técnica en EI de CM.

#### 4.2.3. BSGC en pacientes con cN+.

En este contexto se han realizado 4 estudios prospectivos, que incluyeron pacientes principalmente con enfermedad cN<sup>1</sup> y que examinan la precisión de BSGC en pacientes con cN positivo. La tasa de identificación fue más baja que en CM en EI y la tasa de FN en cada uno de los ensayos superó el 10% (considerado aceptable en EI). Sin embargo, con el uso de doble trazador y la exéresis de 3 o más GC, la tasa de FN cayó uniformemente por debajo del 10% en cada uno de estos ensayos<sup>61-63</sup>.

El Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) recomienda esta forma de realizar la técnica (San Antonio Breast Cancer Symposium 2018), apoyándose en un metaanálisis de 13 estudios con 1921 cN positivos y GC después de TSP, que refleja una tasa de FN del 4%. En este estudio no se encontró beneficio con el marcado de los ganglios si se utiliza doble trazador y se extirpan al menos 3 GC<sup>64</sup>.

Con el marcado eco-dirigido de los N positivos mediante distintos tipos de semillas antes de iniciar la TSP, la exéresis de al menos 2 GC (incluyendo los ganglios marcados) y utilizando doble trazador, se ha conseguido tasas de FN del 2.4%. Esta forma de realizar la técnica es la que recomienda la clínica Mayo y el MD Anderson (San Antonio Breast Cancer Symposium 2018)<sup>65</sup>.

Por lo tanto dos propuestas claras se reflejan de estos resultados (San Antonio Breast Cancer Symposium 2018), pero ambos grupos coinciden en que se debe realizar LA aunque la afectación axilar sea por células tumorales aisladas, por la alta posibilidad de otros ganglios afectos<sup>66</sup>.

Pero ¿cuáles son las tasas de recaída ganglionar en

pacientes con cN positivos tratados solo con BSGC después de la TSP?. Los ensayos clínicos no respondieron esta pregunta para los pacientes tratados sólo con BSGC ya que en todos se completó la LA. Pero dos pequeños estudios en los que no se completó la LA no han observado recaídas axilares hasta el momento con un seguimiento de 61 y 9 meses respectivamente. Aunque estos resultados son prometedores, esperamos datos con números más grandes y un seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos<sup>67,68</sup>.

Por lo tanto, la BSGC es factible también en los casos de cN positivos siempre que se tengan en cuenta las consideraciones antes mencionadas.

### 4.3. GC y radioterapia.

#### 4.3.1. Estadios iniciales de CM.

El tratamiento regional del CM en estadios iniciales con GC negativo o micrometástasis quedó bien establecido después de los ensayos NSABP-B<sup>32</sup> (2010), IBCSG 23-01 (2013) y AATRM 048 (2013) que demostraron no diferencias estadísticamente significativas en el grupo de LA vs observación.

En pacientes con 1-2 GC positivos la LA no demostró beneficio frente a la observación según los resultados del ensayo ACOSOG Z0011, pero la mayoría de las pacientes tratadas en Z0011 recibieron solo RT tangencial, algunas no recibieron RT y otras recibieron radioterapia ganglionar dirigida a través de un tercer campo<sup>69</sup>.

Para resolver esta disparidad hay dos estudios en marcha: El ensayo SENOMAC es un estudio de no inferioridad que compara la LA con la observación siendo el criterio de valoración principal el intervalo libre de recaída a los 5 años. Se diferencia del ACOSOG Z0011 en que incluye a pacientes con enfermedad T3 así como a aquellos que han sido tratados con mastectomía. El otro, es el ensayo SERC que compara la LA versus observación en pacientes con CM con ganglios clínicamente negativos con tumores de hasta 5 cm y GC positivos. A diferencia del ACOSOG Z0011, no hay un límite superior para el número de GC positivos. Sin embargo, se excluyen los pacientes con indicaciones de TSP<sup>70,71</sup>.

El estudio AMAROS analizó 4.806 pacientes con T1-T2-N0 y GC positivo. Este fue un ensayo de no inferioridad que comparó RT axilar con la LA. Los resultados a 10 años demuestran que la RT axilar no es inferior a la LA y además con menor morbilidad (San Antonio Breast Cancer Symposium 2018).

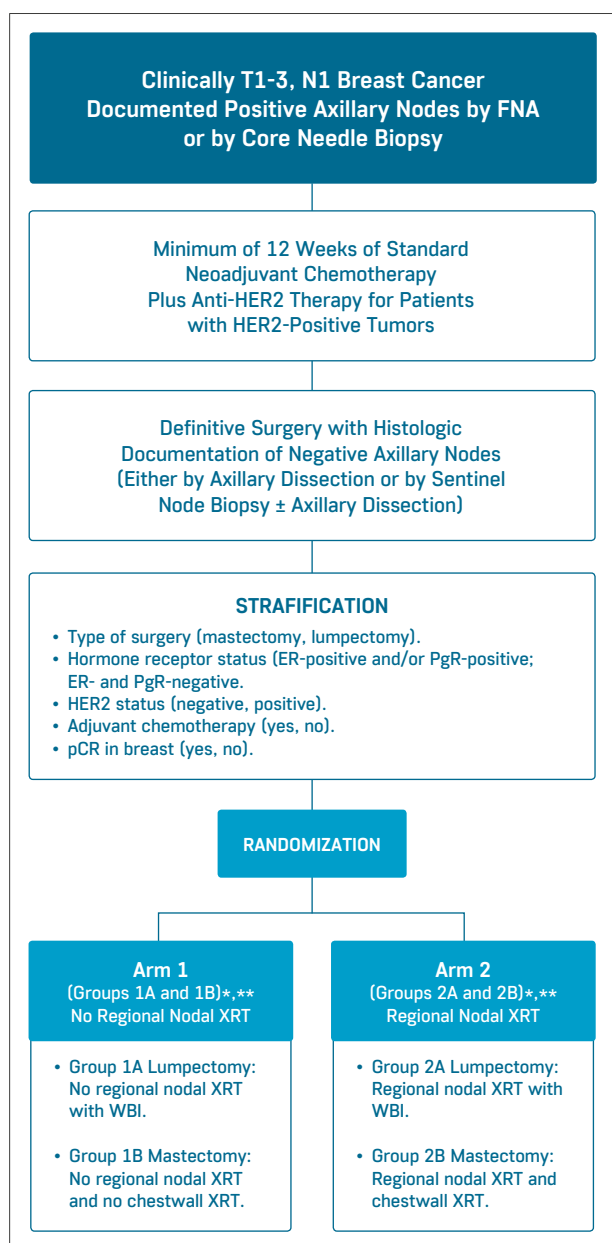
En este momento dos estudios en marcha están comparando la RT axilar con la LA. El estudio POS-NOC incluye pacientes con tumores T1 y T2 y 1-2 GC positivos a macrometástasis con tres brazos: No tratamiento axilar, RT o LA. El segundo estudio es el BOOG 2013-07 que incluye tumores T1 y T2 con hasta 3 ganglios centinelas positivos (incluida la enfermedad micrometastásica). Compara la RT axilar con la LA.

#### 4.3.2. Radioterapia ganglionar después de TSP.

El manejo de la axila después de TSP todavía está en controversia. En pacientes con respuesta completa patológica después de TSP los ensayos NSABP B18 y B27 mostraron una muy baja tasa de recaída regional, por lo que se cuestiona la necesidad de tratamientos agresivos. En este momento están en marcha 3 ensayos que proporcionarán evidencia del tratamiento más adecuado en todos los escenarios. El estudio NSABP B51 que incluye pacientes con tumores T1-3 y enfermedad N1 con respuesta patológica completa tras TSP. Los pacientes serán aleatorizados para recibir RT axilar versus ningún otro tratamiento axilar. **Fig. 38.1**<sup>72</sup>

El estudio ALLIANCE A011202 incluye pacientes con CM T1-T3 tratados con TSP y con GC positivo aleatorizados a LA o RT axilar después del tratamiento estándar del tumor primario, incluida la RT en la mama o la pared torácica. Ambos grupos también recibirán RT supraclavicular y mamaria interna. Los pacientes en el brazo con LA recibirán RT a cualquier nivel axilar que no se trate con cirugía. **Fig. 38.2**<sup>73</sup> véase pág. 321.

El tercer estudio es el OPTIMAL II, incluye pacientes con axila positiva previa al tratamiento primario y GC negativo analizado con técnica OSNA después de TSP. Las pacientes son aleatorizadas a recibir RT en nivel axilar I-II, vs los niveles axilares I-III y supraclavicular. Los resultados de estos ensayos quizás revelen una desescalada en los tratamientos y un tratamiento más personalizado de las áreas ganglionares.



\* Patients will be randomized to one of the following:

- **Arm 1:**
  - Radiation therapy for Group 1A. Whole breast irradiation + boost.
  - No radiation therapy for Group 1B.
- **Arm 2:**
  - Radiation therapy for Group 2A. Whole breast irradiation + boost and regional nodal irradiation.
  - Radiation therapy for Group 2B. Chest wall and regional nodal irradiation.

\*\* All patients will receive additional systemic therapy as planned (i.e., hormonal therapy for patients with hormone receptor-positive breast cancer and trastuzumab or other anti-HER2 therapy for patients with breast cancer that is HER2-positive).

Figura 38.1. Esquema del ensayo NSABP B-51.

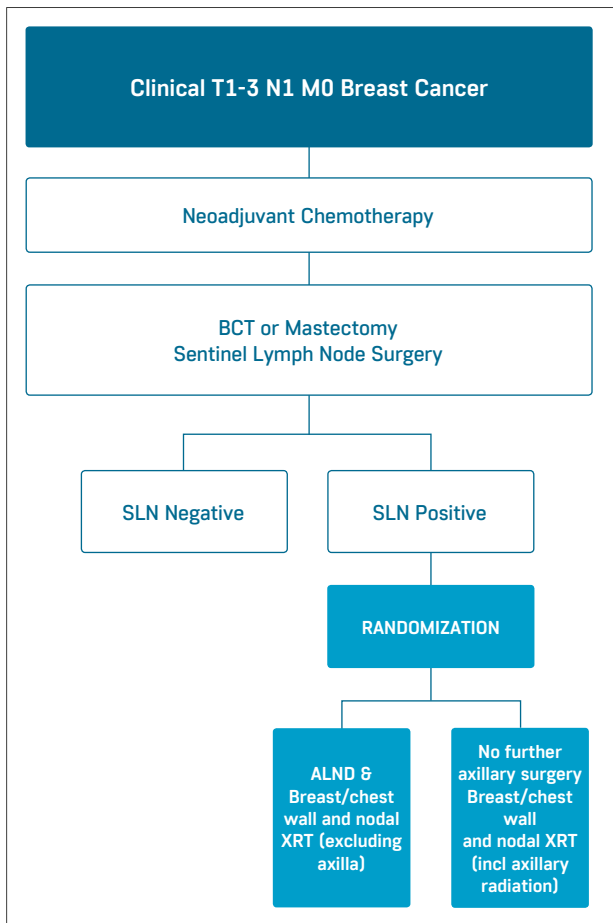


Figura 38.2 Esquema del estudio ALLIANCE A011202.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La BSGC está indicada en todos los CM (excepto en los de tipo inflamatorio), donde se objeive de forma específica la ausencia de infiltración axilar en el momento del diagnóstico o tras el tratamiento neoadyuvante.
- La técnica más utilizada consiste en la inyección de un radiotrazador. Siempre que sea posible, se recomienda realizar una linfogammagrafía que permite determinar, de forma preoperatoria, la localización y número de GC en las regiones linfáticas en riesgo.
- La mastectomía por DCIS extenso es indicación de BSGC. En caso de cirugía conservadora, la indicación de BSGC debe limitarse a los casos de alto riesgo (masa palpable, signos sospechosos de infiltración por imagen, diámetro grande, alto grado).
- En pacientes cN0, la BSGC post-TSP predice el estado del resto de la axila con una precisión comparable a la de la BSGC en pacientes con CM en Estadios Iniciales (EI).
- En pacientes cN positivos sometidos a BSGC post-TSP con diagnóstico de metástasis, está indicado, por el momento, realizar linfadenectomía axilar, incluso si la afectación axilar es por células tumorales aisladas, debido a la alta posibilidad de otros ganglios afectados.
- En tumores T1-T2 N0 y GC metastásico, la radioterapia axilar, con menor morbilidad, no es inferior a la linfadenectomía axilar con un seguimiento de 10 años (AMAROS).

## Bibliografía:

- [1] Krag DN, 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;11(10):927-33.
- [2] Giuliano AE, Ballman K, McCall L et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2016;264(3):413-20.
- [3] Peg V, Sansano I, Vieites B, et al. Role of total tumour load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. *Breast* 2017;33:8-13.
- [4] Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 del a Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27(1):43-53.
- [5] Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(12):1932-47.
- [6] Oncoguía SEGO. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. *Cáncer infiltrante de mama* 2017.
- [7] Giménez J, Botella-Estrada R, Hernández D, et al. Anaphylaxis after peritumoral injection of isosulphan blue 1% for identification of sentinel node in lymphatic mapping of the breast: case report. *Eur J Surg* 2001;167(12):921-3.
- [8] Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):491-500.
- [9] Bleicher RJ, Kloth DD, Robinson D, et al. Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2009;99(6):356-60.
- [10] Krikanova M, Biggar M, Moss D et al. Accuracy of sentinel node biopsy for breast cancer using blue dye alone. *Breast J* 2010;16(4):384-8.
- [11] Kim CK, Zukotynski KA. Desirable properties of radiopharmaceuticals for sentinel node mapping in patients with breast cancer given the paradigm shift in patient management. *Clin Nucl Med* 2017;42(4):275-9.
- [12] Baker JL, Pu M, Tokin CA, et al. Comparison of [99mTc]tilmanocept and filtered [99mTc]sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):40-5.
- [13] Vidal-Sicart S, Vera DR, Valdés Olmos RA. Next generation of radiotracers for sentinel lymph node biopsy: What is still necessary to establish new imaging paradigms? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(6):373-9.
- [14] He PS, Li F, Li GH, et al. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2016;16:107.
- [15] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.
- [16] 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.
- [17] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-18.
- [18] Moncayo VM, Aarsvold JN, Alazraki NP. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes. *J Nucl Med*. 2015;56(6): 901-7.
- [19] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
- [20] Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, et al. Long term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(10):1203-8.
- [21] Samorani D, Fogacci T, Panzini I, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(1):64-70.
- [22] Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(7):843-9.
- [23] Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15(8):e351-62.
- [24] Zhang X, Li Y, Zhou Y. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(6):e0155597.
- [25] Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017;22(1):11-7.
- [26] Johnson L, Pinder SE, Douek M. Deposition of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles in axillary sentinel lymph nodes following subcutaneous injection. *Histopathology* 2013;62(3):481-6.
- [27] Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1237-45.
- [28] Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast* 2014;23(2):175-9.
- [29] Karakatsanis A, Daskalakis K, Ståhlberg P, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as the sole method for sentinel node biopsy detection in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2017;104(12):1675-85.
- [30] Piñero-Madróna A, Torró-Richart JA, de León-Carrillo JM, et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(8):991-7.
- [31] Teshome M, Wei C, Hunt KK, et al. Use of a magnetic tracer for sentinel lymph node detection in early-stage breast cancer patients: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1508-14.
- [32] Huizing E, Anninga B, Young P, et al. Analysis of void artefacts in post-operative breast MRI due to residual SPIO after magnetic SLNB in SentiMAG Trial participants. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(6):S18.
- [33] Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast* 2017;31:274-83.
- [34] Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1365-83.
- [35] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2015
- [36] Ponti A, Lyng E, James T, et al. International variation in management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2695-704.
- [37] Worni M, Akushevich I, Greenup R, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):djv263.
- [38] Bonev V, De Paz Villanueva CC, Solomon N et al. Is sentinel lymph node dissection necessary in all patients with ductal carcinoma in situ undergoing total mastectomy? *Am Surg* 2016;82(10):982-4.
- [39] Lara JF, Young SM, Velilla RE, et al. The relevance of occult axillary micrometastasis in ductal carcinoma in situ: a clinic-pathologic study with long-term follow-up. *Cancer* 2003;98(10):2105-13.
- [40] Prendeville S, Ryan C, Feeley L, et al. Sentinel lymph node biopsy is not warranted following a core needle biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Breast* 2015;2(3)4:197-200.
- [41] Caswell-Smith P, Wall M. Ductal carcinoma in situ: is core needle biopsy ever enough? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61(1):29-33.
- [42] Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011;260(1):119-28.
- [43] Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):888-96.

- [44] Wapnir IL, Dignas JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):478-88.
- [45] Mitchell KB, Lin H, Shen Y, et al. DCIS and axillary nodal evaluation: compliance with national guidelines. *BMC Surg* 2017;17(1):12.
- [46] Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, et al. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 2008;95(5):547-54.
- [47] Sorrentino L, Sartani A, Bossi D, Amadori R et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast: Never justified? *Breast J*. 2018;24(3):325-33.
- [48] Osako T, Iwase T, Ushijima M, et al. Incidence and prediction of invasive disease and nodal metastasis in preoperatively diagnosed ductal carcinoma in situ. *Cancer Sci*. 2014;105(5):576-82.
- [49] Charalampoudis P, Markopoulos C, Kovacs T. Controversies and recommendations regarding sentinel lymph node bios in primary breast cancer: A comprehensive review of current data. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(1):5-14.
- [50] Heymans C, van Bastelaar J, Visschers RGJ, et al. Sentinel node proce, dure obsolete in lumpectomy for ductal carcinoma in situ. *Clin Breast Cancer* 2017;17(3):e87-e93.
- [51] van Roozendaal LM, Goorts B, Klinkert M, et al. Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patients treated with breast conserving therapy. *Breast Cancer Treat Res* 2016;156(3):517-25.
- [52] Pilewskie M, Karsten M, Radosa J, et al. Is sentinel lymph node biopsy indicated at completion mastectomy for ductal carcinoma in situ? *Ann Surg Oncol* 2016;23(7):2229-34.
- [53] Coromilas EJ, Wright JD, Huang Y, et al. The influence of hospital and surgeon factors on the prevalence of axillary lymph node evaluation in ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):323-32.
- [54] Khan A, Sabel MS, Nees A, et al Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(5):697-704.
- [55] Houssami N, Diepstraten SC, Cody HS 3rd, et al. Clinical utility of ultrasound-needle biopsy for preoperative staging of the axilla in invasive breast cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(3):1087-97.
- [56] 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.
- [57] Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1304-10.
- [58] Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2011;104(1):97-103.
- [59] Geng C, Chen X, Pan X, et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162605.
- [60] Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):343-52.
- [61] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
- [62] Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-64.
- [63] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
- [64] Tee SR, Devane LA, Evoy D, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105(12):1541-52.
- [65] Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072-8.
- [66] Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1488-94.
- [67] Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(3):361-8.
- [68] Nguyen TT, Hoskin TL, Day CN, et al. Decreasing Use of Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2596-2602.
- [69] Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3600-6.
- [70] Houvenaeghel G, Resbeut M, Boher JM. Sentinel node invasion: Is it necessary to perform axillary lymph node dissection? Randomized trial SERC. *Bull Cancer*. 2014;101(4):358-63.
- [71] Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, et al. Overview of the pathological results and treatment characteristics in the first 1000 patients randomized in the SERC trial: axillary dissection versus no axillary dissection in patients with involved sentinel node. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1153.
- [72] ClinicalTrials.gov. Standard or comprehensive radiation therapy in treating patients with early-stage breast cancer previously treated with chemotherapy and surgery. Identifier: NCT01872975. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975>
- [73] ClinicalTrials.gov. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy. Identifier: NCT01901094. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>

## ► Capítulo 39

# Radioterapia de la mama y áreas ganglionares.

Manuel Algara López, Eloísa Bayo Lozano, Paula Pérez Villaverde, Jose Luís Guinot Rodríguez.

La radioterapia es un pilar básico en el 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 de las pacientes, lo cual se asocia a una mejora de la supervivencia<sup>1</sup>.

El cáncer de mama es la principal indicación de irradiación en todo el mundo<sup>2</sup>. En los estudios GEICAM “El Álamo” I y II<sup>3,4</sup> con 4.532 (1990-1993) y 10.322 mujeres (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, llegando actualmente al 80% lo que supone, aproximadamente el 30% de la carga de un Servicio de Oncología Radioterápica<sup>5,6</sup>.

La integración de la radioterapia en la secuencia del tratamiento multidisciplinar ha experimentado ciertos cambios con la incorporación de agentes quimioterápicos como las antraciclinas y los taxanos. Inicialmente la irradiación se administraba tras la cirugía, pero la incorporación de estos esquemas de quimioterapia (QT) más agresiva ha obligado a retrasar la irradiación al final de la misma. Cuando no existe indicación de quimioterapia adyuvante a cirugía, la radioterapia debe iniciarse en los dos meses siguientes a la misma, y si hay indicación de quimioterapia la irradiación deberá administrarse en los seis meses siguientes a la cirugía, y antes de un mes tras el último ciclo de quimioterapia. La aparición de nuevos esquemas de hipofraccionamiento y de la técnica de irradiación parcial acelerada, ha conducido a nuevas secuencias de tratamiento en pacientes seleccionadas con la posibilidad de volver al planteamiento inicial de cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

La irradiación de las cadenas ganglionares y, en especial de la cadena mamaria interna, o la irradiación de 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<sup>7</sup>. Sin embargo, los resultados del EBCTCG<sup>8</sup>, del MA20<sup>9</sup> y de la EORTC<sup>10,11</sup> sugieren que debemos ser más agresivos y tratar a todas las pacientes con ganglios afectos, independientemente del número de ellos.

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<sup>12</sup>. 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.

### 1. Indicaciones y esquemas de radioterapia.

Los volúmenes que podemos tratar son:

#### 1 Mama.

Tras cirugía conservadora, tanto en carcinomas infiltrantes como en intraductales<sup>8</sup>. 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 y se 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 puertas de entrada tangenciales, evitando al máximo el pulmón, con filtros compensadores en cuña, campos segmentados 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 y el fraccionamiento que actualmente se considera estándar está en el rango de 40-50 Gy,

a una dosis de 2-2,67 Gy al día<sup>13,14,15</sup> con la ventaja de que, a igualdad de resultados en control local, supervivencia y toxicidad, el esquema hipofraccionado supone una mayor comodidad para las pacientes, por lo que el hipofraccionamiento debe ser de elección. También desde hace varios años se están aplicando programas de hipofraccionamiento semanal en pacientes ancianas o con comorbilidades graves. Se administran 5-6 sesiones de 5-7 Gy una vez a la semana. Estos esquemas consiguen un buen control local aunque supuestamente a costa de un peor resultado estético<sup>16,17</sup>. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico aleatorizado FAST<sup>18</sup>, donde se comparaba, en un subgrupo de mujeres de bajo riesgo, mayores de 50 años, el esquema clásico de 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy, 5 días en semana a toda la mama con 28,5 Gy en 5 fracciones de 5,7 Gy un día a la semana y con 30 Gy en 5 fracciones de 6 Gy un día a la semana. Tras 10 años de seguimiento, la toxicidad tardía ha sido en general de leve a moderada e igual para los tres brazos de tratamiento. La tasa de recidiva local ha sido muy baja y sin diferencias significativas entre los tres grupos. Tampoco se han observado diferencias en supervivencia global entre los tres grupos.

## 2 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<sup>19</sup> con más de 5.000 pacientes, confirmado a los 20 años de seguimiento<sup>20</sup>. En este estudio, 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 quienes este tipo de recidiva se redujo a los 20 años del 36% al 24,4%, y en las de 41 a 50 años con una reducción del 19,4% al 13,5%. Aun así, a largo plazo las cifras de recaída siguen siendo elevadas por lo que debe intentarse algún procedimiento para aumentar la dosis local, como la braquiterapia intersticial con alta tasa<sup>21</sup> o el boost concomitante<sup>22</sup>. En las pacientes mayores de 50 años, 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, presencia de receptores hormonales y la afectación

linfovascular, entre otros. El volumen a tratar se definirá con ayuda de exploraciones de diagnóstico por la imagen como mamografía, resonancia magnética y ecografía. Los clips radiopacos colocados por el cirujano en el lecho quirúrgico contribuyen a una mejor delimitación del volumen a tratar. La sobreimpresión del lecho tumoral o boost, puede realizarse mediante braquiterapia (técnica de tubos plásticos, agujas vectoras, o balón hinchable endocavitario), con electrones (campo directo), con fotones (campos tangenciales reducidos) o con irradiación intraoperatoria si está disponible. La dosis total a administrar estará en función de la presencia o no 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 y el boost simultáneo integrado. No hay acuerdo en la dosis total necesaria a administrar ante la presencia de un borde próximo, a menos de 2 mm, o positivo, pero el riesgo de recaída es el doble con bordes afectos, por lo que se debe utilizar un boost para dar una dosis superior<sup>23</sup>. Recientemente se han publicado las recomendaciones del grupo de trabajo de mama de ESTRO<sup>24</sup> sobre la dosis de sobreimpresión necesaria en función de los factores de riesgo.

## 3 Tumor.

Cuándo no puede realizarse la cirugía, por negativa de la paciente, imposibilidad o contraindicación médica, se debe plantear 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, con fraccionamiento de 1,8-2 Gy al día.

Actualmente existe cada vez más evidencia sobre el valor de la radioterapia estereotáxica ablativa en cáncer de mama (Stereotactic Ablative Body Radiotherapy: SABR) como tratamiento radical para pacientes en estadio precoz no candidatas a cirugía. Las dosis varían entre 40 Gy en 5 fracciones hasta 21 Gy en fracción única consiguiendo tasas de control local que oscilan entre 40 y 100%<sup>25</sup>.

#### 4 Fosa supraclavicular homolateral.

Su irradiación está indicada en todas las pacientes que presenten afectación ganglionar 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. Algunos expertos hace tiempo que recomendaban el hipofraccionamiento en la irradiación ganglionar<sup>26</sup>. Recientemente ha aparecido el primer estudio aleatorizado que demuestra la equivalencia del hipofraccionamiento con el esquema clásico en pacientes mastectomizadas y con irradiación ganglionar<sup>27</sup>. La dosis total a administrar será de 40-50 Gy a una dosis día de 2-2,67 Gy, y en caso de afectación de los ganglios supraclaviculares, puede realizarse una sobreimpresión de 10-20 Gy.

#### 5 Nivel I y II axilar.

La radioterapia a este nivel está indicada en caso de enfermedad axilar voluminosa o persistente, linfadenectomía insuficiente o inexistente. El volumen incluirá los ganglios de este nivel. Como en el caso anterior, la técnica debe estar basada en la delimitación de los volúmenes en imágenes de TC y en la planificación dosimétrica óptima. La dosis total administrada será de 40-50 Gy con fraccionamiento de 2-2,67 Gy/día. En caso de afectación macroscópica, podrá realizarse una sobreimpresión de 10-20 Gy. Como en el caso anterior, ya disponemos de evidencia científica para poder recomendar el hipofraccionamiento para la irradiación axilar<sup>26</sup>. El estudio AMAROS<sup>28</sup> y OTOASOR<sup>29</sup> demuestran que en casos con ganglio centinela positivo se puede plantear una irradiación de los tres niveles axilares y región supraclavicular medial en lugar de completar una linfadenectomía, con los mismos resultados de control axilar y menor incidencia de linfedema. Por ello en los casos de no realización de linfadenectomía, con afectación ganglionar demostrada estará indicada la irradiación de estos niveles ganglionares. En caso de pacientes con tumores T1-T2, con ganglios clínicamente negativos y presencia de micrometástasis en el ganglio centinela (N1mi), siguiendo los resultados del ensayo IBCSG 23-01, se puede valorar obviar la radioterapia incluso si la paciente no va a recibir quimioterapia<sup>30</sup>, aunque otros autores se inclinan a irradiar únicamente el nivel I y II<sup>31</sup>.

#### 6 Cadena mamaria interna.

En nuestro país, su irradiación sigue siendo infrecuente, pues es una técnica compleja que supone riesgo de toxicidad cardiaca y pulmonar. Los resultados recientes de los estudios MA20 y de la EORTC<sup>10,11</sup> con más de 4.000 pacientes, la mitad de ellas con irradiación de mamaria interna y la otra mitad sin ella, han observado un beneficio a 10 años en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de 1,6% y un 3% respectivamente. Otro estudio danés con más de 3.000 pacientes confirma el beneficio en la supervivencia de un 3% irradiando la cadena mamaria interna<sup>32</sup>. Sin embargo, aún no es práctica habitual, aun cuando su indicación ha sido incluida en las más importantes guías de práctica clínica<sup>33,34</sup>. Actualmente se irradia siempre en pacientes con ganglio centinela positivo en esta cadena y en los casos de concurrencia de factores de peor pronóstico, 4 o más ganglios axilares afectados o persistencia de afectación tras tratamiento sistémico primario. El volumen incluirá los ganglios de la cadena mamaria interna homolateral. En este caso también pueden utilizarse el hipofraccionamiento y es muy recomendable la utilización de técnicas de irradiación en inspiración profunda para disminuir la dosis en corazón.

En la **Tabla 39.1** véase pág. 327 se muestra un resumen de los principales ensayos aleatorizados que han valorado el tratamiento locorregional en pacientes con N<sup>1</sup>.

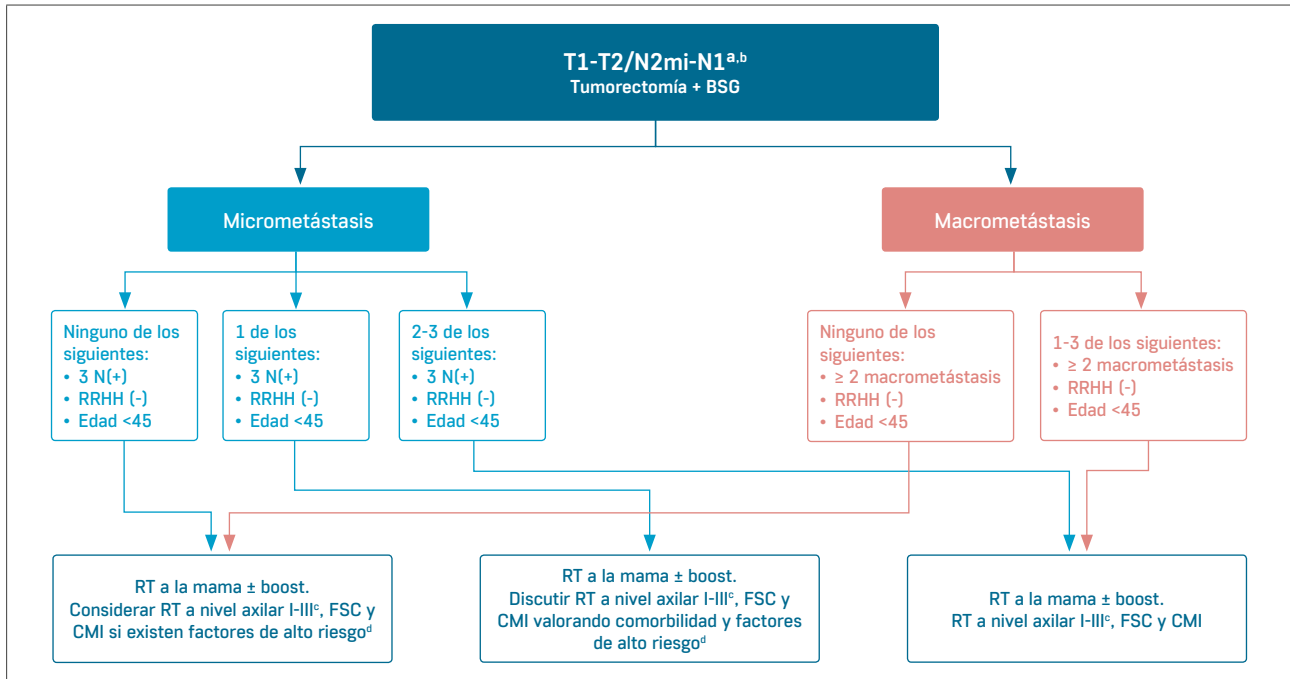
Dada la complejidad de la toma de decisiones, atendiendo al estado de la axila, a continuación se muestran 4 algoritmos **Fig. 39.1** véase pág. 328 **Fig. 39.2** véase pág. 328 **Fig. 39.3** véase pág. 329 y **Fig. 39.4** véase pág. 329 basados en la evidencia científica expuesta y teniendo en cuenta el uso de mastectomía o cirugía conservadora, características biológicas del tumor, tratamiento sistémico y opciones de radioterapia.



Ensayo	n	Elegibles	Brazos	RT	Resultados: SLE/SG	Resultados: Recidiva LR	NO	N1mi
IBCSG 23-0131	931	T1-T2/ N1mi, BSGC+	LA vs no LA	No especificado. 22% CgC recibieron RT intraoperatoria o no RT. (9% mastectomía)	SLE 5a: 84,4% vs 87,8% (p=.16) SG 5a: 97,6% vs 97,5% (p=.73)	RLR 5a: 2,4% vs 2,8%	0%	100%
ACOSOG Z00117	856	T1-T2/N1, BSGC+	LA vs no LA	Solo RT mama (tangenciales)	SLE 5a: 82,2% vs 83,9% (p=.14) SG 5a: 91,8% vs 92,5% (p=.25)	RLR 10a: 6,2% vs 5,3%	4%	NR
EORTC AMAROS29	1.425	T1-T2/N1, BSGC+	LA vs RT axila y FSC	RT a la mama (tangenciales), axila y FSC (18% mastectomía: RT pared opcional)	SLE 5a: 86,9% vs 82,7% (p=.18) SG 5a: 93,3% vs 92,5% (p=.34)	Recidiva axilar 5a: 0,43% vs 1,19% (p=NS)	0%	40%
NCIC MA209	1.832	T1-T3/NO-N1, LA (4% BSGC)	RT mama vs RT mama + ganglionar	Mama total+FSC+ axila III+ CMI 3 primeros EIC	SLE 10a: 77,0% vs 82,0% (p=.01) SG 10a: 81,8% vs 82,8% (p=.38)	SLE (RLR) 10a: 92,2% vs 95,2% (p=.009)	10%	NR
EORTC 2292211	4.004	T1-T3/NO-N3, LA si N+	RT mama/ pared vs RT mama/ pared + ganglionar	Mama total/ pared+FSC+ axila III+CMI 3-5 primeros EIC 24% mastectomías	SLE 10a: 69,1% vs 72,1% (p=.04) SG 10a: 80,7% vs 82,3% (p=.06)	RLR 10a: 9,5% vs 9,3% (p=NS)	44%	NR

LA: Linfadenectomía axilar.  
CgC: Cirugía conservadora.  
SLE: Supervivencia libre de enfermedad.  
SG: Supervivencia global.  
RLR: Recidiva locorregional.  
BSGC: Biopsia selectiva ganglio centinela.  
FSC: Fosa supraclavicular.  
CMI: Cadena mamaria interna.  
EIC: Espacios intercostales.  
NR: No reportado.

Tabla 39.I. Principales ensayos aleatorizados que han valorado el tratamiento locorregional en pacientes con N1.



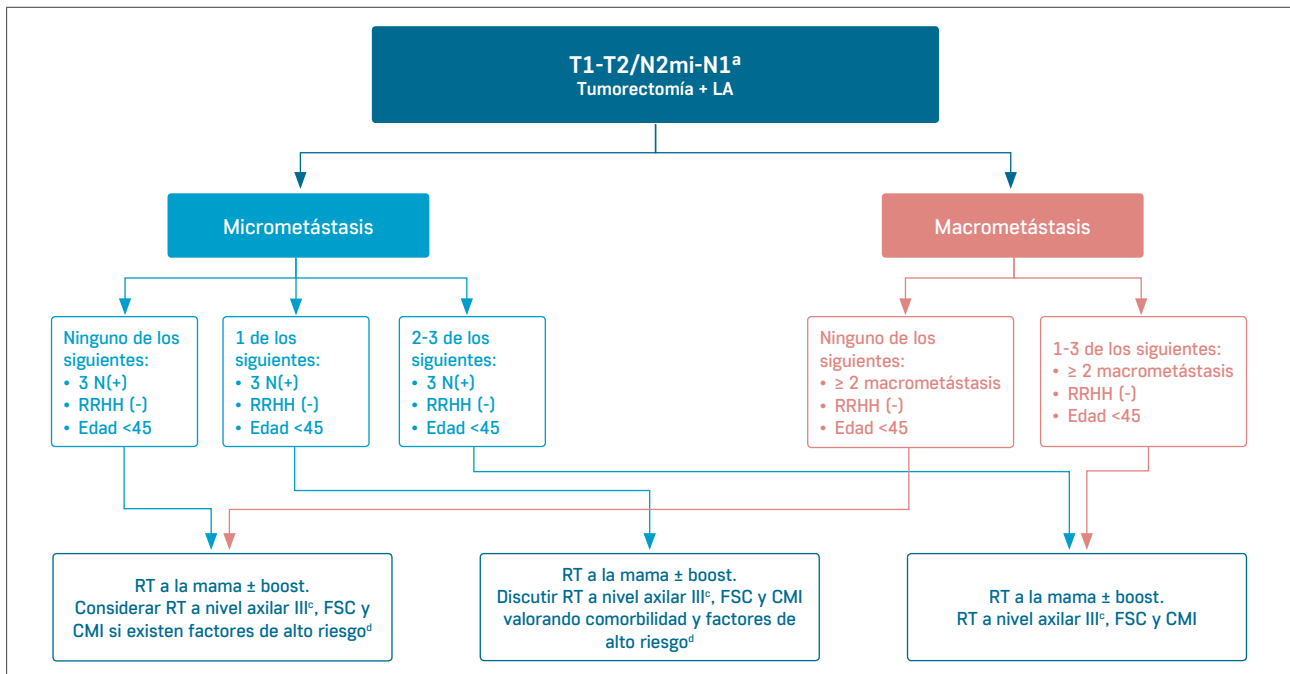
a: NO(i+) son manejados como NO.

b: Se recomienda LA en pacientes con 3 o más GC afectados.

c: La RT de los niveles I y II no está indicada cuando se ha realizado LA.

d: Factores de alto riesgo son invasión linfovascular, grado 3, metástasis > 1 cm, T > 4cm, extensión extranodal, afectación de piel o pezón. Se considera incremento de riesgo en presencia de 2 o más factores.

Figura 39.1. Algoritmo de decisión sobre radioterapia en pacientes T1-2/N1mi-N1 sometidas a tumorectomía y BSGC.



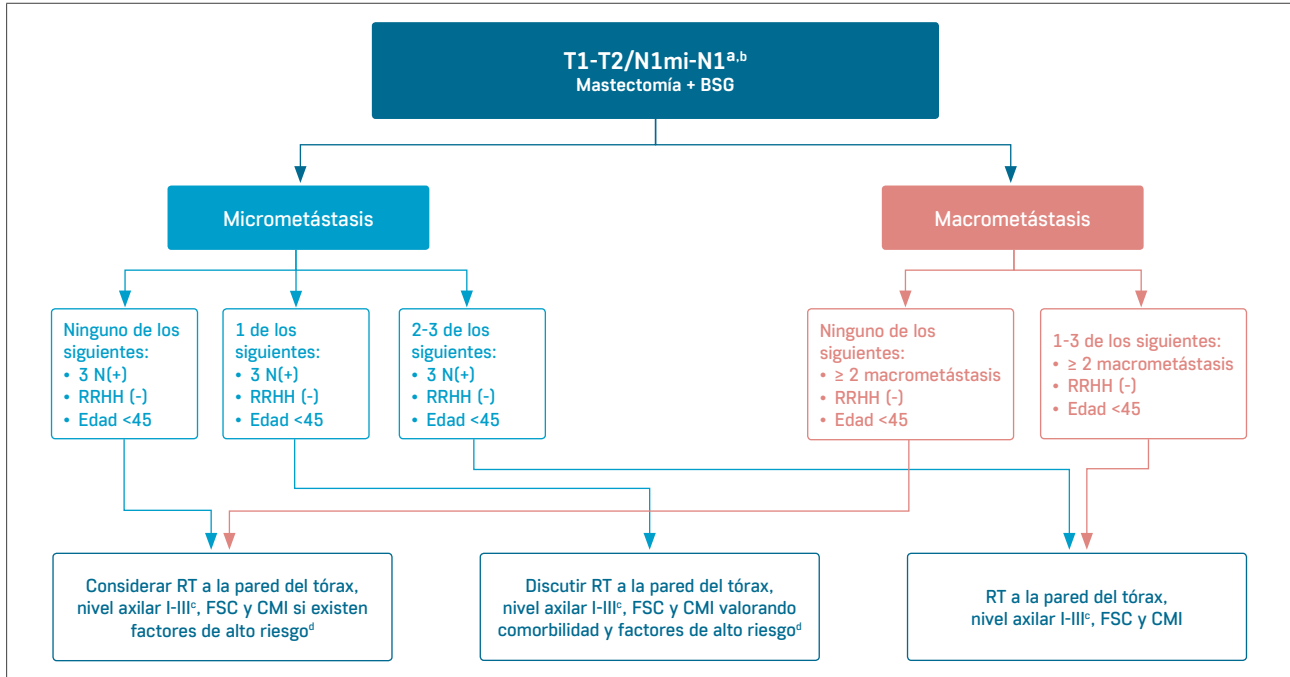
a: NO(i+) son manejados como NO.

b: Se recomienda LA en pacientes con 3 o más GC afectados.

c: La RT de los niveles I y II no está indicada cuando se ha realizado LA.

d: Factores de alto riesgo son invasión linfovascular, grado 3, metástasis > 1 cm, T > 4cm, extensión extraganglionar, afectación de piel o pezón. Se considera incremento de riesgo en presencia de 2 o más factores.

Figura 39.2. Algoritmo de decisión sobre radioterapia en pacientes T1-2/N1mi-N1 sometidas a tumorectomía y linfadenectomía axilar.



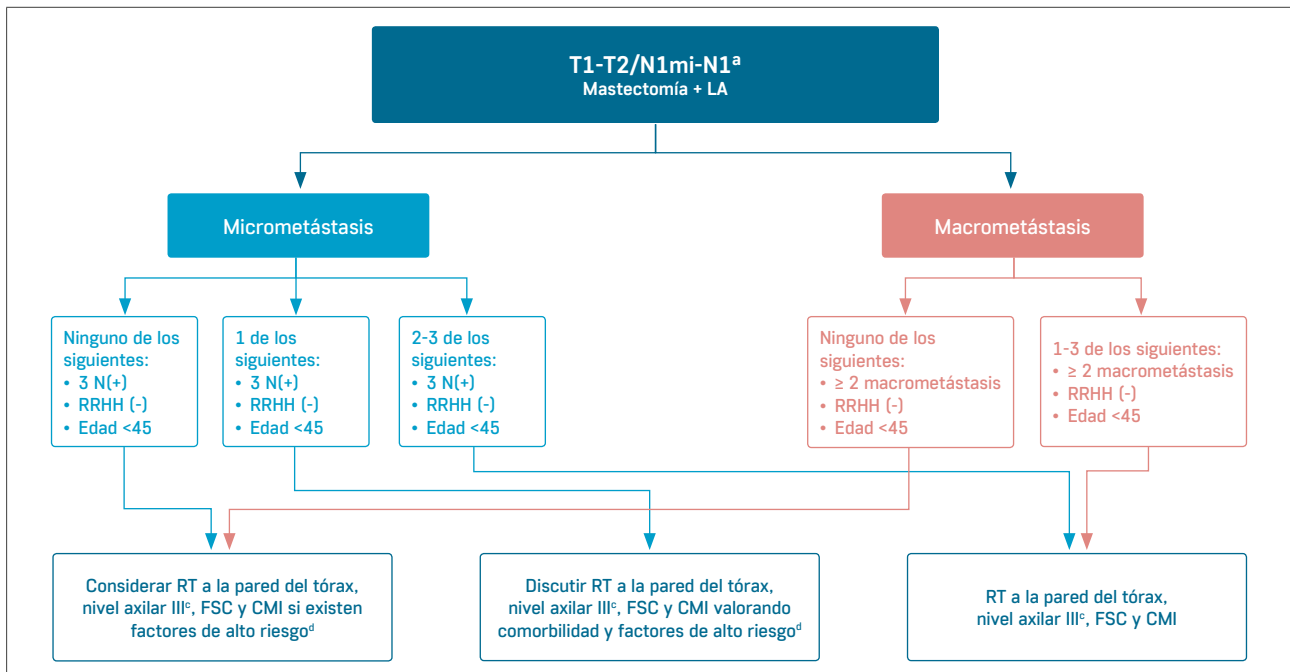
a: NO(i+) son manejados como NO.

b: Se recomienda LA en pacientes con 3 o más GC afectados.

c: La RT de los niveles I y II no está indicada cuando se ha realizado LA.

d: La RT postmastectomía debe ser considerada en presencia de múltiples factores de alto riesgo: invasión linfocelular, grado 3, metástasis > 1 cm, T > 4 cm, extensión extraganglionar, margen positivo. El riesgo se incrementa ante la presencia de 2 o más factores.

Figura 39.3. Algoritmo de decisión sobre radioterapia en pacientes T1-2/N1mi-N1 sometidas a mastectomía y BSGC.



a: NO(i+) son manejados como NO.

b: Se recomienda LA en pacientes con 3 o más GC afectados.

c: La RT de los niveles I y II no está indicada cuando se ha realizado LA.

d: La RT postmastectomía debe ser considerada en presencia de múltiples factores de alto riesgo: invasión linfocelular, grado 3, metástasis > 1 cm, T > 4 cm, extensión extraganglionar, margen positivo. El riesgo se incrementa ante la presencia de 2 o más factores.

Figura 39.4. Algoritmo de decisión sobre radioterapia en pacientes T1-2/N1mi-N1 sometidas a mastectomía y LA.

## 7 Pared torácica.

La irradiación de esta área está indicada en pacientes con recidiva local que previamente no habían sido irradiadas, tras cirugía radical en casos de lesiones localmente avanzadas (T3 o T4) y/o cuando existe afectación ganglionar. Debe valorarse también su irradiación en caso de lesiones multifocales. 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 o con fotones. En nuestro país se utilizan más frecuentemente los campos tangenciales de fotones<sup>12</sup>. La dosis total a administrar será del orden de 40-50 Gy con un fraccionamiento de 2-2,67 Gy al día. Como ha sido comentado, en estos casos ya se dispone de evidencia científica para recomendar el hipofraccionamiento<sup>26</sup>.

## 8 Prótesis.

Las mejoras en las técnicas de reconstrucción mamaria facilitan 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. Por tanto, existe un aumento de pacientes tributarias de irradiación portadoras de prótesis<sup>35,36</sup>. Si previamente a cirugía se conoce la necesidad de administrar radioterapia adyuvante, es mejor utilizar una reconstrucción autóloga<sup>37</sup> aunque no está contraindicada la irradiación de prótesis definitivas ni de expansores. La irradiación de prótesis heterólogas o mixtas no comporta una disminución de la eficacia de la irradiación<sup>38</sup>, sino una disminución del resultado estético<sup>39</sup>, 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<sup>40</sup>. En caso de irradiación de expansores, se recomienda la irradiación con una insuflación no máxima y demorar la reconstrucción al menos seis meses.

## 9 Cuadrante o volumen parcial (irradiación parcial de mama).

Este tema está desarrollado en el capítulo de irradiación parcial de mama.

 **Ver capítulo 40 / página 334**  
*Irradiación parcial de mama.*

## 2. Toxicidad.

La toxicidad por radioterapia sólo puede afectar al área tratada. Inicialmente el paciente no percibe ningún efecto, éstos surgen lentamente a partir de varias sesiones, generalmente entre los 10-15 días desde que empezó el tratamiento. Dicha toxicidad dependerá de factores como: el volumen a tratar, la técnica de irradiación, la energía del haz, el fraccionamiento, la dosis total, así como los tratamientos sistémicos previos y/o concomitantes y el estado de cada paciente<sup>41</sup>. Los principales órganos de riesgo en la irradiación de la mama son el pulmón homolateral y el corazón (en la irradiación de la mama izquierda) si bien, gracias a los avances tecnológicos, la toxicidad en estos órganos ha disminuido considerablemente<sup>41</sup>. La irradiación de las áreas ganglionares supraclavicular y mamaria interna puede comportar cierto grado de esofagitis o faringitis, aunque los síntomas acostumbra a ser leves.

A pesar de que la piel no es un órgano de riesgo, puede presentar toxicidad. La radiodermatitis es la toxicidad inicial más frecuente en pacientes irradiadas por cáncer de mama.

La radiación provoca daño en la piel debido a la producción de alteraciones en el ADN celular. El daño radioinducido comienza inmediatamente después de la exposición a la irradiación, no obstante, su manifestación clínica puede no ser evidente durante semanas, meses incluso años tras la exposición a la radiación.

Las reacciones agudas aparecen durante la irradiación o a las pocas semanas de haber finalizado el tratamiento existiendo una gran variabilidad individual, desde no observar ningún cambio de coloración en la piel, a un eritema leve-moderado-grave, pudiendo ir acompañado de prurito, sensación de quemazón o irritación, descamación seca e hiperpigmentación.

En alguna ocasión se presenta una descamación húmeda pudiendo llegar en casos severos a la ulceración. Puede presentarse además sensación de tirantez, calor, pinchazos e inflamación de la mama.

Los efectos tardíos aparecen a partir de los 6 meses de finalizada la irradiación. Consisten en: Atrofia cutánea, hiperpigmentación, telangectasias y fibrosis subcutánea.

Para controlar o retrasar la aparición de estos signos y síntomas derivados de la irradiación es importante informar a la paciente, así como realizar una educación sanitaria sobre los cuidados de la piel durante y después de la radioterapia.

Las principales recomendaciones son:

▸ **Proteger la piel de la zona de tratamiento de la exposición directa del sol y de los cambios térmicos. Se aconseja evitar la exposición solar durante el tratamiento y los meses posteriores, así como el uso de fotoprotectores (SPF>30)<sup>42</sup>.**

▸ **Utilizar ropa holgada con tejidos transpirables, preferiblemente de algodón o hilo, que sean anchos, para evitar roces. Si se utilizan sujetadores, mejor sin aros ni adornos, utilizar los similares a los deportivos.**

▸ **Higiene diaria de la piel con agua templada y jabón dermatológico neutro o suave, sin frotar, pasando suavemente la mano; no es recomendable usar esponja. A la hora de secarse hacerlo a pequeños toques de toalla o puede ayudarse de un secador de aire frío.**

▸ **Evitar productos químicos en la zona de irradiación como colonias, polvos, maquillaje, povidona yodada, crema depilatoria, etc. No hay evidencia para restringir el uso de desodorantes (sin aluminio) durante la irradiación<sup>42</sup>.**

▸ **Hidratación tópica de la piel con cremas emolientes, tipo avena, urea, ácido hialurónico, caléndula o rosa mosqueta (consultar previamente con el personal sanitario de radioterapia). Se recomienda su utilización dos-tres veces al día, teniendo en cuenta que desde la última aplicación de la crema hasta la hora del tratamiento han de pasar, al menos dos-tres horas para evitar el efecto bolus.**

▸ **Ingesta hídrica, entre 1.5-2 litros diarios.**

▸ **Nutrición equilibrada.**

▸ **No depilar ni afeitar la zona de irradiación.**

▸ **Evitar utilizar en la piel irradiada esparadrapo u otros adhesivos no prescritos.**

### ➔ Tratamiento tópico de la radiodermatitis:

- **Eritema leve:** Aplicar hidratación tópica.
- **Eritema leve-moderado e hiperpigmentación:** Puede acompañarse de prurito. Se puede intercalar hidratación tópica con crioterapia, (compresas frías de tomillo o manzanilla). Se valora la necesidad de corticoesteroides tópicos 1% (ej: betametasona) aunque se debe evitar el uso prolongado de cremas esteroideas.
- **Eritema moderado + descamación seca:** Se puede añadir a la hidratación tópica pomadas epitelizantes con ácido hialurónico.
- **Eritema moderado/agudo + descamación húmeda:** Se puede añadir pomadas con cobertura antibiótica según valoración del profesional sanitario, como pueden ser sulfadiazina de plata, neomicina, fusidato de sodio, etc., o realizar curas en ambiente húmedo con hidrocoloides de plata<sup>42</sup>, después es conveniente cubrir la zona con apósitos de silicona o apósitos de tul.

En general, cuando se requiera de curas oclusivas evitar utilizar material adhesivo en la piel irradiada. Si es necesario utilizar adhesivos de silicona que no lesionan al despegarse o tapar toda la piel irradiada pegando la parte adhesiva por fuera del campo de tratamiento, es decir, en la piel no tratada. El tratamiento con antibióticos orales sólo está recomendado en caso de sobreinfección tras perder la integridad cutánea.

## ☞ Take-Home messages: ideas a retener.

- La radioterapia es un pilar básico en el tratamiento del cáncer de mama con indicación en todas las fases de la enfermedad, tanto en la precoz como en la avanzada. La secuencia de tratamiento clásica de cirugía, tratamiento sistémico y radioterapia está evolucionando hacia tratamiento sistémico, cirugía y radioterapia.
- Tras cirugía conservadora está siempre indicada la irradiación. Actualmente debe valorarse la irradiación parcial sin sobreimpresión en los casos más favorables.
- La indicación de irradiación ganglionar en los casos con baja carga tumoral axilar está en discusión. Existen diversos estudios en marcha con los que dispondremos de evidencia para la toma de decisiones.
- El hipofraccionamiento, consistente en la administración de la dosis total en unas tres semanas, puede convertirse en el esquema estándar de irradiación.

## ☞ Bibliografía:

- [1] Clarke M, Collins R, Darby S et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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(9503):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 (Suppl 2):S29-34.
- [3] Martín M, Llombart-Cussac A, Lluch A et al. Epidemiological study of the GEICAM group about breast cancer in Spain (1990-1993): El Alamo project. *Med Clin* 2004;122(1):12-7.
- [4] Martín 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 appropriate 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(1):47-51.
- [7] 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.
- [8] Darby S, McGale P, Correa C et al. 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] Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I et al. NCIC-CTG MA.20: An Intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):Abst LBA1003.
- [10] Poortmans P, Struikmans H, Collette S et al. Lymph node RT improves survival in breast cancer: 10 years results of the EORTC ROG and BCG phase III trial 22922/10925. *Radiother Oncol* 2014;111(suppl 1):215-6.
- [11] Poortmans PSH, Kirkove C, Budach V, et al: Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer* 2013;47(suppl 2).
- [12] Algara M, Arenas M, De Las Peñas D et al. Radiation techniques used in patients with breast cancer: Results of a survey in Spain. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012;17(3):122-8.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The Start Trialists Group. The UK Standardisation of breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
- [16] Rodríguez N, Algara M, Sanz X et al. In regard to Dr Ortholan et al. (*Int J Radiat Biol Oncol Phys* 2005;61:154-62). *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 2005;62(2):616.
- [17] 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.
- [18] Brunt AM, Haviland J, Sydenham M et al. FAST Phase III RCT of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-Year results (CRUKE/O4/O15) ASTRO Annual Meeting Late-breaking Abstract Selection. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*.2018;102(5):1603-4.
- [19] 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.

- [20] Bartelink H, Maingon P, Pootmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):47-56.
- [21] Guinot JL, Baixauli-Perez C, Soler P et al. High-Dose-Rate brachytherapy boost effect on local tumor control in young women with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(1):165-71.
- [22] Cante D, Franco P, Sciaccaro P et al. Five-year results of a prospective case series of accelerated hypofractionated whole breast radiation with concomitant boost to the surgical bed after conserving surgery for early breast cancer. *Med Oncol*. 2013;30(2):518.
- [23] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014;88(3):553-64.
- [24] Polo A, Polgár C, Hannoun-Levi JM et al. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy*. 2017;16(3):552-64.
- [25] Barry A, Fyles A. Establishing the role of stereotactic ablative body radiotherapy in early-stage breast cancer. *Int J Breast Cancer*. 2018;2018:2734820. doi: 10.1155/2018/2734820.
- [26] 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):1-9.
- [27] Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: A randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):352-60.
- [28] Donker M, van Tienhoven G, Straber ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-10.
- [29] Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The optimal treatment of the axilla - surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(4):672-9.
- [30] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297-305.
- [31] Gebhardt BJ, Thomas J, Horne ZD, et al. Standardization of nodal radiation therapy through changes to a breast cancer clinical pathway throughout a large, integrated cancer center network. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(1):4-12.
- [32] Thorsen LB, Thomsen MS, Berg M et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncol* 2014;53(8):1027-34.
- [33] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2018.
- [34] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;Suppl 5:v8-30.
- [35] 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 2007.
- [36] 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(2):282-8.
- [37] Hussien M, Salah B, Malyon A et al. The effect of radiotherapy on the use of immediate breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(5):490-4.
- [38] 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.
- [39] Thomson HJ, Potter S, Greenwood RJ et al. A prospective longitudinal study of cosmetic outcome in immediate latissimus dorsi breast reconstruction and the influence of radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(4):1081-91.
- [40] 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(4):283-9.
- [41] Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 58(3):333-9.
- [42] FitzGerald TJ, Jodoin MB, Tilman G et al. Radiation therapy toxicity to the skin. *Dermatol Clin* 2008;26(1):161-72.

## ► Capítulo 40

### Irradiación parcial de mama.

José Luis Guinot Rodríguez, Xavier Sanz Latiesas,  
Eloisa Bayo Lozano, Manuel Algara López.

#### 1. Justificación de la irradiación parcial.

Los buenos resultados obtenidos con el tratamiento conservador<sup>1-4</sup> han conducido a un descenso en la agresividad terapéutica. Al igual que se pasó de mastectomía a cuadrantectomía y a tumorectomía amplia, y de vaciamiento axilar a ganglio centinela, diversos ensayos clínicos plantean desde hace años la irradiación parcial, en vez de irradiar la totalidad de la mama<sup>5,6</sup>. Se le llama irradiación parcial acelerada de la mama (en inglés APBI: Accelerated Partial Breast Irradiation), pues se administra en un tiempo total más breve de las 3 a 5 semanas estándar que se requieren con radioterapia externa. Se trata de un tratamiento alternativo que está justificado sólo en pacientes con bajo riesgo de recaída local, tumores únicos de tamaño menor de 3 cm, con bordes libres y sin afectación ganglionar. La evidencia de estudios histológicos demuestra que en tumores T1, la probabilidad de encontrar células tumorales residuales a 2 cm del tumor no pasa de 12-18%<sup>7,8</sup>. Por ello una irradiación que abarque al menos esos 2 cm de margen puede ser suficiente, siempre que se trate de tumores de pequeño tamaño y sin otros factores que aumenten el riesgo de extensión a mayor distancia.

Mediante esta técnica se consigue administrar una dosis suficiente al lecho tumoral con margen de seguridad en una única sesión intraoperatoria<sup>9</sup> o en varias sesiones administradas en menos de una semana mediante braquiterapia, y en una a dos semanas con técnicas de radioterapia externa conformada, sin incluir toda la glándula mamaria. Al ser esquemas acelerados, se disminuye el tiempo total de tratamiento con lo que se aumenta la comodidad para la paciente y permite realizar la irradiación antes del tratamiento sistémico si estuviera indicado<sup>10,11</sup>, facilitando el cumplimiento en pacientes que acuden desde larga distancia. Además se reduce la carga de trabajo de las unidades de oncología radioterápica externa<sup>12</sup>.

Un motivo fundamental para irradiar menor volumen es la reducción de efectos secundarios y toxicidad. Un reciente metaanálisis de más de 40.000 pacientes de 75 estudios aleatorios que compara irradiación frente a no irradiación tras cáncer de mama, indica que la dosis media con esquemas estándar a todo el pulmón es de 5,7 Gy, y a todo el corazón de 4,4 Gy.

El riesgo de incidencia de cáncer de pulmón a más de 10 años después de la irradiación fue de 2,1 veces mayor [0,11 exceso de riesgo relativo (ERR) por Gy al pulmón] y 1,3 veces más de mortalidad cardíaca (0,04 ERR por Gy a todo el corazón), con una gran diferencia para fumadoras o no fumadoras<sup>13</sup>. La irradiación parcial permite reducir la dosis a pulmón y corazón por un factor 4 ó 5 veces menor.

#### 2. Indicaciones de la irradiación parcial.

La American Society for Radiation Oncology (ASTRO)<sup>14</sup> y el Grupo Europeo de Curioterapia (GEC-ESTRO)<sup>15</sup> publicaron sus recomendaciones de pacientes candidatas para irradiación parcial fuera de un ensayo clínico. Las características de estas pacientes se muestran en la **Tabla 40.1** véase pág. 335, y han sido actualizadas en consensos posteriores<sup>16-18</sup>.



	► Criterios ASTRO	► Criterios GEC ESTRO
Edad	≥ 50 años	≥ 50 años
Mutación BRCA 1/2	Ausente	No considerado
Tamaño tumoral	≤ 2 cm	< 3 cm
Estadio T	T1	T1-2
Márgenes	Negativos (≥ 2 mm)	Negativos (≥ 2 mm)
Grado	Cualquiera	Cualquiera
Invasión linfovascular	No permitido	No permitido
Receptores estrogénicos	Positivos	Cualquiera
Multicentricidad	No permitida	No permitida
Multifocalidad	Unifocal clínico, permitida la multifocalidad microscópica con tamaño total sumando focos y parénquima sano ≤ 3 cm	Unifocal
Histología	Ca. infiltrante, ductal, mucinoso, tubular y coloide	Ca. infiltrante, ductal, lobulillar, mucinoso, tubular, medular y coloide
Carcinoma intraductal puro	Permitido. Tis detectado en cribado, grado bajo o intermedio, tamaño ≤ 2.5 cm, margen de resección negativo ≥ 3 mm	Opcional si es CDIS de bajo grado
Extenso componente intraductal	No considerado	No permitido
Estadio N	pNO (i-, i+)	pNO
Cirugía ganglionar	BSGC o linfadenectomía	BSGC o linfadenectomía
Tratamiento neoadyuvante	No permitido	No permitido

Tabla 40.1. Pacientes candidatas para ser tratadas mediante irradiación parcial de mama según ASTRO y ESTRO. BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela.

### 3. Técnica de irradiación.

#### 3.1. Irradiación externa.

La radioterapia externa está siendo cada vez más utilizada como técnica de irradiación parcial, ya que se trata de una técnica no invasiva y con una amplia disponibilidad. La delimitación del volumen se realiza en función de los clips radiopacos que deja el cirujano en el lecho quirúrgico.

Generalmente se utilizan una conformación tridimensional y en ocasiones IMRT, que permite una irradiación ajustada al volumen de tratamiento. Los esquemas de tratamiento propuestos varían, aunque el más habitual es el mismo utilizado en braquiterapia, dos fracciones diarias de 3,4-3,85 Gy durante 5 días. Como se discute más adelante, probablemente estos esquemas bifraccionados deberán ser sustituidos por esquemas con una sola fracción diaria ya que son mejor tolerados.



Figura 40.1. Braquiterapia con técnica multicatéter perioperatoria. Resultado al mes.

### 3.2. Braquiterapia postoperatoria multicatéter.

Es una técnica que se utiliza desde hace más de 20 años para sobreimpresión después de radioterapia externa de la mama en casos de alto riesgo. Pero se puede utilizar de forma exclusiva en casos de bajo riesgo. Se pueden usar varios sistemas para localizar el lecho tumoral, con rayos X, TC o ecografía. Se insertan agujas paralelas en varios planos cubriendo el área estimada del lecho (estimated tumour bed), con margen de seguridad para evitar errores por la imprecisión. Se sustituyen por tubos plásticos huecos, mejor tolerados que las agujas rígidas, por dentro de los cuales pasará la fuente radiactiva consiguiendo una dosis optimizada en la zona a tratar **Fig. 40.1**. Aunque es un procedimiento invasivo, es sencillo de realizar bajo sedación y bien tolerado. La mayor ventaja es el volumen reducido de mama que hace falta irradiar, con lo que la dosis a corazón, pulmón y costillas es mucho más baja que con irradiación externa. Los puntos visibles en la piel de entrada y salida de los tubos van desapareciendo en pocos meses hasta desaparecer por completo, y se evita la retracción y pigmentación de la mama que se mantiene en ocasiones a largo plazo con la radioterapia estándar.

### 3.3. Braquiterapia y técnicas perioperatorias.

Los dispositivos intracavitarios con globo hinchable (Mammosite®) con un canal o varios canales o tipo paraguas (SAVI) para irradiación del lecho quirúrgico se utilizan mucho en Estados Unidos, por la comodidad y la implicación del cirujano, ya que es una técnica en la que se coloca el dispositivo de forma perioperatoria, aunque se comienza a irradiar al cabo de varios días (no es irradiación intraoperatoria). Los resultados son satisfactorios, pero hay que tener cuidado con la dosis a la piel y a las costillas, más elevada que con otras técnicas. Cuando se utiliza braquiterapia multicatéter con tubos plásticos intersticiales, se pueden colocar también de forma perioperatoria, con mayor precisión en la localización del lecho tumoral. La colaboración del cirujano y el oncólogo radioterápico en el quirófano es fundamental y siempre beneficiosa para la paciente. Al tener la cavidad abierta se puede colocar un tubo o aguja guía central en el lugar exacto donde se situaba el tumor, que se marca con clips, y tras cerrar se completa con más tubos para dar un margen de seguridad. La prolongación del tiempo quirúrgico es de unos 20 minutos. Se deben esperar unos días para disponer de la AP definitiva y asegurar que está indicada una irradiación parcial. Si aparecen factores de riesgo, se dan menos sesiones cambiando la indicación como una sobreimpresión, y se completa con radioterapia externa al cabo de unas semanas.

### 3.4. Irradiación intraoperatoria.

La irradiación intraoperatoria (RIO)<sup>19</sup> consiste en la irradiación de la cavidad de tumorectomía durante la cirugía<sup>20</sup>. Una ventaja de este sistema es la mayor precisión en la delimitación del volumen a irradiar, hecho especialmente relevante cuando se utilizan técnicas oncoplasticas. Este tratamiento es más cómodo al disminuir el número de sesiones a realizar. La paciente sale del quirófano con todos los tratamientos locales finalizados. Existen datos que sugieren un efecto biológico adicional, frenando la producción de factores de crecimiento en la zona cicatricial, lo que podría redundar en más eficacia biológica<sup>21</sup>. Históricamente esta irradiación intraoperatoria implicaba trasladar la paciente anestesiada desde el quirófano a la sala del tratamiento del servicio de oncología radioterápica, con el consiguiente problema de riesgo de infección y organizativo; por ello era una técnica que no se utilizaba demasiado.

Sin embargo, la aparición de aceleradores miniaturizados que caben en los quirófanos ha hecho que esta técnica resurja y sea cada vez más utilizada, especialmente en el cáncer de mama. Existen diversas soluciones técnicas para realizar la irradiación intraoperatoria, que son los aceleradores de electrones, los de fotones de baja energía y la braquiterapia electrónica.

#### 1 Aceleradores de electrones:

Estos tratamientos fueron desarrollados fundamentalmente por el grupo de Milán<sup>22</sup> iniciando la técnica en 1999. Tras la tumorectomía se debe preparar el lecho tumoral para la irradiación inmediata<sup>23</sup> posteriormente se aproxima el acelerador, todo el personal de quirófano sale del mismo y se procede a la irradiación, durante un tiempo de pocos minutos. Por lo general, la dosis prescrita es de 21 Gy en una única fracción. Si se plantea como sobreimpresión (boost) la dosis deberá ser inferior a 10 Gy, es necesario disponer de la patología para decidir la dosis, ya que no cabe opción de irradiar la mama entera en caso de que el resultado de la patología sea desfavorable habiendo administrado una dosis alta. Los resultados a largo plazo son muy eficaces en casos de bajo riesgo, pero no en los de alto riesgo, y el dilema es poder hacer una correcta selección previa de pacientes de bajo riesgo (ELIOT)<sup>24</sup>.

#### 2 Aceleradores de fotones de baja energía:

Otra alternativa es el microacelerador portátil generador de rayos X de 50 Kv denominado Intrabeam<sup>®</sup> (Carl Zeiss AG)<sup>25</sup>. Este aparato tiene unos aplicadores esféricos de diferentes diámetros que se adaptarán a la cavidad abierta por el cirujano. Vaidya y cols<sup>26</sup> desarrollaron la técnica siendo la dosis a administrar siempre de 20 Gy. La duración del tratamiento puede ir de 20 a 35 minutos<sup>27</sup>, dependiendo del tamaño de aplicador utilizado. La gran ventaja es que si la paciente cumple los criterios de irradiación parcial ha concluido el tratamiento cuando sale del quirófano. La desventaja es que no se dispone del informe definitivo de los márgenes quirúrgicos. En caso de que se hallen afectados, que existan otros factores que desaconsejen una irradiación parcial, se puede añadir radioterapia externa a toda la mama al cabo de unas semanas.

Los resultados de un gran estudio internacional (TARGIT)<sup>28,29</sup> son satisfactorios si se administra la irradiación durante la intervención, pero no lo son si se realiza en un segundo tiempo, probablemente por una menor precisión del lecho a irradiar.

#### 3 Braquiterapia electrónica:

Otra solución tecnológica es la denominada braquiterapia electrónica (Xoft-Axxent<sup>®</sup>). Es una unidad convencional de braquiterapia de alta tasa, pero que en lugar de contener una fuente radiactiva dispone de un tubo de rayos x de 50 Kv miniaturizado que se desplaza por el interior de un tubo de transferencia para llegar al interior de la cavidad que se quiere irradiar. La experiencia con este tipo de dispositivos no es tan amplia como con los anteriores.

### 3.5. Resultados con irradiación parcial.

Tras múltiples estudios fase II, y algunos fase III con un número limitado de pacientes<sup>30</sup>, se han publicado recientemente dos estudios aleatorios con gran número de pacientes que demuestran que la irradiación parcial es equivalente a la irradiación de toda la mama en casos de bajo riesgo, con un nivel de evidencia IA. El primero, publicado en 2016, con 1.184 pacientes, utilizando braquiterapia intersticial multicatéter (con tubos plásticos) en 7-8 fracciones durante cuatro días, demostró que APBI no es inferior a una radioterapia externa de toda la mama más una sobreimpresión hasta 60 Gy, con una tasa

de recaídas a 5 años del 1,4%<sup>31</sup>. Además se producen menores efectos secundarios cutáneos<sup>32</sup>. Las recomendaciones para llevar a cabo esta técnica han sido publicadas recientemente<sup>33</sup>. El segundo gran estudio de irradiación parcial con técnicas de radioterapia externa (IMPORT-LOW), con más de 2.000 pacientes, ha demostrado que un hipofraccionamiento de 15 sesiones en tres semanas hasta 40 Gy al lecho tumoral con margen amplio es equivalente a la irradiación de toda la mama, con sólo un 1% de recaídas a 5 años<sup>34</sup>. Con técnicas de IMRT la Universidad de Florencia ha publicado un estudio fase III con resultados similares en sólo cinco días, pero esperamos resultados con mayor número de pacientes<sup>35</sup>.

Un gran estudio americano, pendiente de publicación<sup>36</sup>, compara más de 4.000 pacientes e indica que la irradiación parcial de mama es prácticamente equivalente a la irradiación de toda la mama, pues la diferencia a los 10 años en control local es de un 0,7% comparado con la radioterapia estándar de toda la mama. Si se hace una adecuada selección de pacientes de bajo riesgo y se excluye a pacientes de menos de 50 años y con afectación ganglionar los resultados son idénticos. La mayoría de casos fueron tratados con técnicas de radioterapia externa o globo hinchable (Mammosite®). Igualmente se han presentado los resultados preliminares de otro gran estudio en más de 2.000 pacientes (RAPID trial)<sup>37</sup> comparando irradiación parcial con radioterapia externa usando dos fracciones por día, total 10 fracciones en cinco días. En este caso el control local es similar, pero se describen más efectos secundarios grado 2-3 a largo plazo, por lo que concluyen que este esquema de dos sesiones por día puede ser demasiado acelerado. Estamos a la espera de definir un protocolo de irradiación externa parcial de la mama en menos de 15 sesiones, pero sin duda queda demostrado que hay un grupo de pacientes de cáncer de mama de bajo riesgo que pueden tratarse satisfactoriamente irradiando un volumen menor que toda la glándula mamaria. Lo imprescindible es realizar una buena selección de pacientes adecuadas para ello.

### 3.6. Utilización de la irradiación parcial.

En nuestro país desde hace años esta técnica se utiliza en casos de riesgo bajo, con braquiterapia intersticial con tubos plásticos en cinco días<sup>38</sup> o con irradiación externa<sup>39</sup>. Dados los buenos resultados con el tratamiento fraccionado en 4 o 5 días, y que la dosis que se administra es baja, se han puesto en marcha estudios para realizar la braquiterapia muy acelerada en sólo dos días<sup>40</sup>, o incluso en una única fracción<sup>41</sup> con el consiguiente beneficio para las pacientes. Hasta el momento no se aprecian diferencias, si bien se requiere más tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes.

Por otro lado, la irradiación parcial se puede plantear como alternativa a la mastectomía en casos de recidiva en mamas ya irradiadas. Aunque no se han realizado ensayos aleatorizados, un importante estudio multicéntrico ha demostrado que los resultados de este nuevo tratamiento conservador son similares a la mastectomía, siempre que se seleccionen casos de recidivas con características de bajo riesgo<sup>42</sup>.

En conclusión, existe suficiente evidencia científica para afirmar que hay casos precoces de cáncer de mama que no necesitan radioterapia de toda la glándula mamaria, y cuyo volumen de tratamiento debe ser tan solo el lecho tumoral con un margen amplio, lo que supone un nuevo paradigma en el tratamiento conservador<sup>43</sup>. Aun así, como todo cambio, resulta aún difícil de aceptar por algunos centros acostumbrados a la irradiación de toda la mama, pero es un camino definitivo y que se va a imponer porque, a igualdad de resultados clínicos en pacientes seleccionadas, es menos agresivo y tiene una duración notablemente más breve. Todas las técnicas son adecuadas, aunque los volúmenes y márgenes que se irradian no son iguales, pero si se hace una buena selección de pacientes los resultados probablemente serán similares a largo plazo.

No obstante, no podemos olvidar que, en algunos casos, estamos tratando pacientes de tan bajo riesgo que quizás no requieren irradiación tras una cirugía conservadora. Una revisión 1.778 mujeres de bajo riesgo de siete estudios, en estadio I, con receptores positivos, HER2 negativo y Oncotype® menor de 18, mostró una tasa de recaídas a los 5 años de 6,5% sin radioterapia, frente a 2,1% con radioterapia (un riesgo 2,59 veces mayor) sin diferencia en las metástasis a distancia ni supervivencia causa específica<sup>44</sup>. Teniendo en cuenta la larga expectativa de vida de las mujeres en nuestro país, sólo en pacientes de edad muy avanzada, o frágiles, se debería obviar la irradiación. Si está indicada además una irradiación parcial y puede abreviarse a cinco días o menos, es recomendable ofrecer este tratamiento como estándar.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- En las pacientes de bajo riesgo debe considerarse la irradiación parcial de la mama para disminuir el tiempo total de tratamiento y el volumen a irradiar.
- La técnica a utilizar puede ser la braquiterapia, irradiación externa o irradiación intraoperatoria. La decisión entre una y otra dependerá de la disponibilidad de utillaje y de la experiencia del equipo.
- De las tres técnicas, la braquiterapia es la que tiene estudios con seguimientos más largos, la irradiación externa es la más factible y la intraoperatoria la más cómoda para la paciente.
- Lo más importante a la hora de obtener buenos resultados es una buena selección de las pacientes candidatas para cada técnica.

#### ☞ Bibliografía:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Algara M, Valls A, Foro P et al. Control local y resultados estéticos en el tratamiento conser-vador del cáncer de mama. Un análisis de 397 casos consecutivos. *Rev Clin Esp* 1999;199(1):18-24.
- [4] Algara M, Sanz X, Foro P et al. N Risk factors of local relapse in breast cancer: The importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007;9(2):110-6.
- [5] 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.
- [6] Van Limbergen E, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2006;18(6):555-62.
- [7] Holland R, Veling SH, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56(5):979-90.
- [8] Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: Frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer*. 2001;91(4):647-59.
- [9] Intra M, Leonardi C, Luini A et al. U. Full dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg* 2005;140(10):936-9.
- [10] 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.
- [11] Vujovic O, Cherian A, Yu E et al. The effect of timing 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.
- [12] MacDonald SM, Teghian AG. Partial breast irradiation: towards a replacement for whole-breast irradiation? *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(2):123-34.
- [13] Taylor C, Correa C, Duane FK et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1641-9.
- [14] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 2009;209(2):269-77.
- [15] Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R et al. 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.
- [16] Shah C, Vicini F, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013;12(4):267-77.
- [17] Samper-Ots PM, Murillo MT, Díaz-Fuentes R, et al. Consensus of the Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR) Brachytherapy Group on Brachytherapy in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(3):177-82.
- [18] Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73-9.
- [19] Reitsamer R, Sdlmayer F, Kopp M, et al. Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. *Breast Cancer* 2008;15(1):40-6.
- [20] Intra M, Gatti G, Luini, et al. Surgical technique of intraoperative radiation therapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer. *Arch Surg* 2002;137(6):737-40.

- [21] Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, et al. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):132-32.
- [22] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001;37(17):2178-83.
- [23] Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy or breast cancer: technical notes. *Breast J* 2003;9(2):106-12.
- [24] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1269-77.
- [25] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(3):165-73.
- [26] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intra-operative radiotherapy (TARGIT): An innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(8):1075-80.
- [27] Elliot RL, DeLand M, Head JF, et al. Accelerated partial breast irradiation: Initial experience with the IntraBeam System. *Surg Oncol* 2009;20(2):73-9.
- [28] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):603-13.
- [29] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. An international randomised controlled trial to compare TARGITed Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). *Health Technol Assess*. 2016;20(73):1-188.
- [30] Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013;108(2):197-202.
- [31] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10015):229-38.
- [32] Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):259-68.
- [33] Strnad V, Major T, Polgar C et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol*. 2018;128(3):411-20.
- [34] Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10099):1048-60.
- [35] Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015;51(4):451-63.
- [36] Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Primary results of NSABP B-39/ RTOG 0413 (NRG Oncology): A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl):Abstract nr GS4-04.
- [37] Whelan T, Julian J, Levine M, et al. RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl): Abstract nr GS4-03.
- [38] Cambeiro M, Martinez-Regueira F, Rodriguez-Spiteri N et al. Multicatheter breast implant during breast conservative surgery: Novel approach to deliver accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy*. 2016;15(4):485-94.
- [39] Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5): 1051-7.
- [40] Khan AJ, Chen P, Yashar C, et al. Fraction accelerated partial breast irradiation (APBI) delivered with brachytherapy applicators is feasible and safe: first results from the TRIUMPH-T trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(1):67-74.
- [41] Kinj R, Chand ME, Gal J, et al. Single fraction of accelerated partial breast irradiation in the elderly: early clinical outcome. *Radiat Oncol*. 2018;13(1): 174.
- [42] Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: Multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):226-31.
- [43] Guinot JL, Gutierrez C, Guedea F, et al. La irradiación parcial acelerada de la mama: un nuevo paradigma en el tratamiento del carcinoma precoz de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2016;29(4):170-5.
- [44] Jayasekera J, Schechter CB, Sparano JA et al. Effects of radiotherapy in early-stage, low-recurrence risk, hormone-sensitive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(12):1370-9.

## ► Capítulo 41

# Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama infiltrante.

Begoña Bermejo de las Heras, María Teresa Martínez Martínez, Cristina Hernando Meliá, Ana Lluch Hernández.

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. La finalidad de estos tratamientos es reducir la recurrencia local y a distancia y aumentar la supervivencia. Este capítulo se ocupará de la hormonoterapia, quimioterapia y tratamientos biológicos adyuvantes.

La eficacia del tratamiento adyuvante disminuye notablemente si se retrasa más allá de las 8-12 semanas después de la cirugía<sup>1</sup> por lo que se recomienda iniciarlo lo antes posible.

Los oncólogos deben estimar el riesgo de recaída de la enfermedad en base a diferentes herramientas clínicas (edad, comorbilidades) y factores patológicos (como el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos, la expresión de receptores hormonales (RH) o de HER2, entre otros) para decidir qué pacientes se beneficiarían de recibir tratamiento adyuvante en base al pronóstico individual de cada paciente.

En la última década, los estudios basados en el análisis global de la expresión génica han identificado 4 subtipos intrínsecos principales de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido y Basal-like. En la práctica clínica, se utilizan los criterios inmunohistoquímicos para identificar los subtipos histopatológicos. En el año 2009 el estudio BCIRG 001<sup>2</sup>, y en el año 2011 el Consenso Internacional de expertos de St. Gallen<sup>3</sup>, definieron de forma retrospectiva y por criterios inmunohistoquímicos los siguientes subtipos tumorales:

► **Luminal A:** Con receptores de estrógeno (RE) positivos y/o receptores de progesterona (RP) positivos, HER2 negativo y Ki 67  $\leq$  14%.

► **Luminal B:** Con RE positivos y/o RP positivos, HER2 negativo y Ki 67  $>$ 14%.

► **HER2 sobreexpresado:** Dentro de este grupo se englobarían otros 2 subgrupos:

- **HER2 puro:** RE/RP negativos y HER2 positivo.
- **HER2 Luminal:** RE y/o RP positivos, HER2 positivo.

► **Triple negativo:** RE negativos, RP negativos, HER2 negativo.

Esta clasificación en subtipos del cáncer de mama determina desde el punto de vista biológico el pronóstico y condiciona la estrategia de tratamiento, de ahí que se diferencie el tratamiento adyuvante en función de los mismos.

### 1. Carcinoma de mama infiltrante subtipo luminal HER2 negativo.

Todas las pacientes con cáncer de mama infiltrante RE positivo deben ser tratadas con terapia endocrina. Pero el cáncer de mama RE positivo/HER2 negativo es un subtipo heterogéneo en el que en múltiples ocasiones los parámetros clínicos no permiten decidir si la terapia endocrina es suficiente o si la paciente requiere tratamiento con quimioterapia (QT) previa a la terapia hormonal.

Hasta hace unos años, la práctica clínica establecida era tratar a la gran mayoría de pacientes con tumores luminales con quimioterapia adyuvante, lo que ha supuesto un considerable sobretratamiento, una importante toxicidad y un elevado coste económico.

Para hacer frente a esta necesidad clínica, el consenso de expertos de St. Gallen en el año 2015 recomendó el empleo de plataformas génicas validadas para ayudar al oncólogo en la decisión de si añadir o no QT a la terapia endocrina<sup>4</sup>.

### 1.1. Tratamiento sistémico hormonal.

La evidencia científica nos demuestra que la terapia endocrina (TE) aumenta la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama intervenido en estadios iniciales con RH positivos. La TE adyuvante debe ser ofrecida a las pacientes independientemente de su edad, exposición a quimioterapia, estado menopáusico, expresión de RE o RP (siempre que uno de ellos sea > 1%), y del estado del HER2. Existen múltiples opciones de TE, la elección de una u otra dependerá de las características del tumor y de la paciente (comorbilidades, riesgo de recurrencia, etc.).

En mujeres con cáncer de mama infiltrante y RE positivo, el tamoxifeno disminuye el riesgo relativo de recurrencia anual un 39% y el riesgo relativo de muerte un 31%, independientemente del uso de QT, la edad de la paciente, el estado menopáusico o el estado ganglionar<sup>5</sup>. La duración óptima del tamoxifeno no está clara, después de los resultados de los estudios ATLAS y ATTOM<sup>6,7</sup>, continuar con tamoxifeno hasta cumplir 10 años de tratamiento comparado con 5 años, reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de mama, pero con un incremento del riesgo de cáncer de endometrio ( $p = 0,002$ ). A la vista de los resultados se recomienda que la decisión sea individualizada balanceando entre el riesgo de recaída, el beneficio absoluto, la calidad de vida y la decisión de la paciente.

En el año 2015 se publicaron los datos conjuntos del ensayo TEXT y SOFT<sup>8,9</sup> donde se evidenciaba que en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama precoz que hayan recibido quimioterapia neo/adyuvante, el tratamiento adyuvante con exemestano (inhibidor de aromatasas) más supresión ovárica (con análogos de Gn RH) reduce el riesgo de recurrencia más que con tamoxifeno más supresión ovárica o tamoxifeno sin supresión ovárica. Este beneficio es más evidente en mujeres menores de 35 años.

En cuanto a los inhibidores de aromatasas (IA) como terapia adyuvante en tumores RH positivos/HER2 negativo en pacientes postmenopáusicas, múltiples

ensayos los han estudiado como terapia de inicio y como terapia secuencial tras 2-3 años de tamoxifeno como terapia extendida.

En el año 2018 se publica el estudio IDEAL<sup>10</sup> donde los autores no encuentran diferencias entre 2.5 o 5 años de IA tras 5 años de cualquier TE.

Gray y colaboradores, presentaron en diciembre de 2018 en San Antonio Breast Cancer Conference (SABCC) los resultados de un metaanálisis de 11 ensayos randomizados acerca de continuar el tratamiento con IA más de cinco años. Los autores concluyen que en pacientes con 4 o más adenopatías axilares afectas existe un beneficio de continuar con IA más allá de 5 años.

### 1.2. Tratamiento sistémico quimioterápico.

El uso de quimioterapia adyuvante en tumores RE positivo/HER2 negativo se recomienda en pacientes con tumores de alto riesgo. Los tumores de alto riesgo se definen por diferentes características clínicas o genómicas, como son: tumores T2 a T4 y/o afectación axilar N2-3, Ki 67 elevado, baja expresión de RE, invasión linfática o vascular, pacientes jóvenes o premenopáusicas, y score genómico intermedio o alto. No obstante, hay que individualizar siempre cada caso, sobre todo en las pacientes de más de 70 años, en las que hay que tener en cuenta el beneficio/riesgo de la quimioterapia, especialmente si no hay afectación ganglionar.

Los resultados del metaanálisis de EBCTCG demostraron que los esquemas con antraciclinas eran superiores a los esquemas sin antraciclinas en porcentaje de recidiva anual y supervivencia, comparados con el esquema CMF<sup>11</sup>. La incorporación de los taxanos al tratamiento adyuvante ha supuesto un beneficio en términos de supervivencia. Dos metaanálisis que incluían 13 estudios con más de 20.000 pacientes evaluaron el papel de los taxanos en la adyuvancia<sup>12,13</sup>. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de recidiva del 17% y del riesgo de muerte del 15% en las pacientes tratadas con la combinación de antraciclinas y taxanos. Esta reducción es independiente del tipo de taxano, la edad de la paciente y la afectación ganglionar.

Dos estudios fase III compararon el esquema TAC (docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida) con el esquema FAC (5-fluoracilo, adriamicina, ciclofosfamida) en pa-



cientes con ganglios positivos (BCIRG001) y negativos (GEICAM 9805)<sup>14,15</sup>. Los resultados de ambos estudios demostraron beneficio del tratamiento con antraciclinas y taxanos tanto en supervivencia libre de progresión (SLP) como en supervivencia global (SG).

El metaanálisis EBCTCG 2012 evaluó el beneficio del taxano secuencial a la antraciclina. Aquellos estudios que añadían cuatro ciclos de taxanos prolongando el tiempo de tratamiento disminuían la mortalidad por cáncer de mama. Esto no se observó en los estudios que prolongaban la quimioterapia con otros antineoplásicos.

El estudio NSABP-30<sup>16</sup> comparó tres brazos: TAC respecto a AT y a AC seguido de T. Después de un seguimiento de 73 meses de media, los resultados fueron favorables al tratamiento secuencial con AC seguido de T en SLP, pero no respecto a SG en comparación con TAC. No obstante, tanto la SLP como la SG se incrementaron con AC seguido de T respecto a AT.

En cuanto a las toxicidades la toxicidad más importante de las antraciclinas es la cardiaca, si bien la aparición de la misma es excepcional si no se supera la dosis máxima establecidas de 300 mg/m<sup>2</sup> para la adriamicina y 720 mg/m<sup>2</sup> para la epirrubina. En cuanto a los taxanos, las toxicidades más relevantes son alopecia, artromialgia y neurotoxicidad.

Respecto a la duración del tratamiento, el ensayo fase III NASBP-30<sup>17</sup> comparó cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de docetaxel respecto a cuatro ciclos de adriamicina con docetaxel (AT) respecto a seis ciclos de TAC, demostrando ser inferior la rama de cuatro ciclos de AT.

Durante los últimos años se ha cuestionado el papel de las antraciclinas en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. El estudio de US Oncology 973512, que compara AC x 4 ciclos frente a TC x 4 ciclos (docetaxel/ciclofosfamida) en pacientes con estadios I-III, demuestra diferencias estadísticamente significativas en SLP a favor de TC (81% versus 75% para el docetaxel y antraciclina grupos, HR 0.74, IC del 95%: 0.56 a 0.98, p = 0.033), si bien en supervivencia global estas diferencias no alcanzan la significación estadística (87% y 82%, respectivamente, HR 0.69; IC del 95%: 0.50 a 0.97, p = 0.032), lo que lleva a que este régimen se pueda considerar como tratamiento de pacientes con bajo riesgo y comorbilidades cardíacas<sup>18</sup>.

Por lo tanto, de acuerdo con la literatura publicada y las guías clínicas se establece que el tratamiento basado en regímenes de taxanos y antraciclinas es el recomendado y la duración óptima es de 5-6 meses.

## 2. Carcinoma de mama infiltrante subtipo HER2 positivo.

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 HER2 positivo. El trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce el dominio extracelular del receptor y posee actividad antitumoral. La adición de trastuzumab a la quimioterapia ha mejorado dramáticamente el pronóstico para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano. Los beneficios del trastuzumab son independientes de la edad, el tamaño del tumor, el estado ganglionar y el estado de los RH. Se recomienda el uso de trastuzumab adyuvante en tumores con ganglios positivos y ganglios negativos con un tamaño de tumor >1 cm (I,A). Existen cuatro ensayos fase III que evalúan la incorporación de trastuzumab adyuvante en pacientes con HER2 positivo (NSABP B-31, NCCTG N9831 (analizados de forma conjunta)<sup>19</sup> HERA<sup>20</sup> y BCIRG 006<sup>21</sup>, demostrando diferencias estadísticamente significativas tanto en términos de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) como en SG a favor de los esquemas con trastuzumab, tanto para pacientes con ganglios positivos como negativos. No existe evidencia de nivel I con respecto al uso de trastuzumab en ganglios negativos y tumores menores de 1 cm., aunque podría considerarse en la mayoría de los pacientes con tamaño de tumor de 0.5 a 1.0 cm (II, B). La población de pacientes con tumores T1a con HER2 positivo no está representada en estos estudios, si bien las series retrospectivas demuestran un beneficio en supervivencia del tratamiento con trastuzumab en esta subpoblación.

Los resultados del estudio NCCTG N9831 y un metaanálisis sugieren mejores resultados cuando el trastuzumab se administra concomitante con el tratamiento basado en taxanos<sup>22</sup>.

Por lo tanto 4 ciclos de AC o EC seguidos de 3 meses de paclitaxel semanal (P) o docetaxel cada 3 semanas (D o T), ambos en combinación con trastuzumab (AC / EC P / D + H) o docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCH) un total de 6 ciclos, son los regímenes preferidos en adyuvancia (I, A). En los tumores pequeños con ganglios negativos (estadio I), un régimen de quimioterapia menos intenso, como paclitaxel y trastuzumab de agente único, durante 12 semanas, seguido de trastuzumab hasta completar un año proporciona excelentes resultados<sup>23</sup> (II, B). Hasta la fecha, la duración de 12 meses de trastuzumab sigue siendo el estándar de tratamiento en CM precoz HER2 positivo (I, A). Los esfuerzos para mejorar los resultados de supervivencia en las pacientes precoz HER2 positivo con la adición de nuevas terapias anti-HER2 al trastuzumab, como pertuzumab o neratinib, ha dado lugar a mejoras significativas pero modestas en la SLE, y no ha tenido hasta el momento impacto en la SG.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humanizado que bloquea el dominio extracelular del HER2 en un epítipo diferente al trastuzumab, inhibiendo la heterodimerización de otros miembros de la familia HER2, tales como HER1/EGFR, HER3 y HER4 y, en consecuencia, inhibiendo el crecimiento celular y la apoptosis a través de las vías de MAP-quinasa y Pi3K, respectivamente. Utilizado como en monoterapia, pertuzumab posee una discreta eficacia en cáncer de mama. Por el contrario, dado que trastuzumab y pertuzumab poseen un mecanismo de acción complementario, su administración conjunta ha demostrado ser significativamente superior al tratamiento con trastuzumab tanto en primera línea de enfermedad avanzada como en neoadyuvancia, sin observar un incremento significativo en toxicidad cardíaca<sup>22,23</sup>. El estudio BO25126 (APHINITY)<sup>24</sup> es el primer estudio de pertuzumab en adyuvancia. Se trata de un estudio fase III, randomizado, doble ciego, diseñado para demostrar la superioridad de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia con o sin antraciclinas frente a quimioterapia y bloqueo simple con trastuzumab, como tratamiento adyuvante en pacientes HER2 positivos.

Los resultados mostraron una reducción relativa del 19% en la supervivencia sin enfermedad invasiva (SLE) a los 3 años. Cuando se evaluaron los factores

de estratificación, los pacientes con características de alto riesgo como ganglios positivos o RH negativos obtuvieron una SLE significativa, mientras que los pacientes con ganglios negativos o RH positivos no lo hicieron. Aunque se necesita un seguimiento más prolongado, la EMA (Agencia Europea del Medicamento) afirma que los datos disponibles no permiten concluir una relación beneficio / riesgo positivo en la población general. Sin embargo, EMA considera que el beneficio se muestra claramente en la población de alto riesgo (RH negativos o ganglios positivos) (I, B) para una duración total de 18 ciclos de bloqueo dual, independientemente de si se inició en el escenario adyuvante o en el neoadyuvante.

Respecto a neratinib, se trata de un inhibidor irreversible de la tirosina-quinasa del receptor HER2<sup>25</sup>. La adición de 1 año de neratinib adyuvante tras 1 año de trastuzumab adyuvante mejoró SLE en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo como se demostró en el ensayo fase III EXTENET. Sin embargo, el beneficio fue mayor en pacientes con enfermedad RH positivos y ganglios positivos, a expensas de un aumento de la diarrea (I, B). Recientemente, el neratinib ha sido aprobado por la EMA, que restringió su uso a la enfermedad RH positiva. Sin embargo, no hay datos sobre el beneficio adicional de neratinib en pacientes que también recibieron pertuzumab. En el caso de que el tumor sobreexpresara además receptores hormonales, debe administrarse también el tratamiento hormonal correspondiente. La quimioterapia y la terapia hormonal utilizadas como terapia adyuvante deben administrarse de forma secuencial, administrando tratamiento hormonal después de la quimioterapia. Los datos disponibles sugieren que tanto la terapia hormonal como los tratamientos anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) se pueden administrar de manera concurrente con la radioterapia.

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio Katherine estudio Fase III de tratamiento adyuvante con trastuzumab emtansina (T-DM1)<sup>26</sup>, en aquellas pacientes con CM precoz HER2 positivo que tras recibir tratamiento neoadyuvante óptimo no consiguen una respuesta patológica completa.

Estas pacientes tienen un peor pronóstico con una peor supervivencia. T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco de trastuzumab y el agente citotóxico emtansina (DM1), un inhibidor de microtúbulos derivado

de la emtansina, el cual ha demostrado beneficios en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico. En este estudio las pacientes fueron asignadas al azar a recibir tratamiento adyuvante con T-DM1 o trastuzumab durante 14 ciclos. El estudio demuestra que el riesgo de recurrencia de cáncer de mama invasivo o de muerte fue 50% menor con T-DM1 que con trastuzumab solo.

### 3. Carcinoma de mama infiltrante subtipo triple negativo.

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es una enfermedad heterogénea que comprende aproximadamente el 15% de todos los cánceres de mama. Con la excepción de los carcinomas medular, adenoide quístico y apocrinos que tienen un mejor resultado, los TNBC tienen generalmente un comportamiento agresivo.

La quimioterapia convencional sigue siendo el pilar del tratamiento sistémico adyuvante para la mayoría de los pacientes con TNBC en estadio precoz. La quimioterapia adyuvante debe incluir una antraciclina y un taxano (I, B), aunque el régimen docetaxel-ciclofosfamida podría considerarse en pacientes con un alto riesgo de toxicidad cardíaca. Las mujeres con tumores T1a NO tienen un pronóstico excelente sin quimioterapia. No se recomienda quimioterapia adyuvante en tumores iguales o menores a 0.5 cm (pT1a), y para tumores de 0.6 a 1 cm, se debe discutir y valorar riesgo-beneficio (III, B). No existen datos aleatorios prospectivos robustos sobre el uso de compuestos de platino en el entorno adyuvante, ya sea en tumores triple negativos no seleccionados o portadores de mutación BRCA 1/2.

La adición de 6 a 8 ciclos de terapia adyuvante con capecitabina en pacientes con enfermedad invasiva residual después de la antraciclina y la quimioterapia neoadyuvante basada en taxanos fue segura y eficaz para prolongar la SLE y la SG en el ensayo aleatorizado de fase III CREATE-X<sup>27</sup>. Sobre la base de esos resultados y un metaanálisis, la capecitabina adyuvante puede considerarse en pacientes TNBC de alto riesgo con enfermedad invasiva residual en la cirugía después de la quimioterapia neoadyuvante un estándar<sup>28</sup> (I, B). Sin embargo, este tratamiento debe equilibrarse con las posibles toxicidades.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El tratamiento adyuvante es aquel que la paciente recibe tras la cirugía y cuya finalidad es disminuir el riesgo de recaída de la enfermedad locoregional o a distancia.
- En la enfermedad Luminal el pilar básico de tratamiento es la terapia endocrina.
- En los últimos años las plataformas génicas, en las lesiones luminales, ayudan al oncólogo a decidir si la paciente requiere asociar quimioterapia a la hormonoterapia.
- Entre los esquemas de quimioterapia adyuvante, los basados en regímenes de antraciclina y taxanos son los recomendados.
- En la enfermedad con sobreexpresión del receptor HER2 la adición de nuevas terapias anti-HER2 al trastuzumab, como pertuzumab o neratinib, ha conseguido aumentar la supervivencia libre de progresión. Y en aquellas pacientes que no logran una respuesta patológica completa tras la neoadyuvancia, el T-DM1 ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad.
- En los tumores triple negativos la quimioterapia convencional sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento. En las pacientes que no logran una respuesta patológica completa tras la neoadyuvancia, valorar capecitabina adyuvante.

## Bibliografía:

- [1] Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al. Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2(3):322-9.
- [2] Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1168-76.
- [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. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-47.
- [4] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
- [5] 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(9472):1687-717.
- [6] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
- [7] Gray R, Rea D, Handley D, et al. aTtom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6.953 women with early breast cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2013.
- [8] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436-46.
- [9] Pagani O, Regan MM, Francis PA et al.. Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371(14):1358-9.
- [10] Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1):40-8.
- [11] Peto R, Davies C, Goswin J et Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
- [12] Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: Pooled analysis of 15,000 patients. *Cancer.*2006;106(11):2337-44.
- [13] Laporte S, Jones S, Chapelle C et al. Consistency of Effect of Docetaxel-Containing Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early Stage Breast Cancer Independent of Nodal Status: Meta-Analysis of 12 Randomized Clinical Trials. *Cancer Res* 2009; 69 (24 Suppl): Abstract nr 605.
- [14] Mackey JR, Martin M, Pienkowski T et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol.*2013;14(1):72-80.
- [15] Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.*2005;352(22):2302-13.
- [16] Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-312.
- [17] Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(22): 2053-65.
- [18] Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1177-83.
- [19] 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;100(1):14-20.
- [20] 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.
- [21] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
- [22] Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCCTG N9831 *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
- [23] Tolaney SM1, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(2):134-41
- [24] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
- [25] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-1700.
- [26] Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
- [27] Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59.
- [28] Natori A, Ethier JL, Amir E, et al. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2017;77:40-7.

## ► Capítulo 42

# Tratamiento sistémico primario en cáncer de mama inicial.

Carolina Ortiz Velez, Patricia Gómez Pardo.

El cáncer de mama es el cáncer más común en la mujer y su incidencia se ha incrementado globalmente en los años recientes. Se estima que en España se diagnosticaron 32.825 nuevos casos de cáncer de mama en el año 2018, lo que supone un incremento entre el 2012-2018 del 30%. A pesar de ello, el cáncer de mama en España tiene una tasa de supervivencia a 5 años superior al 90%<sup>1</sup>.

Habitualmente es diagnosticado en estadios iniciales, lo que lo hace potencialmente curable. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos cerca del 20-30% de los pacientes con cáncer de mama recaen. La meta principal del tratamiento es mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de la recurrencia. Sin embargo, los clínicos tienen el reto constante de balancear entre el riesgo de recurrencia y el riesgo de toxicidades persistentes o debilitantes. El riesgo de recurrencia es muchas veces difícil de cuantificar y las decisiones de tratamiento son basadas habitualmente en factores clínicos (edad y comorbilidades) y patológicos (tamaño tumoral, afectación nodal, grado, estado de receptores hormonales y sobreexpresión de HER2)<sup>2</sup>.

El manejo del cáncer de mama primario es fundamentalmente multidisciplinar, mediante la combinación de tratamientos locales (cirugía y radioterapia) así como tratamientos sistémicos. Es necesario individualizar cada caso dentro de un comité multidisciplinar para decidir y establecer cuál sería la secuencia óptima de tratamiento en cada paciente.

Históricamente, el tratamiento sistémico primario (TSP) se indicaba en pacientes con tumores localmente avanzados e inoperables de entrada (inflamatorios o con afectación cutánea o muscular).

Actualmente, la indicación de TSP (ya sea quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante o primaria) ha extendido su uso al cáncer de mama en estadio más inicial<sup>3</sup>. Los objetivos o ventajas de los tratamientos primarios son los siguientes:

- 1 Abordaje sistémico precoz y tratamiento de eventuales células tumorales circulantes.
- 2 Prueba de quimio u hormonosensibilidad in vivo. Es decir, permiten determinar el comportamiento del tumor frente al tratamiento en tiempo real.
- 3 Aumento de cirugías conservadoras.

Se han publicado múltiples estudios aleatorizados y metaanálisis<sup>3,4</sup> que no han demostrado diferencias en supervivencia entre quimioterapia neoadyuvante (QTN) o quimioterapia adyuvante. La QTN incrementa el porcentaje de cirugías conservadoras sin un aumento significativo de recaídas locales y además, las pacientes que consiguen una respuesta patológica completa (pCR) tienen mejor supervivencia que las que no la consiguen, especialmente en tumores triple negativos o HER2 positivo. Por esta razón, en estos subtipos tumorales, se considera la pCR un marcador subrogado de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y Supervivencia Global (SG)<sup>5</sup>.

En este capítulo se abordará las principales novedades en relación con el tratamiento sistémico primario en cada subtipo tumoral.

## 1. Subtipos tumorales y estratificación del riesgo.

Los perfiles de expresión génica han supuesto un gran impacto en la clasificación del cáncer de mama, así como su comportamiento biológico.

Desde los trabajos originales de Perou<sup>6</sup>, se han descrito 5 subtipos moleculares de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, HER2 sobreexpresado, Basal-like y Normal Breast-like.

Los tumores luminales representan la mayoría (>60%), y a su vez se dividen en tumores Luminal A y B, éstos últimos caracterizados por una alta expresión de genes de proliferación y genes relacionados con el ciclo celular y una menor expresión de genes luminales como el receptor de progesterona.

Clínicamente, los tumores luminales B muestran una mayor tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante y una peor supervivencia libre de recidiva a los 5 y 10 años que los tumores Luminal A<sup>7</sup>.

Debido a esta implicación pronóstica y terapéutica de la clasificación molecular, se han descrito definiciones subrogadas utilizando parámetros histológicos como el Ki67, los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2, a pesar que la discordancia entre estos tipos subrogados y los arrays de expresión génica es todavía alta (30-40%) [Tabla 42.1](#).

En base a estos subtipos tumorales, es necesario definir predictores de respuesta al TSP.

Los factores predictores de la respuesta a la quimioterapia son:

- 1 Alto grado histológico.
- 2 Receptores Hormonales negativos.
- 3 Ki 67 > 20-30%.
- 4 Sobreexpresión de HER2.
- 5 Infiltrado inflamatorio (TILs: Tumor Infiltrating Lymphocytes)<sup>8</sup>.

Los factores predictores de la respuesta a la hormonoterapia son:

- 1 Bajo grado histológico.
- 2 Expresión de receptores hormonales.
- 3 HER2 negativo.
- 4 Ki 67 < 20-30%.

Estos factores predictores pueden ayudar a definir el mejor tipo de TSP (quimioterapia o terapia endocrina) siempre teniendo en cuenta otros factores como la edad. Es necesario considerar la fragilidad en pacientes ancianas mediante diferentes herramientas -Test de Barthel, G8 y otros- que pueda condicionar el tratamiento a realizar, así como la comorbilidad asociada<sup>9</sup>.

Luminal A	Luminal B	Luminal B HER2 +	Basal- Like	HER2 enriched
RE positivo	RE positivo	RE positivo	RE negativo	RE negativo
RP >20%	RP ≤20%	RP ≤20%	RP negativo	RP negativo
HER2 negativo	HER2 negativo	HER2 positivo	HER2 negativo	HER2 positivo
Ki 67 <20%	Ki 67 ≥ 20 %	Ki 67 ≥ 20 %		

Tabla 42.1. Subtipos moleculares de cáncer de mama<sup>7</sup>.

## 2. Tratamiento sistémico primario del cáncer de mama tipo luminal.

### 1 Hormonoterapia Neoadyuvante.

El tratamiento hormonal preoperatorio o neoadyuvante hasta hace pocos años se limitaba a pacientes ancianas, frágiles o que por otras causas no parecían candidatas a otros tratamientos.

Con el mayor conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama y la definición de los subtipos tumorales este paradigma ha cambiado y aquellas pacientes, mayoritariamente postmenopausicas e independientemente de la edad o comorbilidad, que presenten factores predictivos de respuesta a terapia endocrina anteriormente expuestas, el tratamiento de elección debería ser el tratamiento hormonal, pudiendo evitar en muchos casos la quimioterapia<sup>10,11</sup>. Este subgrupo de pacientes obtiene una tasa de respuestas patológicas similar con ambos tratamientos, con un perfil de tolerancia favorable al tratamiento endocrino<sup>12</sup>.

La mayoría de pacientes en las cuales se indica este tipo de tratamiento sería:

► **Pacientes postmenopausicas, con carcinoma Luminal A o Luminal B, en las que no es posible cirugía conservadora.**

► **Carcinoma localmente avanzado no operable Luminal A.**

El tratamiento recomendado en estas pacientes es un inhibidor de la aromatasa (Letrozol, Anastrozol o Exemestano). El periodo recomendado por la mayor probabilidad de respuesta se estima entre los 6 a 12 meses, con una monitorización estrecha de la respuesta tanto a nivel de exploración física como radiológica.

La hormonoterapia neoadyuvante en pacientes premenopáusicas es discutible; podría considerarse un IA con supresión ovárica o tamoxifeno en casos seleccionados en los que la quimioterapia no es una opción.

Para la valoración de la respuesta se utilizan los criterios RECIST y OMS, aunque son más útiles en las pacientes que reciben quimioterapia. **Tabla 42.II**

► RESPUESTA	► RECIST	► OMS
Completa (RC)	Sin enfermedad	Sin enfermedad
Parcial (RP)	≥ 30% respuesta	≥ 50% respuesta
Estabilidad (EE)	Sin RP ni progresión	Sin RP ni progresión
Progresión (EP)	Incremento 20%	Incremento 25%

Tabla 42.II. Criterios de respuesta.

Después de realizada la cirugía, se recomienda realizar un estudio de los factores pronóstico de la pieza quirúrgica. En el caso de la hormonoterapia y de cara a valorar la necesidad de tratamiento adyuvante posterior, se debería aplicar el Post Neoadjuvant Endocrine Prognostic Index (PEPI SCORE)<sup>13</sup>, que incluye la expresión de Ki67% en la pieza quirúrgica, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y los niveles de expresión de receptores de estrógeno, post tratamiento hormonal neoadyuvante. Define diferentes grupos:

1 **Grupo 1 (score 0):** Recidiva 3% con o sin QMT.

2 **Grupo 2 (score 1-3):** Recidiva 5 % con QMT versus 22% sin QMT.

3 **Grupo 3 (score > 4):** Recidiva 17% con QMT versus 35% sin QMT.

En la actualidad, en cáncer de mama avanzado se ha producido un avance en el manejo de las pacientes, con la aprobación de la combinación de tratamiento hormonal con terapia dirigida en primera y segunda línea (inhibidores de ciclina e inhibidores de mTOR)<sup>14,15</sup>.

Con los datos en enfermedad avanzada y con intención de probar la eficacia de la terapia de combinación, se están realizando múltiples ensayos clínicos con terapia endocrina combinada con múltiples tratamientos biológicos (inhibidores de ciclina, PI3K y otros), con resultados prometedores.

Además, en la mayoría de ensayos se están utilizando biopsias seriadas y en algún caso la utilización de plataformas genómicas para establecer mejor la caracterización del subtipo tumoral y determinar la eficacia de forma precoz<sup>16</sup>.

En estos casos y si es posible, se debería ofrecer a las pacientes la posibilidad de participar en ensayos clínicos.

## 2 Quimioterapia Neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) en el tumor luminal está indicada en cáncer de mama localmente avanzado (T3, T4, N2, N3) para reducir la extensión de la cirugía y tratar las micrometástasis de manera inmediata, así como evaluar la respuesta y sensibilidad al tratamiento de forma precoz.

La QTN también es un tratamiento aceptado para los tumores con metástasis ganglionares N1 y de más de 2 cm que son candidatos a mastectomía, con intención de conseguir un tratamiento conservador.

Tanto está indicada en pacientes postmenopausicas como en premenopausicas y se prioriza la indicación de quimioterapia en pacientes con tumores luminal B, aunque en determinados tumores subtipo luminal A, también estaría indicada (tumor inflamatorio, afectación ganglionar avanzada, pacientes jóvenes)<sup>10,11</sup>.

Todos los tratamientos recomendados en el escenario adyuvante también pueden usarse en el escenario preoperatorio y deben administrarse antes de la cirugía, sin interrupciones, con el objetivo de aumentar la tasa de cirugía de conservación mamaria (pCR es poco frecuente en este contexto).

Un régimen secuencial de antraciclinas y taxanos (docetaxel o paclitaxel), se asocia con una mayor probabilidad de pCR y sería el tratamiento recomendado en estas pacientes, durante un periodo de unos 6 meses<sup>11</sup>.

Se está evaluando el papel de las plataformas moleculares en la biopsia con aguja gruesa inicial, como predictores de la respuesta a la QTN, aunque este enfoque actualmente se considera experimental.

## 3. Tratamiento primario para el cáncer de mama HER2 positivo.

El subgrupo de tumores con HER2 amplificado supone aproximadamente el 20% del global de tumores de la mama. La sobreexpresión/amplificación de HER2 es la responsable de la agresividad y el pobre pronóstico de este subtipo, pero la disponibilidad de inhibidores de la cascada de señalización celular de HER2 ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo de estas pacientes, y una mejoría radical en el pronóstico y la tasa de curación de las mismas.

La aprobación de trastuzumab (TTZ) (anticuerpo monoclonal murino humanizado anti-HER2) administrado junto con antraciclinas y taxanos, supuso una revolución en el tratamiento neoadyuvante, pues incrementó de forma muy significativa la pCR hasta niveles nunca alcanzados (> 60%), con impacto en la supervivencia y sin aumentar la toxicidad<sup>17</sup>, y hasta la fecha era el tratamiento estándar en las pacientes con este subtipo tumoral.

La indicación de QTN para los tumores HER2 positivos incluye pacientes con afectación ganglionar o tamaño tumoral >2 cm. Se han publicado dos ensayos clínicos fase II randomizados que han evaluado la adición de pertuzumab al tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo: Estudios Tryphaena<sup>18</sup> y NeoSphere<sup>19</sup>. La adición de pertuzumab en ambos estudios se asoció a tasas de pCR en mama y axila de más del 60%, suponiendo una mejoría respecto al tratamiento con trastuzumab solamente, sin aumentar de forma significativa la toxicidad, incluyendo el riesgo de eventos cardiovasculares.

Estos datos, junto con su eficacia en términos de SG en el contexto metastásico, llevaron a la aprobación acelerada de esta combinación en el escenario neoadyuvante. Asimismo, en el metaanálisis de Cortazar<sup>3</sup> el subgrupo de pacientes HER2 positivo también objetivó impacto en SLE y SG en aquellas pacientes que alcanzaban una pCR. Así pues, se debe considerar el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab junto con quimioterapia (regímenes basados en antraciclina más taxanos o bien sin antraciclina), para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que cumplan los criterios de tratamiento neoadyuvante. **Tabla 42.III** véase pág. 351



▸ Esquemas de quimioterapia	▸ Indicaciones
AC (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) / 21d x 4 ciclos → PTZ +TTZ+ Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> x 12 semanas	Tratamiento estándar.
Docetaxel (75 mg /m <sup>2</sup> ) + carboplatino (AUC6) + PTZ + TTZ	Factores de riesgo cardiovascular, contraindicación de antraciclinas.
Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> x 12 + PTZ + TTZ x 12	Paciente frágil, contraindicación de antraciclinas.

Tabla 42.III. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante + terapia anti HER2.

Finalmente, la adición de lapatinib (Inhibidor oral de la proteína-quinasa anti HER2) al trastuzumab y la quimioterapia no ha mejorado considerablemente las tasas de pCR y el resultado a largo plazo. Hasta la fecha, esta combinación no puede recomendarse para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio inicial.

#### 4. Tratamiento primario para el cáncer de mama Triple Negativo.

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) representa aproximadamente el 15-20% de todos los carcinomas de mama, se caracteriza por presentar un curso clínico agresivo y un peor pronóstico en comparación con los carcinomas de mama luminal y/o HER2 positivos. Un porcentaje de estas pacientes presentan mutación germinal en BRCA, por lo que la mayoría deben ser valoradas en unidades de consejo genético. Las pacientes con TNBC tienen opciones limitadas, la mayoría de las cuales consisten en quimioterapia<sup>20</sup> basada en antraciclinas y taxanos.

Los resultados de ensayos clínicos han demostrado que las pacientes cuyos tumores de mama logran una respuesta patológica completa (pCR) tienen mejor supervivencia. La terapia neoadyuvante en TNBC conduce a tasas de pCR de 30 a 40%<sup>20</sup>, lo que se ha asociado con una mejoría en el pronóstico. Así pues, la indicación de QTN en pacientes con tumores triple negativo, incluye aquellas pacientes con tumores a partir de T2 (> 2 cm), con o sin afectación ganglionar, con intención de control sistémico precoz y dada la elevada probabilidad de pCR.

La adición de sales de platino a la quimioterapia, evaluada en diferentes ensayos clínicos<sup>21</sup> demostraron una mejoría en pCR (37.0% a 52.1%), aunque con un perfil de efectos adversos hematológicos de grado 3 y 4 mayor y sin una mejora estadística de supervivencia libre de progresión o supervivencia global, por lo que actualmente no tiene la aprobación en esta población y únicamente se considerará en pacientes seleccionadas. En las pacientes con mutación BRCA tampoco se demostró mejoría en pCR. También se ha estudiado el papel de nab-paclitaxel en esta población, con la comunicación de los resultados de diferentes estudios clínicos (GeparSepto<sup>22</sup> o ETNA<sup>23</sup>). Se observó una mejor pCR con nab-paclitaxel en comparación con paclitaxel semanal (43% vs 34%). Este efecto se observó en todos los subgrupos, especialmente en pacientes con TNBC.

En el momento actual, en las pacientes con tumores con un fenotipo triple negativo se debería considerar: Evaluar el estado de mutación BRCA durante el tratamiento neoadyuvante de cara a una posible modificación del enfoque quirúrgico.

Valorar inclusión en ensayos clínicos.

Individualizar cada caso y valorar la posibilidad de tratamiento con nab-paclitaxel o bien la adición de sales de platino, aunque es un punto muy debatido.

La mayoría de ensayos clínicos en las pacientes con tumores triple negativo se basan en combinación de quimioterapia e inmunoterapia<sup>17</sup>.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El manejo del cáncer de mama primario es fundamentalmente multidisciplinar, mediante la combinación de tratamientos locales así como tratamientos sistémicos. Es fundamental la evaluación en un comité multidisciplinar de cara a un correcto estadiaje y un diseño conjunto de la mejor estrategia terapéutica.
- Históricamente, el tratamiento sistémico primario (TSP) se indicaba en pacientes con tumores extensos inoperables, pero este paradigma ha cambiado y actualmente la indicación de TSP se realiza a las pacientes con tumores a partir de 2 cm, con o sin afectación ganglionar.
- Desde la definición del fenotipo de los diferentes subtipos tumorales y con un mejor conocimiento del comportamiento biológico del cáncer de mama, es imprescindible conocer los factores predictores de respuesta al tratamiento, que en caso de los tumores luminales, ayudaran a definir cuál es el mejor tratamiento para estas pacientes. La hormonoterapia neoadyuvante se ha convertido en el pilar principal en este subgrupo de pacientes.
- En las pacientes con tumores HER2 positivo, el pilar fundamental del tratamiento continua siendo la quimioterapia junto con terapia anti HER2, aunque actualmente se puede indicar la adición de pertuzumab al tratamiento, debido al beneficio demostrado tanto a nivel de pCR como el impacto en el pronóstico a largo plazo.
- En las pacientes con tumores triple negativo, el tratamiento sistémico primario es fundamental, debido a la elevada tasa de pCR y la quimioterapia continua siendo estándar. Es importante que estas pacientes sean evaluadas de forma individualizada de cara a optimizar el tratamiento y si es posible participar en ensayos clínicos que puedan mejorar el pronóstico.

## ☞ Bibliografía:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- [2] Cruickshank S, Barber M. Breast cancer follow-up after a primary diagnosis: A confused picture. *Breast.* 2019;46:97-100.
- [3] Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
- [4] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94.
- [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] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
- [7] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v8-30.
- [8] Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26(2):259-71.
- [9] Stotter A, Reed MW, Gray LJ et al. Comprehensive geriatric assessment and predicted 3-year survival in treatment planning for frail patients with early breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(5):525-33.
- [10] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018;16(3):310-20.
- [11] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
- [12] Alba E, Calvo L, Albanell J et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012;23(12):3069-74.
- [13] Ellis MJ, Tao Y, Luo J et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.
- [14] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-36.
- [15] Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-9.
- [16] <https://clinicaltrials.gov/>
- [17] 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.
- [18] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
- [19] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
- [20] Moore-Smith L, Forero-Torres A, Stringer-Reasor E et al. Future developments in neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):773-85.
- [21] Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
- [22] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):345-56.
- [23] Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing neoadjuvant nab-paclitaxel vs paclitaxel both followed by anthracycline regimens in women with ERBB2/HER2-negative breast cancer-the evaluating treatment with neoadjuvant abraxane (ETNA) trial: A randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):302-8.

## ► Capítulo 43

# Tratamiento quirúrgico tras neoadyuvancia.

Antonio Piñero Madrona, José Manuel De León Carrillo.

### 1. Introducción: Ventajas, inconvenientes, indicaciones y pautas.

Inicialmente, la administración de quimioterapia neoadyuvante, primaria o de inducción, fue una modalidad terapéutica paliativa para aquellos casos de cáncer de mama en los que no era posible realizar un tratamiento quirúrgico inicial. Con posterioridad se comprobó cómo la secuencia entre administrar la quimioterapia antes o después del tratamiento quirúrgico, no conllevaba diferencias significativas en el pronóstico<sup>1</sup>. Además, se describieron **ventajas** añadidas al utilizar el tratamiento sistémico antes que el quirúrgico, fundamentalmente:

- El tratamiento precoz de potenciales focos micro-metastásicos presentes en esos estadios.
- El conocimiento de la respuesta de la enfermedad al régimen quimioterápico utilizado.
- La posibilidad de poder realizar cirugía conservadora en los casos en los que inicialmente ésta no era posible.
- El conocimiento que la respuesta patológica aporta como marcador pronóstico subrogado.
- La posibilidad de una evaluación más rápida y eficiente de la efectividad de nuevos agentes de terapia sistémica (quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica), ya que con los ensayos clínicos en adyuvancia se precisa mayor cantidad de sujetos y un seguimiento más largo.

No obstante, debe considerarse que también puede presentar algún **inconveniente**, entre los que destaca la posibilidad de progresión durante el tratamiento, que se ha descrito entre un 3 y un 7%<sup>2,3</sup>, o 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.

Aunque el término clásico es el de quimioterapia neoadyuvante, en la actualidad, la incorporación tanto de hormonoterapia como de tratamientos biológicos dirigidos a dianas moleculares específicas, hace recomendable el uso del término **terapia sistémica primaria** (TSP) para hacer referencia a este tipo de tratamiento.

En cuanto a su **indicación actual**, aunque la TSP continúa siendo la modalidad estándar para casos de carcinoma inflamatorio y localmente avanzado de mama (IIIA y IIIB de la TNM), su uso es cada vez más frecuente en estadios clínico-patológicos tempranos, como tumores mayores de 2 cm con desproporción entre los volúmenes tumoral y mamario, en los que no fuese factible un tratamiento quirúrgico conservador de inicio, o este conllevara un resultado cosmético insatisfactorio. Incluso, se ha llegado a recomendar que, cualquier caso que sea susceptible de quimioterapia postoperatoria, sería candidato a su administración como TSP independientemente del tamaño tumoral. En este ámbito de la indicación de la TSP, han pasado a ser relevantes determinadas características biológicas del tumor, que constituyen parámetros predictivos de respuesta al tratamiento sistémico independientemente de su estadio clínico-radiológico. Esto ocurre con el grado de diferenciación, el índice de proliferación y, especialmente, con el inmunofenotipo tumoral: Así, los tumores de alto grado con Ki67 elevado son más sensibles a la quimioterapia, el fenotipo luminal es menos quimio-sensible que el triple negativo, que presenta mejor respuesta, y la sobreexpresión de determinadas moléculas, como HER2, permiten combinar terapias dirigidas que son más efectivas<sup>4</sup>.

Como contraindicaciones formales, sobre todo cuando se busca una reducción del tamaño tumoral para lograr una cirugía conservadora posterior, deben considerarse los casos de cáncer con amplio componente intraductal, generalmente asociado a microcalcificaciones extensas o tumores multicéntricos.

Como contraindicación relativa debe tenerse en cuenta que el carcinoma lobulillar infiltrante suele presentar una tasa de respuesta significativamente menor a la quimioterapia neoadyuvante<sup>5</sup>.

Aunque no existe consenso sobre la secuencia en su aplicación, los **regímenes** que incluyen taxanos y antraciclinas son los más útiles<sup>6</sup> y, como se ha mencionado anteriormente, en los tumores que sobreexpresan HER2 se debe añadir la doble inhibición con trastuzumab-pertuzumab<sup>7</sup>.

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 (postmenopáusicas, 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. Los resultados son más satisfactorios utilizando inhibidores de la aromatasas –anastrozol, letrozol o exemestano– en comparación con tamoxifeno, y queda por definir la utilidad de su combinación con otros tratamientos más recientes como los inhibidores de ciclinas<sup>8</sup>.

## **2. TSP y cirugía: Valoración de la respuesta tumoral al tratamiento.**

Para valorar la respuesta a la TSP y tratar de conocer mejor algunas de las variables que serán necesarias para la planificación quirúrgica, es necesario utilizar determinadas pruebas complementarias de imagen. Tanto la valoración clínica como la mamografía y la ecografía presentan demasiadas limitaciones para ser útiles a este respecto. La resonancia magnética (RM) 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. Aunque se han propuesto, y se utilizan, varias ediciones de los criterios RECIST para conocer el grado de respuesta a la TSP<sup>9</sup>, existe aún controversia sobre los criterios precisos para distinguir los casos respondedores de los no respondedores, qué parámetros de la RM son más útiles para ello, o en qué ciclo de la TSP realizar la exploración para valorarla. De esta forma, sería conveniente disponer de una RM basal pretratamiento y otra tras el mismo, incluso algunos autores recomiendan un estudio intermedio<sup>10</sup>.

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 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. Se debe realizar la localización de la lesión mediante marcajes radiológicos previa al tratamiento (clips). Algunos autores proponen el uso de semillas radioactivas que permitirían una localización radioguiada posterior de lesiones no palpables siguiendo una metodología similar al ROLL<sup>11</sup>.

Otra técnica morfológico-funcional propuesta para valorar la respuesta a la TSP es la PET-TC con 18-FDG. La variación en el SUV, incluso tras el primer ciclo, sería un parámetro predictivo de la respuesta final y permite distinguir entre tejido cicatricial, radionecrosis y tumor residual<sup>12</sup>.

De todas formas debe remarcar que una respuesta clínico-radiológica completa, a veces puede enmascarar una enfermedad residual microscópica, por lo que actualmente este tipo de respuesta 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. No obstante, las tasas de efectividad de la TSP y las tasas de respuesta completa patológica que se logran, sobre todo en determinados tipos tumorales, hace que se comience a valorar la posibilidad de evitar el tratamiento quirúrgico posterior y en este sentido se han diseñado estudios, actualmente en curso, para identificar los casos que podrían beneficiarse de esta actitud<sup>13</sup>.

### 3. TSP y cirugía: 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. 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<sup>14</sup>.

No existen unos criterios establecidos para excluir los casos susceptibles de cirugía conservadora, y se han comunicado una serie de factores relacionados con la recurrencia precoz en estos casos, como son: una afectación ganglionar inicial, la invasión linfocascular, la enfermedad residual multifocal o extensa y, por supuesto, la afectación de márgenes tras la cirugía<sup>15</sup>. Deben señalarse como contraindicaciones para poder indicar una cirugía conservadora tras TSP: una tumoración residual mayor a 5 cm de diámetro, la afectación directa de la piel o el edema cutáneo, la afectación parietal torácica, la evidencia de microcalcificaciones extensas, el carcinoma inflamatorio, la enfermedad multicéntrica y la contraindicación o imposibilidad de administrar radioterapia adyuvante<sup>15</sup>.

En este contexto, 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. En la actualidad existe controversia sobre si debe utilizarse el criterio de “no ink” (margen libre sin tinta en su estudio histopatológico) en el contexto de la cirugía post-neoadyuvancia, aunque alguna serie sugiere que podría aceptarse en determinados grupos de pacientes<sup>16</sup>, y en la edición del Consenso de St. Gallen de 2017, se aceptó mayoritariamente considerar el criterio “no ink” en el margen como útil en este escenario<sup>17</sup>.

Tras una adecuada respuesta, y ante la necesidad de mastectomía por cualquiera de las circunstancias mencionadas, puede considerarse la reconstrucción, inmediata o diferida, a excepción del carcinoma inflamatorio. Esta se realizará siempre tras una adecuada y exhaustiva información a la paciente de la técnica y sus posibles consecuencias. 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 inmediata 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 y, en todo caso, la necesidad de radioterapia tampoco sería una contraindicación absoluta.

### 4. TSP y estadificación: Valoración de la respuesta ganglionar y sus implicaciones.

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 33-50%<sup>18,19</sup>, que incluso aumentan cuando se asocian tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas. Por otro lado, la respuesta ganglionar a la TSP se considera una variable con valor pronóstico independiente a la respuesta tumoral, de la que puede llegar a diferir hasta en un 40%, lo que se explicaría por la heterogeneidad celular con diferentes sensibilidades a los tratamientos sistémicos<sup>20</sup>. Lo anterior conlleva que, ante estas discordancias, sea esencial una exhaustiva caracterización de la enfermedad residual que permita individualizar una eventual terapia sistémica posterior.

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%. 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.

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 era el uso de TSP.

La BSGC estaría contraindicada tras TSP por carcinoma inflamatorio, y existen ventajas e inconvenientes relacionadas tanto con el momento en el que se realiza la BSGC como de la afectación ganglionar previa a la TSP. Una reciente puesta al día y revisión de la BSGC en el contexto de la TSP, llevada a cabo por la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular<sup>21</sup>, concluye con una serie de aspectos prácticos para su aplicación: En los casos cNO de inicio puede realizarse tanto antes como después de la TSP; en los casos cN+ de inicio, dadas las altas tasas de respuesta y la posibilidad de conversión a pNO, se puede realizar después de la TSP, contemplando una serie de requisitos para evitar los resultados falsos negativos. Entre estos requisitos destacan:

- Una adecuada selección de los casos, con una estadificación inicial no mayor a cT1-3 cN1, es decir, con menos de 3 ganglios sospechosos o confirmados de estar afectados inicialmente.
- Un marcaje con clip(s) de referencia del/los ganglio(s) positivo(s) – no más de dos - en el momento de la biopsia, ya que puede existir discrepancia entre estos y los ganglios centinelas. En este sentido se ha propuesto el uso tanto de semillas radiactivas como marcadores ferromagnéticos para facilitar su identificación.
- Una valoración mediante técnicas de imagen posterior a la TSP, con ecografía o con RM<sup>22</sup>, confirmando una estadificación ycNO-1.
- La realización de la técnica de la BSGC con doble trazador (isótopo y colorante).
- Con la biopsia de, al menos, dos ganglios centinelas y, siempre, los marcados en el momento de la biopsia.
- Y descartando cualquier tipo de afectación residual (ni siquiera células tumorales aisladas).

Ante el cumplimiento de todas estas premisas, la estadificación post TSP sería considerada ypNO y podría evitarse la linfadenectomía, en espera de los resultados de los estudios en curso.

De todas formas, en el momento actual, y al igual que ocurrió en el contexto de la adyuvancia, están en marcha estudios para confirmar la utilidad de la linfadenectomía y la radioterapia, en casos de baja carga tumoral en los ganglios centinelas post TSP, en el escenario de la terapia neoadyuvante para casos con afectación ganglionar de inicio (Alliance A011202, NSABP-B51, OPTIMAL II).

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El tratamiento sistémico primario ha supuesto un aumento en las posibilidades de realizar un tratamiento quirúrgico conservador en el cáncer de mama en estadios no precoces.
- La planificación del tratamiento quirúrgico del tumor primario tras neoadyuvancia debe realizarse teniendo en cuenta tanto las características biológicas del tumor primario, su perfil histológico e inmunofenotípico, el tamaño tumoral y su forma de respuesta, así como la afectación ganglionar de inicio ya que, en su conjunto, estas variables condicionan el grado de respuesta y, en definitiva, la posibilidad de realizar una cirugía conservadora en mama y axila.
- Un aspecto básico para la definición del tratamiento quirúrgico del tumor primario post-neoadyuvancia es la valoración de la respuesta y, actualmente, el método más efectivo a este respecto es la RM.
- La estadificación ganglionar postneoadyuvancia permitiría evitar la linfadenectomía axilar en un número significativo de casos de entre los que se objetiva una respuesta clínico-radiológica ganglionar, disminuyendo la morbilidad asociada a dicho procedimiento.
- La estadificación ganglionar postneoadyuvancia mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela precisa de unos requisitos diagnósticos y técnicos mínimos, para asegurar una alta tasa de detección y una adecuada precisión diagnóstica, reduciendo fundamentalmente la tasa de falsos negativos.
- Como aspectos futuros en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama postneoadyuvancia, destacan los estudios dirigidos a definir métodos diagnósticos que posibiliten confirmar una respuesta patológica completa que, a su vez, permitan disminuir dicho tratamiento, e incluso evitarlo.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188-94.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Haque W, Verma V, Hatch S, et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(3):559-67.
- [5] Cristofanelli 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.
- [6] Bines J, Earl H, Buzaid AC, et al. Anthracyclines and taxanes in the neoadjuvant treatment: does the sequence matter? *Ann Oncol* 2014;25(6):1079-85.
- [7] Nakashoji A, Hayashida T, Yokoe T et al. The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;62:9-17.
- [8] Ellis MJ. Lessons in precision oncology from neoadjuvant endocrine therapy trials in ER+ breast cancer. *The Breast* 2017;34 Suppl 1:S104-S107.
- [9] Jeh SK, Kim SH, Kang BJ. Comparison of the diagnostic performance of response evaluation criteria in solid tumor 1.0 with response evaluation of criteria in solid tumor 1.1 on MRI in advanced breast cancer response evaluation to neoadjuvant chemotherapy. *Korean J Radiol* 2013;14(1):13-20.
- [10] Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010;256(2):348-64.
- [11] Donker M, Drukker CA, Valdés-Olmos RA, et al. Guiding breast-conserving surgery in patients after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: a comparison of radioactive seed localization with the ROLL technique. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2569-75.
- [12] 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.
- [13] Ranch GM, Kuerer HM, Adrada B et al. Biopsy feasibility trial for breast cancer pathologic complete response detection after neoadjuvant chemotherapy: imaging assessment and correlation endpoints. *Ann Surg Oncol* 2018;25(7):1953-60.
- [14] 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.
- [15] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103(4):689-95.
- [16] Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in breast conserving surgery after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2018;25(12):3541-7.
- [17] Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St.Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the Consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. *Breast Care* 2017;12(2):102-7.
- [18] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164-72.
- [19] Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-S-Aguirre AC, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initial diagnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32(4):240-5.
- [20] Fleming CA, McCarthy K, Ryan C, McCarthy A, et al. Evaluation of discordance in primary tumor and lymph node response after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18(2):e255-e261.
- [21] Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P et al. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018;37(1):63-70.
- [22] Qu LT, Peters S, Cobb AN, et al. Considerations for sentinel lymph node biopsy in breast cancer with biopsy proven axillary disease prior to neoadjuvant treatment. *Am J Surg* 2018;215(3):530-3.

## ► Capítulo 44

# Tratamiento hormonal adyuvante en cáncer de mama. Pacientes pre o perimenopáusicas.

Santiago Escrivá de Romaní Muñoz, Esther Zamora Adelantado, Meritxell Bellet Ezquerra.

### 1. Tamoxifeno.

A diferencia de las pacientes postmenopáusicas, el tamoxifeno durante 5 años, ha continuado siendo hasta hoy el pilar indiscutible del tratamiento hormonal adyuvante (THA) en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama (CM) y positividad de receptores hormonales (RH+). El metaanálisis de Oxford de 2005<sup>1</sup> le confirió una reducción del 30% y 24% en los riesgos de recurrencia y muerte, respectivamente, para este subgrupo, beneficio que era independiente de la administración o no de quimioterapia (QT). La última edición de dicho metaanálisis<sup>2</sup> ha confirmado unos beneficios absolutos a 15 años en mortalidad por CM en las pacientes menores de 45 años y RH+ que recibieron 5 años de tamoxifeno respecto a las que no lo hicieron. Además el tratamiento con tamoxifeno se asoció a una menor toxicidad (cáncer endometrial y trombosis) en la población menor de 55 años.

Aunque la duración del tratamiento con tamoxifeno ha sido clásicamente 5 años, los estudios ATLAS<sup>3</sup> (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter) y aT-Tom (Adjuvant Tamoxifen To Offer More)<sup>4</sup> han demostrado un beneficio añadido en recurrencia (SLE) y supervivencia global (SG) con la continuación del tratamiento más allá de este período (hasta 10 años). El beneficio en SLE asociado al tratamiento de continuación se observó a partir del 7º año, mientras que el beneficio en SG se hizo evidente a partir de los 15 años. La **Tabla 44.1** resume los datos de eficacia y de toxicidad comunicados en ATLAS, aT-Tom y en un metaanálisis reciente<sup>5</sup> que reúne éstos y otros ensayos clínicos fase III de adyuvancia extendida con tamoxifeno. Puesto que los inhibidores de la aromatasa (IA) no son efectivos en las mujeres premenopáusicas (ver más adelante), la adyuvancia extendida con tamoxifeno se indica mayoritariamente a la población premenopáusica.

Debe mencionarse que sólo 3 de los estudios del metaanálisis mencionado<sup>5</sup> describieron el estado menopáusico de las pacientes incluidas, y en éstos sólo 13% de las mujeres fueron premenopáusicas a la randomización, con lo cual la evidencia existente en esta población es menor. Sin embargo, este mismo metaanálisis no reveló diferencias en cuanto a eficacia de tamoxifeno extendido en función del estado menopáusico.

Así pues, con los datos mencionados, se considera hoy en día que la prolongación del tratamiento con tamoxifeno hasta 10 años debe valorarse particularmente en la paciente con larga expectativa vital y, sobre todo, de alto riesgo (con ganglios positivos), que persiste premenopáusica tras este período<sup>6</sup>. Siempre deberá sopesarse asimismo:

- 1/ La toxicidad atribuible a tamoxifeno en los primeros 5 años.
- 2/ El deseo gestacional de la paciente, en cuyo caso obligadamente habrá de interrumpirse el tratamiento.

Una cuestión planteada en los últimos años es la existencia de entre un 0.7% y 7% de metabolizadoras lentas del CYP2D6 (citocromo hepático que cataliza la conversión de tamoxifeno, una prodroga, a 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<sup>7</sup>. Aunque actualmente existen tests disponibles para determinar 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, pero sí se haga hincapié en evitar las interacciones farmacológicas anteriormente descritas.



Estudio	Población/ Seguimiento	Datos de recurrencia	Datos de mortalidad	Comentarios
ATLAS <sup>3</sup>	RE+ N= 6846  RE- N= 1248  RE? N= 4800	Incidencia acumulada en población RE+: RR 5-9 años: 0.90 (0.79-1.02) RR ≥ 10 años: 0.75 (0.62-0.90) Log Rank (todo el período): p=0.002	Incidencia acumulada en población RE+: RR 5-9 años: 0.97 (0.79-1.18) RR ≥ 10 años: 0.71 (0.58-0.88) Log Rank (todo el período): p=0.002	No eficacia en RE-  Datos intermedios en RE-
	Seguimiento (M): 10 años	Riesgo acumulado de recurrencia en 5-14 años: 10 vs 5 años de T: 21.4 % vs 25.2%	Riesgo acumulado de muerte en 5-14 años: 10 vs 5 años de T: 12.2 % vs 15%	Incremento incidencia cáncer endometrio (de 1.6% a 3.1%)  y de mortalidad por cáncer de endometrio (de 0.2% a 0.4%) con T >5 años  Cumplimiento de tratamiento en brazo >5 años: 84% al 7º año, 60% a los 10 años
aTTom <sup>4</sup>	RE+ (n= 2,755) o ER desconocido (n= 4,198)	RR recurrencia global 0.86 [0.77–0.96], p = 0.006).  RR recurrencia en función del período analizado Años 5–6: RR = 1.11  (0.89–1.37);	RR global de muerte por CM 0.91 (0.80–1.04), p = 0.2  Beneficio en mortalidad por CM sólo observado a los 10–14 años des del inicio del tratamiento RR = 0.78 (0.64–0.95)	Incremento incidencia cáncer endometrio (102 vs. 47, p <0.0001),  Pero no aumento de mortalidad por cáncer de endometrio 10 vs. 5 años de tamoxifeno: 31 vs. 23, p = 0.27)
	Seguimiento (M): 9 años**	Años 7–9: RR = 0.85 (0.71–1.02); Años 10–14: RR = 0.72 (0.59–0.87); Años 15+: RR = 0.83 (0.56–1.24)	RR muerte por cualquier causa RR = 0.95 (0.87–1.04) p = 0.2	
Meta-análisis* <sup>5</sup>	N =21554  Seguimiento (M): 10 años	OR recurrencia (global): 0.89 (0.76-1.05), P=0.17  Durante tto. extendido con T: OR 1.01 (0.79-1.29)  Una vez completado tto. extendido con T: OR 0.80 (0.73-0.88)  En N+: OR 0.76, (0.63–0.92) Diferencia absoluta a 10 años:4.1%  En N-: OR 0.93, 0.76–1.14), Diferencia absoluta a 10 años:2.1%  OR recurrencia a distancia: 0.96 (0.66-1.38), P=0.81	OR muerte por cualquier causa (no selección por RE): 0.99 (0.84-1.16), p=0.82  OR muerte por cualquier causa en ER+ : 1.11 (0.79-1.55), p=0.55	Incremento incidencia cáncer endometrio OR 2.06 (1.65-2.58)  No aumento incidencia de otros cánceres  No descenso de la mortalidad cardiovascular con tamoxifeno >5 años  Datos sobre TVP/TEP no analizados (sólo reportados en 2 estudios)

M: mediana; RE+/-/?; Receptor estrógeno positivo/negativo/desconocido; RR: Razón de riesgo; OR: Odds ratio, C95% expresados entre paréntesis; N +: Ganglios positivos; N -: Ganglios negativos; T: Tamoxifeno; TVP: tromboembolismo venoso profundo; TEP: tromboembolismo pulmonar.

\*Incluye, aparte de estudios ATLAS y aTTom, estudios NSABP B14, Scottish Trial, ECOG 4181 y E5181.

\*\* Seguimiento estimado en base al tiempo transcurrido entre comunicaciones de resultados.

Tabla 44.I. Principales estudios randomizados de 5 vs 10 años de tamoxifeno y metaanálisis.

## 2. Supresión de la función ovárica y amenorrea quimioinducida en pacientes premenopáusicas: Evidencia previa a 2014 y resultados estudio SOFT.

La supresión de la función ovárica (SO) puede obtenerse mediante maniobras ablativas definitivas (ooforectomía, irradiación ovárica) o reversibles (análogos LHRH). Su indicación como THA, después de más de 50 años de investigación, ha sido controvertida debido a limitaciones importantes en los estudios publicados hasta fechas muy recientes (2014), con limitaciones tales como falta de selección de la población por positividad hormonal, efecto propiamente castrante de la QT en muchos casos, que infravalora una maniobra supresiva adicional, y la falta de un brazo control estándar con tamoxifeno. Hasta 2014, los datos más relevantes sobre ablación/supresión ovárica (AO/SO) adyuvante proceden de estudios individuales, del metaanálisis publicado en 2005<sup>1</sup> y del metaanálisis del 2007 de ensayos con agonistas LHRH en pacientes RH+<sup>8</sup>. En base a dicha evidencia, se podía afirmar lo siguiente:

La AO como monoterapia se ha asociado a una reducción significativa del 30% en los riesgos anual de recurrencia y de muerte en ausencia de QT<sup>1</sup>. Por otro lado, la SO con agonistas LHRH en monoterapia se ha relacionado con una reducción del riesgo anual de recurrencia y muerte del 28% y 18%, respectivamente, sin significación estadística en este caso, probablemente por el número limitado de pacientes analizados y el menor seguimiento<sup>8</sup>.

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 la asociación de AO/SO y tamoxifeno es o bien equivalente o bien superior a una QT con CMF o FAC/FEC.

En cuanto al papel de la adición de AO/SO a QT en ausencia, y sobre todo, en presencia de tamoxifeno, los datos más relevantes publicados hasta 2014 procedían de seis estudios<sup>9-14</sup> y del metaanálisis de agonistas LHRH.

En el metaanálisis (2.741 pacientes)<sup>8</sup> 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.

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 metaanálisis, sólo se utilizó tamoxifeno en 4 de ellos (ZIPP trial<sup>13</sup>). A estos datos se añadían los procedentes del estudio ABC<sup>14</sup>, en el que 2.144 pacientes tratadas con tamoxifeno adyuvante fueron randomizadas a recibir o no AO/SO. El análisis por subgrupos también demostró beneficio estadísticamente significativo sólo en el subgrupo de pacientes menores de 40 años que no habían recibido QT.

Tanto el estudio ZIPP como el ABC mostraron limitaciones metodológicas (tasa baja de pacientes RH+ y asignación electiva de QT, e incluso de tamoxifeno). Dichos sesgos y, sobre todo, la falta de un estudio individual adecuadamente dimensionado que estudiara 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 importante teniendo en cuenta los estándares de tratamiento actuales, no estuviera definitivamente resuelta, aunque parecía razonable considerar la adición de AO/SO en pacientes menores de 40 años y/o sin amenorrea quimioinducida. Afortunadamente esta pregunta ha sido abordada en el estudio SOFT, publicado en 2014<sup>15</sup> y actualizado en 2018<sup>16</sup>, en el que más de 3.000 mujeres con tumores RE+ y niveles de estradiol post QT (si la han recibido) en el rango de la premenopausia fueron randomizadas a recibir tamoxifeno (brazo A), o AO/SO + tamoxifeno (brazo B), o AO/SO con exemestano (brazo C), siempre durante 5 años **Fig. 44.1** véase pág. 361. El objetivo primario fue la comparación de SLE entre los brazos A y B, mientras que la SLE entre los brazos C y A, así como el Intervalo Libre de Recurrencia Invasiva (ILRI), la Supervivencia Libre de Enfermedad a Distancia (SLED) y la SG fueron objetivos secundarios. Con 8 años de mediana de seguimiento, la adición de AO/SO a tamoxifeno se asoció a un beneficio significativo tanto en SLR como en SG.

Aunque el beneficio relativo de la adición de AO/SO es similar independientemente de haber recibido previamente QT adyuvante, el beneficio absoluto fue mayor para pacientes que permanecían premenopáusicas tras recibir QT. Estas pacientes tenían características de mayor riesgo clínico, incluyendo una edad más joven con una mediana de 40 años. Las pacientes más jóvenes (<35 años, 94% de ellas con QT previa) se beneficiaban particularmente de la adición de AO/SO a tamoxifeno y además, obtenían una ganancia adicional si éste se substituía por exemestano. En el análisis de subgrupos la única heterogeneidad importante del efecto del tratamiento fue en relación al estatus de HER2, sugiriendo un mayor beneficio de la adición de AO/SO a tamoxifeno para pacientes HER2 positivas en comparación a las HER2 negativas. Resultados detallados del estudio SOFT se presentan en la **Tabla 44.11** véase pág. 362. En cuanto a calidad de vida, se reportó una mayor carga de efectos adversos, sobre todo síntomas menopáusicos y de la esfera sexual, con la adición de SO, particularmente durante los 2 primeros años, pero con una calidad de vida global similar<sup>17</sup>.

El estudio ASTRRA<sup>18</sup> también exploró el papel de la SO añadida al tamoxifeno en pacientes premenopáusicas que habían completado QT adyuvante. La función ovárica era evaluada cada 6 meses durante dos años basándose en niveles de FSH y en la historia menstrual. Si la paciente se confirmaba premenopáusica en una visita, entonces era randomizada a añadir 2 años de goserelina mensual a los 5 años de tamoxifeno o continuar con tamoxifeno únicamente. Las pacientes tratadas con SO presentaron un beneficio significativo en SLE y SG, evidenciando:

- 1 Que puede existir recuperación de la función ovárica hasta dos años después de finalizar la QT adyuvante.
- 2 Que la adición de SFO durante sólo 2 años ya puede traducirse en una mejoría pronóstica en pacientes con suficiente riesgo como para recibir QT adyuvante.

**TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial):**

Mujeres premenopáusicas con CM precoz endocrino-sensible que deben iniciar supresión de la función ovárica (SO) desde el inicio del tratamiento adyuvante, con la quimioterapia (QT) si se prevé realizarla. Inicio de la supresión función ovárica con triptorelina durante 6 meses. Después posible cambio a ooforectomía o irradiación ovárica. Exemestano /tamoxifeno iniciados tras completar la QT. Reclutamiento final: 2672



**SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial):**

Mujeres premenopáusicas con CM precoz endocrino-sensible que continúan premenopáusicas después de QT o únicamente cirugía. Tamoxifeno iniciado con triptorelina y exemestano tras 6-9 semanas de inicio de triptorelina. Reclutamiento final: 3066. En un 81% de casos la SO se indujo con triptorelina durante los 5 años de tratamiento.

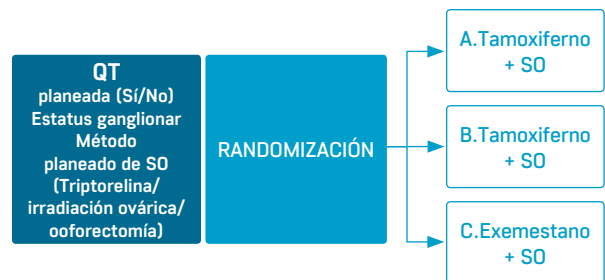


Figura 44.1. Diseño de los estudios TEXT y SOFT.

Estudio	N	Características población	SLE	SLRD	SG
<b>SOFT<sup>15,16</sup></b>					
<b>Grupo Global</b>	Brazos A y B: 2033	Brazos A y B: 43 años (M) N+:35% T>2cm: 32% G1:27% G3: 22% HER2+:12% Tiempo desde IQ: 3.2 meses	Brazo B vs A (obj. 1 <sup>ario</sup> ): 83.2% vs 78.9% HR 0.76 (IC 95% 0.62-0.93)	Brazo B vs A (obj. 2 <sup>ario</sup> ): 89.4 % vs 88.4% HR 0.86 (0.66-1.13)	Brazo B vs A (obj. 2 <sup>ario</sup> ): 93.3% vs 91.5% HR 0.67 (0.48-0.92)
			Brazo C vs A (obj. 2 <sup>ario</sup> ): 85.9% vs 78.9 % HR 0.65 (IC 95% 0.53-0.81)	Brazo C vs A (obj. 2 <sup>ario</sup> ): 91.2 % vs 88.4 % HR 0.73 (IC 95% 0.55-0.96)	Brazo C vs A (obj. 2 <sup>ario</sup> ): 92.1% vs 91.5 % HR 0.85 (IC 95% 0.62-1.15)
<b>Sin QT (47%)</b>	949	46 años (M) N+:9% T>2cm: 14% G1:41% G3: 7% HER2+:4% Tiempo desde IQ: 1.8 meses	Brazo B vs A: 90.6% vs 87.4% HR 0.76 (IC 95% 0.52-1.12)	Brazo B vs A (obj 2 <sup>ario</sup> ): 98.7% vs 98.6% HR 0.95 (IC 95% 0.54-1.69)	Brazo B vs A (obj 2 <sup>ario</sup> ): 98.7% vs 98.6% HR 0.95 (IC 95% 0.54-1.69)
			Brazo C vs A: 92.5% vs 87.4 % HR 0.58 (IC 95% 0.38-0.88)	Brazo C vs A (obj 2 <sup>ario</sup> ): 99.3% vs 98.6% HR 0.59 (IC 95% 0.31-1.14)	Brazo C vs A (obj 2 <sup>ario</sup> ): 99.3% vs 98.6% HR 0.59 (IC 95% 0.31-1.14)
<b>Previa QT (53%)</b>	1084	40 años (M) N+:57% T>2cm: 47% G1:14% G3: 35% HER2+:18% Tiempo desde IQ: 8.0 meses	Brazo B vs A: 76.7% vs 71.4% HR 0.76 (IC 95% 0.62-0.97)	Brazo B vs A: 82.1% vs 80% HR 0.84 (IC 95% 0.64-1.12)	Brazo B vs A: 89.4% vs 85.1% HR 0.59 (IC 95% 0.42-0.84)
			Brazo C vs A: 80.4% vs 71.4 % HR 0.68 (IC 95% 0.53-0.88)	Brazo C vs A: 84.5% vs 80 % HR 0.74 (IC 95% 0.56-0.99)	Brazo C vs A: 87.2% vs 85.1% HR 0.79 (IC 95% 0.57-1.09)
<b>HER2+ (22.9%)</b>	366	QT previa: 86%	Brazo B vs A: 85.4% vs 68.3% HR 0.41 (IC 95% 0.22-0.75)		
			Brazo C vs A: 75.2% vs 68.3 % HR 0.74 (IC 95% 0.45-1.22)		
<b>&lt;35 años (11.5%)</b>	350	QT previa: 94%	Brazo B vs A: 73% vs 64.3% HR 0.66 (IC 95% 0.41-1.07)	Brazo B vs A: 77.5% vs 73.8%	
			Brazo C vs A: 77.4% vs 64.3 % HR 0.52 (IC 95% 0.31-0.87)	Brazo C vs A: 82.4% vs 73.8 %	
<b>SOFT-TEXT (análisis combinado-HER2-)<sup>16,21</sup></b>					
<b>Global</b>	4690	< 40 años: 27% N+:42% T>2cm: 36% HER2+:12% Tiempo desde IQ: 1.6 meses	Brazo Exe vs Tam: 86.8% vs 82.2% HR 0.77 (IC 0.67-0.90) P=0.001	Brazo Exe vs Tam: 93%vs 89.6% HR 0.69 (IC 0.56-0.85)	Brazo Exe vs Tam: 94.1% vs 93.4% HR 0.86 (IC 0.68-1.10)
<b>SOFT Sin QT</b>	943	<40 años: 9% N+:8% T>2cm: 15% HER2+:3% Tiempo desde IQ: 1.8 meses	Brazo Exe vs Tam: 92.7% vs 91.3% HR 0.79 (IC 0.5-1.24)	Brazo Exe vs Tam: 99.3% vs 98.3% HR 0.56 (IC 0.19-1.69)	Brazo Exe vs Tam: 97.7% vs 98.7% HR 1.32 (IC 0.49-3.53)
<b>SOFT QT Previa</b>	1087	<40 años: 49% N+:57% T>2cm: 47% HER2+:18% Tiempo desde IQ: 8 meses	Brazo Exe vs Tam: 83.1% vs 73.9% HR 0.70 (IC 0.52-0.95)	Brazo Exe vs Tam: 86.8 %vs 79.8% HR 0.68 (IC 0.48-0.95)	Brazo Exe vs Tam: 88.7% vs 87.7% HR 1.02 (IC 0.67-1.55)
<b>TEXT Sin QT</b>	1053	<40 años: 16% N+:21% T>2cm: 19% HER2+:5% Tiempo desde IQ: 1.5 meses	Brazo Exe vs Tam: 93.2% vs 89.1% HR 0.68 (IC 0.46-1.02)	Brazo Exe vs Tam: 97.2% vs 96.5% HR 0.81 (IC 0.42-1.56)	Brazo Exe vs Tam: 98.5% vs 98% HR 0.80 (IC 0.36-1.76)
<b>TEXT Con QT</b>	1607	<40 años: 30% N+:66% T>2cm: 53% HER2+:17% Tiempo desde IQ: 1.2 m.	Brazo Exe vs Tam: 84.6% vs 77.7% HR 0.69 (IC 0.53-0.88)	Brazo Exe vs Tam: 89.6% vs 84.6% HR 0.69 (IC 0.50-0.93)	Brazo Exe vs Tam: 91.7% vs 89.8% HR 0.74 (IC 0.52-1.02)

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad (incluye recurrencia local, a distancia, cáncer de mama contralateral, segundo cáncer (no CM) y muerte; SLR CM; Supervivencia Libre de Cáncer de Mama Invasivo, SLRD: Supervivencia Libre de Recurrencia a Distancia; SG: Supervivencia Global; QT: quimioterapia; M= Mediana; IC: intervalo de confianza (p es significativa cuando CI no incluye el 1); Exe= exemestano; T= tamoxifeno.

Tabla 44.II. Estudios SOFT y análisis combinado de los brazos con SO en estudios SOFT y TEXT.

	SOFT		SOFT-TEXT (análisis combinado)			
	Tam (n= 1006)		Tam + OS (n= 2326)		Exe+OS (n= 2317)	
	G1-4 (%)	G3-4(%)	G1-4(%)	G3-4(%)	G1-4(%)	G3-4(%)
▷ Depresión	47.4	4.1	51.4	4.6	51.7	4.1
▷ Musculoesquelético	70	6.7	77.8	5.7	89.9	11.4
▷ Osteoporosis (T score <2.5)	13.7	0.1	27.9	0.3	42.2	0.4
▷ Fractura	5.3	0.8	6	1	7.7	1.6
▷ Hipertensión	18	5.7	23.6	8.1	24.3	7.3
▷ Isquemia cardíaca/infarto	0.5	0.4	0.4	0.3	0.7	0.3
▷ Trombosis/embolismo	2.2	1.7	2.3	2	1.2	0.9
▷ Isquemia SNC	0.6	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2
▷ Sangrado SNC	1.5	0	1.1	0.1	0.8	<0.1
▷ Sofocos	80.4	7.8	93.5	12.2	92.4	10.1
▷ Sudoración	49	-	59.8	-	55.5	-
▷ Sequedad vaginal	42.4	-	49.2	-	53.7	-
▷ Descenso líbido	43.2	-	42.2	-	45.6	-
▷ Dispareunia	24.1	1.6	27.3	1.5	31.6	2.4
▷ Incontinencia urinaria	16.5	0.6	18.6	0.4	13.7	0.4
▷ Insomnio	46.8	3	59.5	4.5	59.3	3.8
▷ Intolerancia glucosa/ diabetes*	1.8	0.4	2.9	1	2.7	0.6
▷ Hiperglicemia*	2	0.1	4	0.9	3.1	0.6
▷ Efecto adverso G3.4 (cualquiera)		24.6		31		32.3
▷ Discontinuación por efectos adversos	22.5		19.3		23.7	

 Tabla 44.III. Efectos adversos en estudios SOFT y TEXT<sup>15,16,21</sup>.

### 3. 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  $\geq 90\%$  de los estrógenos circulantes en pacientes postmenopáusicas. En cambio, en presencia de actividad ovárica residual, tienen una actividad subóptima, o incluso estimuladora<sup>19</sup>. Debe asegurarse, pues, el estado menopáusico antes de indicarlos, y no prescribirlos indiscriminadamente en presencia de una mera amenorrea quimioinducida. La eficacia de los IA junto con AO/SO, se ha explorado en estudios randomizados. El ABCSG12<sup>20</sup> comparó goserelina + tamoxifeno vs goserelina + anastrozol durante 3 años en una población no tratada con QT (95%). En su última actualización describió una 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. Un segundo estudio, TEXT, ha comunicado resultados en combinación con el estudio SOFT, ya que ambos ensayos compartían los 2 brazos de tratamiento con SO<sup>16,21</sup> **Fig. 44.1** véase pág. 361. Al igual que en el estudio SOFT, las pacientes del TEXT podían o no recibir QT, pero en este caso la randomización era previa al inicio de ésta y la triptorelina se iniciaba junto con la QT, añadiéndose después tamoxifeno o exemestano al acabarla. Tras 9 años de mediana de seguimiento el tratamiento con SO + exemestano se relacionó con una mejoría en SLE, intervalo libre de cáncer de mama invasivo (ILCMI) y supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) para todas las pacientes y, en particular, para la cohorte que había recibido QT en comparación con el brazo de SO + tamoxifeno. La SG fue similar en ambos brazos de tratamiento, aunque dada la historia natural del cáncer de mama con RH+ es necesario un mayor seguimiento para obtener conclusiones definitivas.

En la **Tabla 44.III** véase pág. 363 se especifican más detalles sobre la población incluida y sobre los resultados obtenidos en cuanto a eficacia y toxicidad. Aunque el perfil de efectos adversos fue algo diferente entre ambos grupos, la calidad de vida global fue similar<sup>22</sup>.

En relación con el tratamiento con agonistas LHRH e IA, y volviendo al estudio SOFT, es importante destacar el subestudio SOFT-EST (SOFT Estrogen Substudy), diseñado para determinar los niveles de estrógenos bajo tratamiento con triptorelina-tamoxifeno o triptorelina-exemestano. Para ello se realizaron mediciones seriadas de estradiol, estrona y sulfato de estrona mediante un método ultrasensible y específico<sup>23</sup>. En la última actualización de este subestudio<sup>24</sup> el 25% de las pacientes en el brazo con IA presentaron unos niveles de estradiol por encima del dintel preestablecido (2.72 pg/mL) en al menos 2 muestras durante el tratamiento. Aunque el valor clínico de este hallazgo es aún incierto, resulta preocupante, teniendo en cuenta que la eficacia de los inhibidores de aromatasa debería basarse en una supresión hormonal óptima.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El tratamiento con tamoxifeno durante 5 años ha constituido el THA estándar para las pacientes premenopáusicas RH+.
- Datos recientes han ampliado las opciones de tratamiento, de manera que hoy en día pueden hacerse las siguientes recomendaciones, en línea con la última Conferencia de Consenso de St. Gallen<sup>25</sup>:
  - La QT previa es una indicación clínico patológica suficiente para plantear la SO en pacientes premenopáusicas.
  - La edad <35 años es por si misma suficiente para indicar la SO.
  - Un riesgo moderado sin QT no es suficiente para indicar la SO.
  - La SO es también una opción a plantear si hay afectación axilar.
  - Un resultado adverso en una plataforma genómica es también una indicación de SO.
  - La asociación de tamoxifeno o inhibidor de aromataasa en pacientes consideradas candidatas a SO dependerá de la tolerancia al tratamiento.
  - El tratamiento se planteará por un mínimo de 5 años dependiendo del riesgo y tolerancia.
  - No existen datos de HT de continuación tras 5 años de SO + tamoxifeno/exemes-tano, situación que se presentará cada vez más frecuentemente en los próximos años. En pacientes de alto riesgo puede considerarse extender la adyuvancia hormonal posiblemente con tamoxifeno o IA (si conversión a menopausia).
- Antes de proponer un tratamiento adyuvante hormonal concreto, se deberá informar a la paciente no sólo de los beneficios de una opción versus otra, sino también de la toxicidad y calidad de vida asociados.

## Bibliografía:

- [1] 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 randomized trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
- [2] 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(9793):771-84.
- [3] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805-16.
- [4] Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(18):suppl 5.
- [5] AL-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(2):e88238.
- [6] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2255-69.
- [7] Goetz MP, Kamal A and Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: The role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(1):160-6.
- [8] LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use 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(9574):1711-23.
- [9] International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(24):1833-46.
- [10] Davidson NE, O'Neill AM, 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.
- [11] Arriagada R, Lê 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(3):389-96.
- [12] Kaufmann M, Graf E, Jonat W et al. Goserelin versus control after adjuvant, risk adapted chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: GABG-IV B-93. *J Clin Oncol* 2004;22(14 suppl): Abstract 588.
- [13] Baum M, Hackshaw A, Houghton J et al. Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006;42(7):895-904.
- [14] Adjuvant Breast Trial Collaborative 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(7):516-25.
- [15] Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436-46.
- [16] Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):122-37.
- [17] Ribi K, Luo W, Bernhard J et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life in the IBCSG SOFT trial. Adjuvant treatment with tamoxifen (T) alone versus tamoxifen plus ovarian function suppression (OFS) in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *SABCS 2014*. Abstract S3-09.
- [18] Noh WC, Lee JW, Nam SJ et al. Role of adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: The ASTRRA study. *J Clin Oncol* 36(15 suppl). Abstract 502.
- [19] Smith IE, Dowsett M, Yap YS et al. Adjuvant Aromatase Inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2444-7.
- [20] Gnani M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015;26(2):313-20.
- [21] Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371(2):107-18.
- [22] Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(15 suppl). Abstract 557.
- [23] Bellet M, Gray KP, Francis PA et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1584-93.
- [24] Bellet M, Gray KP, Francis PA et al. Estrogen levels in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the SOFT trial: SOFT-EST substudy final analysis. *SABCS 2018*; P4-14-01.
- [25] Balic M, Thomssen C, Würstlein R, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care* 2019;14:103-10.



## ► Capítulo 45

# Tratamiento hormonal adyuvante en cáncer de mama. Pacientes postmenopáusicas.

Santiago Escrivá de Romaní Muñoz, Esther Zamora Adelantado, Meritxell Bellet Ezquerro.

Los objetivos del tratamiento adyuvante sistémico del cáncer de mama (CM) 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 con positividad para receptores de estrógeno (RE) y/o progesterona ( $\geq 1\%$  de tinción nuclear por técnicas de inmunohistoquímica)<sup>1</sup>. 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<sup>2,3</sup>. A la hora de plantear el THA diferenciaremos las pacientes postmenopáusicas (>12 meses sin menstruaciones, presente capítulo) de aquellas 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/día por 5 años) ha sido considerado el gold standard de THA. El meta-análisis de Oxford<sup>2,3</sup> le confirió una reducción del 37% y 22% en las tasas anuales de recurrencia y muerte, respectivamente, en la población postmenopáusica con o sin afectación ganglionar. A partir de 2003 se han comunicado múltiples estudios que han demostrado el beneficio de la implementación de los inhibidores de la aromatasas (IA) de última generación (letrozol 2.5 mg/día, anastrozol 1 mg/día, exemestano 25 mg/día) 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  $\geq 90\%$  de los estrógenos circulantes. Los IA se han evaluado, con respecto a tamoxifeno, ya sea sustituyéndolo de entrada (monoterapia de inicio)<sup>4-7</sup>, sustituyéndolo tras 2-3 años de adyuvancia con tamoxifeno (switch o secuencial)<sup>8-18</sup> o incorporándolos tras 2, 3 o 5 años de tratamiento con tamoxifeno (terapia de continuación)<sup>19-22,27-31</sup>.

Los resultados de las últimas actualizaciones de los principales estudios dentro de cada estrategia se resumen en la **Tabla 45.I** véase pág. 368 y **Tabla 45.II** véase pág. 372.

Estrategia Estudio	Esquema	N	Seguimiento (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 (%)
<b>&gt; Inicio</b>						
ATAC <sup>4a</sup>	A vs T	6241	10	14 (p<0.003)	2.7 (5a) 4.3 (10a)	15aa (p=0.02)
BIG 1-98 <sup>5,7</sup>	L vs T (sólo brazos monoterapia)	4922	8.7	18 (p=0.007)	2.9	IPCW: 21 ITT: 14
Metaanálisis <sup>6</sup> ATAC/BIG1-98	A/L vs T	9856	5.8	23 (p<0.0001)	2.9 (5a) 3.9 (8a)	18 (p=0.002)
TEAM <sup>8</sup>	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)
TEAM <sup>8</sup>	T → E vs E	6120	10	4 (p=0.39)	1	9 (p=0.15)
MA.27 <sup>11</sup>	E vs A	7576	4.1	NR	1% (p=0.85)	NR
FACE <sup>12</sup>	L vs A	4136	5.4	7 (p=0.31)	2	4 (p=0.62)
<b>&gt; Switch o secuencial (tras 2-3 años de tamoxifeno)</b>						
IES <sup>10,13</sup>	T → E vs T	4599 <sup>b</sup>	7.6	19 (p<0.001)	3.1 (5a) 4.5 (8a)	16 (p=0.01)
ARNO 95 <sup>13 c</sup>	T → A vs T	979	2.5	34 (p=0.049)	4.2	NR
ABCSG8 <sup>14</sup> (secuencial)	T → A vs T (ITT análisis)	3714	4.8	20 (p=0.064)	NR	22 (p=0.046)
TEAM <sup>9</sup>	E vs T → E	9766	5.1	ITT (SLE): 5 (p=0.6) PP: 7 (p=0.22) ITT (SLR): 15 (p=0.02)	1 (5a)	ITT: 7 (p=0.3)
ABCSG 8 / ARNO <sup>15</sup>	T → A vs T	3224	2.3	40 (p=0.0009)	3.1	39
ITA <sup>16</sup>	T → A vs T	448	10.6	36 (p=0.023)	~10*	NR
Metaanálisis ARNO / ITA ABCSG8 <sup>17</sup>	T → A vs T	4006	2.5	41 (p=0.0001)	3	39 (p=0.002)
Metaanálisis <sup>6</sup> ARNO / ITA / ABCSG8 / IES	T → A/E vs T	9015	3.9 <sup>d</sup>	29 (p<0.00001)	3.1 (3a) 3.6 (6a)	24 (p=0.0007)
GROCTA4B + ITA <sup>18</sup>	T → AG vs T T → A vs T	828	6.5	NR	NR	NR
BIG1.98 + FEMTA <sup>9e,f</sup>	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)
	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)
<b>&gt; Continuación (tras ≈ 5 años de tamoxifeno)</b>						
MA 17 <sup>19,20</sup>	T → L x 5 a vs T → Placebo	5170	5.3	ITT: 32 (p<0.001) Ajustado para cross-over: 48 (p<0.001)	4.6 <sup>g</sup>	ITT: 19 (p=0.09) Ajustado: 49 p<0.001
NSABP 33 <sup>21,h</sup>	T → E x 5a vs T → Placebo	1562	2.5	SLE: 32 (p=0.07) SLR: 56 (p=0.004)	2	31 (p=0.13)
ABCSG 6a <sup>22</sup>	T(+AG) → A x 3a vs T(-AG) → ∅	856	5.2	SLR: 38 (p=0.031)	4.7 (SLR10a)	47 (p=0.034)

T: tamoxifeno, A: anastrozol, L: letrozol, E: exemestano, AG: aminoglutetimida; NS: no estadísticamente significativo; NR: no reportado; IPCW: "inverse probability of censoring weighting analysis", 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  
<sup>a</sup> desestimado brazo de combinación, resultados aplicables a población RE+, <sup>b</sup> tiempo a la recurrencia libre de recurrencia  
<sup>c</sup> desestimado brazo de combinación, resultados aplicables a población RE+, <sup>d</sup> tiempo a la recurrencia libre de recurrencia  
<sup>e</sup> expresado en HR e intervalos de confianza del 99%, <sup>f</sup> 60% de pacientes asignados a placebo fueron cruzados a letrozol tras conocerse resultados del primer análisis interino; <sup>g</sup> Estimado a 4a; <sup>h</sup> terminado prematuramente tras comunicarse resultados de estudio MA.17; <sup>i</sup> Estimado a 4a. \*valor aproximado, inferido a partir de la curva de Kaplan-Meier de SLR.

Tabla 45. 1. Estudios adyuvantes con Inhibidores de la Aromatasa (IA): Resultados.

## 1. IA vs tamoxifeno: Estrategia de inicio.

El estudio Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC)<sup>4</sup> 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<sup>5</sup>, 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 beneficio en SG fue más aparente tras aplicar técnicas estadísticas adecuadas (Inverse Probability of Censoring Weighting o IPCW) que tuvieron en cuenta el cruzamiento que se produjo en el brazo de tamoxifeno a letrozol (25% de pacientes), una vez conocido el beneficio asociado a letrozol tras la primera publicación del estudio<sup>7</sup>. El último ensayo clínico fase III en comunicar resultados fue el estudio Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM)<sup>8,9</sup>, 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)<sup>10</sup>, 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<sup>8</sup> 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, a los 5 años de seguimiento, se objetivó un beneficio no significativo en el análisis por intención de tratamiento (AIT), que alcanzó la significación estadística en el análisis por tratamiento realmente recibido. Los datos reportados tras 10 años de seguimiento del 60% de la población del estudio, continúan demostrando un beneficio no estadísticamente significativo entre ambos brazos de tratamiento en el AIT<sup>9</sup>.

En resumen, los 3 estudios con IA de inicio describen beneficios modestos básicamente en SLE con respecto a tamoxifeno, sin que pueda concluirse la superioridad de un IA u otro en esta estrategia de inicio.

Dos estudios randomizados han abordado esta cuestión:

- 1 El primero es el estudio MA.27<sup>11</sup>, que randomizó 7.576 pacientes a recibir exemestano o anastrozol x 5 años, y que ha demostrado una SLE similar a 4 años en ambos brazos, sin diferencias en toxicidad, a excepción de menor riesgo de osteoporosis en el grupo asignado a exemestano.
- 2 El segundo estudio es el FACE<sup>12</sup> (Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation), que compara 5 años de letrozol con 5 años de anastrozol, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas en eficacia (SLE y SG) ni en seguridad.

## 2. IA tras 2-3 años de tamoxifeno: Switching y secuencialidad.

Tanto el estudio con exemestano [el Intergroup Exemestane Study (IES)<sup>10</sup>] como los estudios que utilizaron anastrozol [el Arimidex-Nolvadex (ARNO) 9514, el Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) 8<sup>15</sup> y el Italian Tamoxifen Arimidex (ITA)<sup>16</sup>] comunicaron beneficios en SLE para los brazos que recibieron IA tras 2-3 años de tamoxifeno. En la última actualización del estudio IES<sup>13</sup> 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<sup>18</sup> reveló un beneficio significativo en SG (p=0.04), que se confirmó en un segundo meta-análisis<sup>6</sup>, esta vez incluyendo el ensayo con exemestano<sup>13</sup>, 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 periodo posterior (HR 0.92), sugiriendo la posibilidad de prolongar la duración de tratamiento con IA. En la mayoría de dichos estudios<sup>13,14-16</sup> 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 ABCSCG 8<sup>15</sup>, 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 tamoxifeno que habían sido cruzadas a anastrozol tras conocerse los resultados positivos de otros estudios. Por último, datos adicionales en cuanto a estrategia de secuencialidad vienen de la mano del estudio BIG1-98<sup>7</sup>. 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 x 5 años se asoció a una mejor SLE y 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.

### 3. 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<sup>19-20</sup>, que randomizó las pacientes a recibir letrozol vs placebo tras 5 años de tamoxifeno. Un análisis interino, 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 oncólogos médicos 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.

El último análisis publicado del MA-17<sup>20</sup>, con 64 meses de seguimiento, utilizó, al igual que el BIG 1-98, el método estadístico IPCW, dado el alto porcentaje de cruzamiento en el brazo control (60%). Con este nuevo análisis se observó un beneficio significativo en SLE, SLED y SG para todos los pacientes. Dos estudios más pequeños, el NSABP B33<sup>21</sup> y el ABCSG6a<sup>22</sup>, de diseño parecido, pero con exemestano y anastrozol respectivamente, corroboran el beneficio en recurrencia con la continuación del IA tras haber recibido 5 años de tamoxifeno.

### 4. Tamoxifeno de continuación tras 5 años de tamoxifeno.

El beneficio del tamoxifeno de continuación tras 5 años de tamoxifeno se evaluó en los estudios ATLAS<sup>23</sup> y aTTom<sup>24</sup>. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes que habían recibido 5 años de tamoxifeno adyuvante y que no habían presentado recaída. Dichas mujeres se randomizaron a continuar con tamoxifeno durante 5 años más vs observación. La mayoría de las pacientes incluidas en ambos estudios fueron postmenopáusicas. En dichos estudios se observó un beneficio en SLR a partir del 7º año de seguimiento. En concreto, el estudio aTTom comunicó una reducción del riesgo de recaída del 15%. En cuanto a mortalidad, y considerando únicamente la población RE+, se objetivó una reducción no estadísticamente significativa del riesgo de muerte por cáncer de mama del 12% en el estudio aTTom, y del 17% en el estudio ATLAS, que en este caso sí alcanzó la significación estadística ( $p=0.004$ ). Los datos combinados de ambos estudios mostraron una reducción del 15% de mortalidad por CM ( $p=0.001$ ) y del 9% a nivel de mortalidad por todas las causas ( $p=0.008$ )<sup>23,24</sup>. Así, ya en 2009 el consenso de tratamiento adyuvante de St. Gallen<sup>25</sup> comienza a contemplar el tratamiento con tamoxifeno por 10 años como una opción válida, pero de mayor aplicabilidad en pacientes premenopáusicas, puesto que: 1) hoy en día se prefiere la introducción precoz del IA como THA en la población menopáusica, y 2) las HR de SLR respecto placebo demostradas por los IA de continuación tras 5 años de tamoxifeno (por ejemplo HR 0.52,  $p<0.001$ , en estudio MA.17<sup>20</sup>) son mejores a las obtenidas con la continuación de tamoxifeno (HR 0.84 tanto en el estudio ATLAS como en el aTTom,  $p=0.003$  y  $p=0.006$  respectivamente).

## 5. Terapia de continuación con IA tras 5 años previos de HT.

En los últimos años se han comunicado numerosos estudios randomizados que investigan la hormonoterapia (HT) extendida con IA más allá de los 2-5 años de tratamiento hormonal adyuvante previo. Todos estos estudios seleccionaron como objetivo primario la SLE, pero difieren en sus respectivos diseños (ver Tabla 45.II): 1) El estudio MA17R<sup>26</sup> y NSABP<sup>27</sup> compararon el tratamiento con IA vs Placebo, 2) Los estudios DATA<sup>28</sup> (ref), IDEAL<sup>29</sup>, SALSALSA<sup>30</sup>, AERAL<sup>31</sup> y GIM<sup>32</sup> han analizado diferentes duraciones del IA tras un mínimo de 5 años de HT previa; y 3) El estudio SOLE<sup>33</sup> comparó la administración de dos esquemas diferentes de tratamiento con letrozol (continuo e intermitente).

El esquema de tratamiento intermitente se basa en estudios preclínicos en los que se demuestra que tras una deprivación estrogénica prolongada, como la inducida por el tratamiento con IA, las células tumorales desarrollan una hipersensibilidad al estradiol (E2). En este sentido, la elevación endógena de E2 asociada a las pausas de tratamiento con letrozol podría tener en sí misma un efecto antitumoral, y además facilitaría que la potencial enfermedad residual fuera más susceptible a la reintroducción de letrozol, hecho que se podría trasladar en una mayor SLE. Tras 60 meses de seguimiento, las tasas de SLE a 5 años son similares entre ambos esquemas (85.8 versus 87.5%, HR 1.08, p=0.31), confirmando la no-inferioridad de la administración intermitente de letrozol. Además, las pausas de hasta 3 meses por año podrían beneficiar un mayor cumplimiento del tratamiento hormonal ya que se objetivó una mejor calidad de vida en relación al estado general, humor y problemas del sueño con el tratamiento intermitente con letrozol. Las tasas de discontinuación en el estudio fueron similares entre ambos brazos de tratamiento. Los resultados en SLE y SLED difirieron según las pacientes hubieran recibido previamente a la randomización: tamoxifeno, switch corto de tamoxifeno seguido de IA o IA desde el inicio, de manera que sólo las pacientes que habían recibido IA x 5 años previamente (estos es, las que habían sido sometidas realmente a una supresión estrogénica prolongada) tendieron a presentar mejores SLE y SLED con la pauta intermitente. Respecto al resto de estudios, ninguno de ellos ha demostrado una mejoría en SG y los beneficios objetivados en

reducción de riesgo absoluto de recurrencia a distancia son modestos. Considerando la evidencia disponible, no parece observarse un efecto beneficioso de la terapia extendida para el global de pacientes con CM precoz RE+ más allá de prevención de segundos tumores primarios de mama; sin embargo, aquellas pacientes consideradas de mayor riesgo (T  $\geq$  2, N+ y/o pacientes que hayan realizado quimioterapia neo/adyuvante), sí podrían beneficiarse de la HT extendida. Las recomendaciones de ASCO especifican que debe valorarse siempre la posibilidad de realizarla hasta un total de 10 años en las pacientes con afectación ganglionar<sup>34</sup>. En cuanto a la duración de HT extendida con IA, en el último consenso de St. Gallen<sup>35</sup> el 58% de panelistas defendieron que ésta debería extenderse hasta un total de 10 años en pacientes N+, mientras que 31.7% de los votantes defendieron su prescripción hasta completar 7-8 años. Debe tenerse en cuenta que el beneficio de IA como HT extendida siempre es superior si la paciente ha recibido previamente tamoxifeno que si ha recibido IA, como confirma un meta-análisis de Oxford recientemente comunicado<sup>36</sup>. **Tabla 45.II**

La decisión de realizar una hormonoterapia extendida con IA tras 5 años previos de HT debe ser una decisión individualizada y consensuada entre médico y paciente tras valorar múltiples factores: El riesgo de recurrencia usando factores pronósticos establecidos, la tolerancia previa a HT, las preferencias del paciente y el impacto de este tratamiento en la calidad de vida<sup>34</sup>. En relación a esto último, debe mencionarse el riesgo de pérdida de masa ósea y de fracturas atribuibles a la HT extendida con IA. Dicho riesgo varía de forma significativa en función de los grupos de edad, siendo mucho más marcado en pacientes mayores de 70 años<sup>37</sup>. Por dicho motivo es importante considerar un tratamiento preventivo complementario con suplementos orales de calcio y vitamina D, seguimiento periódico con densitometrías óseas y valorar de forma individualizada la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos o denosumab. Un reciente metaanálisis<sup>38</sup>, que se centró en aspectos de toxicidad de los estudios de HT extendida con IA (vs placebo o control) ha comunicado un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, de fracturas óseas y de discontinuación de tratamiento por efectos adversos en los grupos de tratamiento más prolongado con IA.

Estudio y esquema	N	Seguimiento (años)	SLE	SLRD	SG	2º tumor primario de mama, incluyendo contralateral
• MA 17.R <sup>26</sup> Tras 4.5-6 a de HT adyuv., random. a: L x 5 a vs Placebo x 5 a	1918	6.3	L: 95% (IC95% 93-96%) P: 91% (IC95% 89-93%) HR 0.79 (0.63-1.00), p= 0.05	Eventos a distancia: L: 4.4% P: 5.5%	L: 93% (IC95% 92-95%) P: 94% (IC95% 92-95%) HR 0.97 (0.73-1.28), p= 0.83	Incidencia anual de CM contralateral L: 0.21% P: 0.49% HR 0.42 (IC 95, 0.22 a 0.81) (p = 0.007)
• NSABP B-42 <sup>27</sup> Tras 5 a de HT (5 a de IA o T x 3a→IA) random. a: L x 5 a vs Placebo	3923	6.9	L: 84.7% P: 81.3% HR 0.85 (IC95% 0.73-0.999), p= 0.048	28% de reducción global en SLRD (HR 0.72, 95% CI 0.53-0.97), p=0.030 Pero sólo beneficio a partir de los 4.1 a, con HR 0.32 IC95%, 0.17-0.59, p=0.0003	L: 91.8% P: 92.3% HR 1.15 (IC95% 0.92-1.44), p= 0.22	L: 3.0% a P: 1.5%
• DATA <sup>28</sup> Tras T x 2-3 años, random. a: A x 3 a vs A x 6 a	1660 N+: 849 T≥T2:429	6	A x 3 a: 79.4% A x 6 a: 83.1% HR 0.79 (IC95% 0.62-1.02), p= 0.07 Análisis no planificado: HR 0.64 (IC 95% 0.46-0.89), p=0.0075 para pacientes N+ HR 0.53 (IC 95% 0.53-0.82), p= 0.0031 para pacientes con T≥T2	NC	A x 3 a: 90.4% A x 6 a: 90.8% HR 0.91 (IC95% 0.65-1.29, p= 0.60)	A x 3 a: 9% <sup>b</sup> A x 6 a: 16% Incidencia acumulada(a partir del 3er año) de segundo cáncer de mama A x 3 a: 3.3% (IC95% 1.7%-4.9%) A x 6 a: 1.5% (IC95% 0.5%-2.4%) HR 0.50 (IC95% 0.23-1.07), p= 0.068
• IDEAL <sup>29</sup> Tras 5 a de HT previa, random. a: L x 2.5 a vs L x 5 a	1824	6.6	L x 2.5 a: 82.0% L x 5 a: 83.4% HR 0.92 (IC95% 0.74-1.16), p= 0.49	HR 1.06 (IC 95% 0.78 -1.45); p= 0.71.	L x 2.5 a: 93.5% L x 5 a: 92.6% HR 1.04 (IC95% 0.78-1.38), p= 0.79	L x 2.5 a: 3.1% L x 5 a: 1.1% HR 0.39 (IC95% 0.19-0.81), p= 0.01
• ABCSG 16 (SALSA trial) <sup>30</sup> Tras 4-6 a HT, random. a: A x 2 a vs A x 5 a	3484	8.8	A 10 años: A x 2 a: 71.1% A x 5 a: 70.3% HR 1.007 (IC95% 0.87-1.16), p= 0.93	NC	A 10 años: A x 2 a: 85.3% A x 5 a: 84.9% HR 1.01 (IC95% 0.82-1.23), p= 0.95	Contralateral A x 2 a: 3.5% A x 5 a: 3.9% HR 1.13 (IC95% 0.74-1.73), p= 0.56 Segundo primario A x 2 a: 9.4% A x 5 a: 10.5% HR 1.09 (IC95% 0.85-1.40), p= 0.48
• AERAL <sup>31</sup> Tras AI x 5 (2 a previos de T permitidos), random. a: Stop AI Continuar mismo AI hasta 10 a	1683	4.6	AI x 5:84.4% AI x 10: 91.9% HR:0.548; p = .0004	AI x 5: 94.3%, AI x 10: 97.2% HR = 0.514; p = .0077	≈99% en ambos brazos	Segundos primarios:  AI x 5: 4.3% AI x 10: 1.5%
• GIM <sup>32</sup> Tras 2-3 a de T, random. a L x 2-3 a vs L x 5 a	2056	10	A 8 años: L x 2-3 a 72% L x 5 a: 77% HR 0.81, IC95% 0.65-1.00; p=.051. A 10 años: L x 2-3 a 74% L x 5 a: 77% HR 0.84, IC 95% 0.69-1.03; p= .09	NC	NC	NC
• SOLE <sup>33</sup> Tras 4-6 a de HT Letrozol continuo x 5 a vs intermitente (stop 3 meses del 1er al 4º a y continuo el 5º)	4884	5	L interm.: 85.8% L cont.: 87.5% HR 1.08 (IC95% 0.93-1.26), p= 0.31	L interm.: 93.2% L cont.: 92.5% HR 0.88 (IC95% 0.71-1.09), p= 0.25	L interm.: 94.3% L cont.: 93.7% HR 0.85 (IC95% 0.68-1.06), p= 0.16	NC
• EBCTCG Meta-analysis <sup>36</sup> T or I A x 5 años vs T 5-10 años → IA	T x 5 a: N= 7500 IA x 5a; N= 4800 T x 5-10 años → IA N= 12600	NC	Globalmente, con IA extendido:  24% de reducción de riesgo (p< .00001);  Menor beneficio absoluto en cualquier recurrencia si IA previo	Globalmente, con IA extendido:  15% de reducción de riesgo (p< .004);	Globalmente, con IA extendido:  No reducción de riesgo de BCSM en el grupo global, sí en el tratado con T previamente (p< 0.05)	NC

T: tamoxifeno, A: anastrozol, L: letrozol, NS: no estadísticamente significativo; NC: no comunicado; HR: razón de riesgo.

<sup>a</sup> sólo cáncer contralateral; <sup>b</sup> incluye tumores invasivos y no invasivos ipsi o contralaterales.

Tabla 45. II. Estudios de terapia extendida con Inhibidores de la Aromatasa (IA): Resultados.

## 6. Efectos adversos de tamoxifeno vs 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 de endometrio, 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. Se han publicado revisiones detalladas que ofrecen una información exhaustiva sobre los efectos adversos y datos de calidad de vida descritos en cada estudio<sup>39</sup>.

## 7. Comentarios finales 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) y del IA de 3ª generación utilizado, y ello con un perfil de toxicidad aceptable. La mayoría de estudios individuales no han descrito beneficios en SG, y en estos casos se han esgrimido razones diversas (mortalidad intercurrente, falta de seguimiento, alta tasa 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 ya 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 de densidad mineral ósea e hiperlipemia)<sup>40</sup>. Y desde la edición de 2009, el Consenso Internacional de St. Gallen en relación al tratamiento adyuvante recomienda el tratamiento con IA en mujeres postmenopáusicas<sup>41</sup>. 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, o con histología lobulillar<sup>42</sup> y actualmente constituye la estrategia más comúnmente empleada en nuestro medio.

En caso de mala tolerancia a IA de inicio (40% de artralgias) y, en base a los resultados de BIG 1-98, puede considerarse el cambio a tamoxifeno, sobre todo a partir de los 2 años. En caso de optarse por tamoxifeno de inicio, y cambio a IA a los 2-3 años, las Guías Clínicas de ASCO<sup>43</sup> recomendaron continuar el IA durante un mínimo de 5 años, con una duración, por tanto, de THA de 7-8 años, aunque un estudio reciente<sup>32</sup>, todavía no publicado, muestra un beneficio sólo marginal en SLE a 10 años con respecto a sólo 2-3 años de tratamiento. En caso de pacientes de riesgo, particularmente con afectación ganglionar, que han completado 5 años de tratamiento adyuvante, debe ofrecerse siempre un tratamiento hormonal extendido, preferiblemente con IA si la paciente es postmenopáusica, y sobre todo si el tratamiento endocrino previo ha sido tamoxifeno. La duración de esta HT extendida (2, 3, 5 años) dependerá de la HT previa recibida, tolerancia a ésta, preferencia y riesgo de recidiva de la paciente, y su prescripción deberá ser siempre precedida de una discusión exhaustiva con la paciente con respecto al beneficio y efectos adversos esperados.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Los Inhibidores de la Aromatasa (IA) han demostrado un beneficio en SLE, independientemente de la estrategia utilizada (inicio, switching/secuencia, o continuación) y del IA de 3ª generación empleado, y ello con un perfil de toxicidad aceptable. La mayoría de estudios individuales no han descrito beneficios en SG.
- Desde la edición de 2009, el Consenso Internacional de St. Gallen en relación al tratamiento adyuvante recomienda el tratamiento con IA en mujeres postmenopáusicas.
- 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, o con histología lobulillar y actualmente constituye la estrategia más comúnmente empleada en nuestro medio.
- En caso de mala tolerancia a IA de inicio (40% de artralgias) y, en base a los resultados de BIG 1-98, puede considerarse el cambio a tamoxifeno, sobre todo a partir de los 2 años. En caso de optarse por tamoxifeno de inicio, y cambio a IA a los 2-3 años, las Guías Clínicas de ASCO recomendaron continuar el IA durante un mínimo de 5 años, con una duración, por tanto, de THA de 7-8 años.
- 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 de endometrio, 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.
- El beneficio del tamoxifeno de continuación tras 5 años de tamoxifeno se evaluó en los estudios ATLAS y aTTom. Se observó un beneficio en SLR a partir del 7º año de seguimiento. El estudio aTTom comunicó una reducción del riesgo de recaída del 15%. En cuanto a mortalidad, y considerando únicamente la población RE+, se objetivó una reducción no estadísticamente significativa del riesgo de muerte por cáncer de mama del 12% en el estudio aTTOm, y del 17% en el estudio ATLAS, que en este caso sí alcanzó la significación estadística. Los datos combinados de ambos estudios mostraron una reducción del 15% de mortalidad por CM y del 9% a nivel de mortalidad por todas las causas.
- Así, ya en 2009 el Consenso Internacional de St. Gallen comienza a contemplar el tratamiento con tamoxifeno por 10 años como una opción válida, pero de mayor aplicabilidad en pacientes premenopáusicas, puesto que: 1) hoy en día se prefiere la introducción precoz del IA como THA en la población menopáusica, y 2) las HR de SLR respecto placebo demostradas por los IA de continuación tras 5 años de tamoxifeno.



## Bibliografía:

- [1] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical 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(9472):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(9793):771-84.
- [4] Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole 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 letrozole 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(8):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(3):509-18.
- [8] Jones E, Seynaeve C, Hasenburger 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. Cancer Res* 2009;69(2 suppl): Abstract nr 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] 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(7):709-17.
- [11] Goss PE, Ingle JN, Kathleen I, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27: A randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1398-1404.
- [12] Smith I, Yardley D, Burris HA et al. Comparative efficacy and safety of adjuvant letrozole versus anastrozole in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, node-positive early breast cancer: Final results of the randomized phase III femara versus anastrozole clinical evaluation (FACE) trial. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1041-8.
- [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(19):2664-70.
- [14] Dubsy 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, Gnant 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(9484):455-62.
- [16] Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. *Eur J Cancer* 2013;49(7):1546-54.
- [17] Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7(12):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(6):1060-7.
- [19] Primer analysis MA17. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013;24(2):355-61.
- [20] Jin H, Dongsheng T, Shepherd LE, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: Analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30(7):718-21.
- [21] 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(12):1965-71.
- [22] Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: Results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(24):1845-53.
- [23] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869): 805-16.
- [24] Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(18 suppl):5.
- [25] 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;20(8):1319-29.
- [26] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375(3):209-19
- [27] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1): 88-99.
- [28] Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1502-11.
- [29] Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1): doi:10.1093/jnci/djx134.
- [30] Gnant M, Steger G, Greil R, et al: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy—Results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. In Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. *Cancer Res* 2018;78(4 suppl): Abstract GS3-01.
- [31] Ohtani S, Iijima K, Higaki K, et al: A prospective randomized multi-center open-label phase III trial of extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years: Results from 1,697 postmenopausal women in the N-SAS BC 05 trial: Arimidex extended. adjuvant randomized study (AERAS). In Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. *Cancer Res* 2019;79(4 suppl):Abstract GS3-04.
- [32] Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: A randomized, phase III study of Gruppo Italiano Mammella (GIM). Presented at: 2019 ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2019; Chicago, IL. Abstract 504
- [33] Colleoni M, Luo W, Karlsson P et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):127-38.
- [34] Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423-38.

- [35] Balic M, Thomssen C, Würstleinc R et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care* 2019;14:103–10.
- [36] Dowsett M, Forbes JF, and Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. *Lancet* 2015;386:1341-52
- [37] Gray R, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond 5 years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. *Cancer Res* 2019;79(4 suppl): Abstract GS3-03.
- [38] Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(1). doi:10.1093/jnci/djx141.
- [39] Eisen A, Trudeau M, Shelley W, et al. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(2):157-74.
- [40] 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(3):619-29
- [41] 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;20(8):1319-29.
- [42] Metzger OF, Giobbie-Hurder A, Mallon EA et al. Relative effectiveness of letrozole alone or in sequence with tamoxifen for patients diagnosed with invasive lobular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(15 suppl): Abstr 529.
- [43] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2255-69.

## ► Capítulo 46

# Epidemiología y prevención farmacológica del cáncer de mama.

José Enrique Alés Martínez, Marina Pollán Santamaría.

Globalmente, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte oncológica principal en mujeres. Cada año se diagnostican alrededor de 2 millones de casos nuevos en el mundo y 626.679 mujeres mueren por esta causa. En España se estiman 32.825 casos y 6.421 muertes anuales<sup>1</sup>. La evolución del cáncer de mama en España en los últimos 10 años ha mostrado un aumento de la incidencia de aproximadamente un 20%, pero también una disminución de la mortalidad a un ritmo de un 1.4% anual. En el año 2018, el cáncer de mama era el tumor más prevalente con 129.928 casos, que representan casi el 17% de todos los tumores<sup>1</sup>. El conocimiento de la incidencia, factores causales y formas de prevención del cáncer de mama es esencial para lograr la disminución de la incidencia y mortalidad de esta enfermedad.

### 1. Factores de riesgo para el cáncer de mama.

Los principales factores de riesgo para el cáncer de mama en la población general son el sexo femenino, la edad, la historia hormonal y reproductiva personal y la historia familiar [Tabla 46.1](#). En una proporción del 5-10% de las mujeres el riesgo se incrementa notablemente por la existencia de mutaciones consideradas patogénicas.

Los genes más relacionados con predisposición hereditaria para cáncer de mama son BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1 y PTEN entre los considerados de riesgo alto y CHEK2 y ATM de riesgo moderado. BRCA1 y BRCA2 son los genes más frecuentemente involucrados y conllevan un considerable riesgo vital de cáncer de mama<sup>2</sup>.

Entre los factores de riesgo ligados al estilo de vida es importante mencionar la obesidad, que aumenta el riesgo de tumores de mama tras la menopausia, el ejercicio físico, que ejerce un efecto protector antes y después de la menopausia, los tratamientos

	Clasificación del riesgo de cáncer de mama		
	Riesgo semejante a la población general	Riesgo moderado	Riesgo alto*
► Riesgo vital a partir de los 20 años	Menos del 17%	Más del 17% pero menos del 30%	30% o mayor
► Riesgo entre los 40 y 50 años	Menos del 3%	3-8%	Más del 8%

\*Incluye las mutaciones conocidas en los genes BRCA1, BRCA2 y TP53 y otras enfermedades más infrecuentes con riesgo elevado de cáncer de mama como los síndromes de Peutz-Jegher (STK11), Cowden (PTEN) y cáncer gástrico difuso familiar (E-cadherina).

Tabla 46.1. Clasificación del riesgo de cáncer de mama. Adaptada de referencia<sup>2</sup>.

hormonales (anticonceptivos y muy especialmente la terapia hormonal sustitutiva) y el consumo de alcohol<sup>3</sup>. El tabaco, tiene un efecto dual en la mama, ya que actúa como antiestrógeno pero a su vez contiene ingredientes con actividad carcinógena capaces de iniciar el proceso de carcinogénesis en el tejido mamario. Las últimas revisiones muestran un aumento de riesgo principalmente ligado al consumo de tabaco antes de tener el primer hijo, cuando la glándula mamaria es más inmadura<sup>4</sup>.

En relación a la dieta, aparte del exceso de riesgo relacionado con la obesidad y el consumo de alcohol, ya mencionados, la evidencia es menor en relación a otro tipo de alimentos. No obstante, el estudio global de los patrones de dieta muestra en

diferentes estudios un efecto deletéreo asociado a la dieta occidental, caracterizada por alto consumo de grasas, carnes, alimentos procesados, azúcar y bebidas azucaradas y una reducción de riesgo en mujeres con alta adherencia a la dieta mediterránea, caracterizada por un alto consumo de verduras, legumbres, fruta, aceite de oliva y pescado<sup>5</sup>.

## 2. Determinación del riesgo.

La cuantificación del riesgo de un individuo o de poblaciones de forma objetiva y reproducible es esencial tanto para el diseño de ensayos clínicos dirigidos a las poblaciones que más puedan beneficiarse de los tratamientos preventivos, como para asesorar de forma adecuada a quienes buscan consejo para estimar y reducir su riesgo de cáncer de mama individual. Las personas portadoras de genes de alto riesgo como BRCA1 o BRCA2, tienen una probabilidad de riesgo suficientemente alta como para entrar en la categoría de alto riesgo sin necesidad de tener en cuenta otros elementos de riesgo. Igualmente el riesgo de las personas con antecedentes de hiperplasia atípica o carcinoma intraductal se estima entre 3 y 8 veces el de la media de las mujeres. Para el resto de la población son necesarias herramientas adicionales. En la actualidad se dispone de numerosos modelos que combinan diversos factores, fundamentalmente la historia hormonal-reproductiva personal y la de cáncer de mama familiar, para producir un índice o factor que prediga la posibilidad de desarrollar cáncer de mama en el futuro. En general, los algoritmos de predicción del riesgo son buenos a nivel poblacional con capacidades predictivas por encima del 90%, pero no tanto en cuanto a la concordancia o capacidad de determinar el riesgo a nivel individual (áreas bajo la curva en torno a 0.6)<sup>6</sup>. Se consigue refinar el resultado si se adaptan al entorno en que se van a utilizar<sup>7</sup>. La densidad mamográfica es un factor independiente que mejora la capacidad predictiva del índice de Gail<sup>8</sup>. Finalmente, la inclusión de polimorfismos podría mejorar también los resultados<sup>9</sup>.

## 3. Prevención farmacológica.

A principios de la década de los noventa, se iniciaron varios ensayos de prevención del cáncer de mama con tamoxifeno. En el estudio P-1 del grupo NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), se demostró una reducción del 50% del riesgo de cáncer de mama en una población de riesgo elevado<sup>10</sup>, seleccionada mediante el algoritmo de Gail<sup>6</sup>. Los ensayos realizados por el Royal Marsden y el grupo italiano se publicaron, inicialmente, como estudios negativos. Más tarde, el ensayo IBIS-1 encontró resultados similares al estudio P-1, aunque el efecto preventivo fue algo menor. Una revisión global de todos los estudios aleatorizados de tamoxifeno frente a placebo confirmó definitivamente la disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres con un riesgo superior al “normal”<sup>11</sup>. A pesar de ello, el uso de tamoxifeno como agente preventivo se ha visto limitado por el aumento asociado de la incidencia de varios efectos secundarios potencialmente graves, destacando el cáncer de endometrio y los fenómenos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos problemas se dan casi exclusivamente en la población posmenopáusica y se atribuyen al componente estrogénico de la acción del tamoxifeno. Mediante un estudio individualizado se pueden identificar numerosas mujeres, no sólo premenopáusicas, sino también posmenopáusicas que obtendrían un beneficio netamente favorable del uso del tamoxifeno como reductor del riesgo de cáncer de mama<sup>12</sup>. Para ello es preciso un conocimiento y trabajo adicionales por parte del médico que no suele estar habituado al manejo de cuestiones de prevención, ni a considerar los aspectos adicionales que supone intervenir sobre población sana. Esta suma de factores ha motivado que el tamoxifeno sea utilizado muy por debajo de su potencial preventivo<sup>13</sup>.

Raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno, o SERM, como el tamoxifeno, pero no tiene efectos proliferativos sobre el endometrio. El ensayo MORE, contemporáneo de los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno, tenía como objetivo secundario la prevención de cáncer de mama y se observó que la incidencia de tumores de mama era mucho menor en las mujeres tratadas con raloxifeno en comparación con las tratadas con placebo. La toma de raloxifeno no se asoció con más casos

de cáncer de endometrio pero sí se detectaron más episodios de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. El estudio CORE, continuación del anterior, confirmó los datos anteriores con un periodo de tratamiento más prolongado<sup>14</sup>. Como consecuencia se llevó a cabo el estudio STAR (tamoxifeno frente a raloxifeno en 19.747 mujeres posmenopáusicas con el resto de criterios de inclusión del estudio P-1). Los resultados iniciales<sup>15</sup> dieron lugar a la aprobación en 2007 de la indicación de quimioprevención para raloxifeno en Estados Unidos. Ambas ramas mostraron 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 apartado de efectos secundarios, en las mujeres tratadas con raloxifeno hubo menos casos de cáncer de endometrio (1.5 frente a 2.0 casos por mil mujeres por año) y también menos casos de embolias pulmonares y trombosis venosas (3.7 episodios combinados por mil mujeres y año con tamoxifeno y 2.6 con raloxifeno). Los episodios isquémicos cerebrales y coronarios fueron similares en las dos ramas pero hubo menos cataratas en las mujeres tratadas con raloxifeno (9.72 por mil mujeres-año frente a 12.2 por mil mujeres-año con tamoxifeno). En cuanto a calidad de vida, no hubo una diferencia global entre los dos tratamientos, aunque sí en aspectos particulares. Las mujeres con tamoxifeno comunicaron más problemas ginecológicos, vasomotores, vesicales y calambres musculares; en cambio, las mujeres con raloxifeno sufrieron más dispareunia, problemas musculoesqueléticos (dolor osteoarticular) y ganancia de peso<sup>16</sup>. En una actualización del estudio<sup>17</sup> con un seguimiento de 81 meses en lugar de los 41 meses de la publicación original (21 meses después de terminar el tratamiento del estudio), se observó que el riesgo de cáncer de mama era ahora mayor en el grupo de raloxifeno (riesgo relativo 1.24; IC 95%: 1.05-1.47). En conjunto, raloxifeno fue un 24% menos efectivo en prevenir tumores invasivos y un 22% menos efectivo en reducir carcinoma *in situ*. En cambio, raloxifeno continuó mostrando una clara superioridad en el apartado de toxicidad uterina con menos cáncer e hiperplasia endometrial. También continuó habiendo menos eventos tromboembólicos, cataratas y sofocos.

Contabilizando beneficios y efectos adversos en esta población con un riesgo medio del 4.03% de desarrollar cáncer de mama a los 5 años, tamoxifeno previene 20 tumores invasivos y 20 *in situ* por cada 1000 mujeres a cambio de provocar 2.25 cánceres endometriales y 3.3 episodios de tromboembolismo. Las cifras para raloxifeno serían de 15, 16.0 y 2.47, respectivamente. Es decir el cociente beneficio/riesgo sería de 7.1 para tamoxifeno y de 13.1 para raloxifeno, en mujeres no hysterectomizadas. Estas cifras suponen un beneficio potencial mayor en magnitud que el conseguido con las medicaciones antihipertensivas e hipocolesteromiantes.

Los inhibidores de la aromatasas se han investigado como agentes preventivos debido a los favorables resultados con anastrozol, letrozol (inhibidores de la aromatasas de estructura no esteroidea) y exemestano (inhibidor esteroideo) en el tratamiento complementario del cáncer de mama operable. Globalmente, los inhibidores de la aromatasas evitan más recaídas de los tumores de mama hormonosensibles, aunque deben considerarse los efectos secundarios. El aspecto más importante desde el punto de vista de prevención reside en el hecho de que pueden evitar la aparición de segundos tumores contralaterales con mayor eficacia que tamoxifeno<sup>19,20</sup>. El conjunto de los estudios comparativos con tamoxifeno sugiere que los inhibidores de aromatasas tienen una capacidad adicional de reducir la aparición de tumores contralaterales.

Exemestano es un inhibidor de la aromatasas de tipo esteroideo que se une irreversiblemente al sitio catalítico de la enzima impidiendo su actividad hasta que se sintetiza de nuevo. En el ensayo clínico MAP-3/ExCel<sup>21</sup> aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron 4.560 mujeres posmenopáusicas, seleccionadas en base a una puntuación superior a 1.67 en la prueba de Gail 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 cerró con una mediana de seguimiento de 35 meses al alcanzarse el número de eventos previstos en el plan estadístico. La incidencia anual de cáncer de mama se estimó en 0.55% en la rama placebo y en un 0.19% en la rama de exemestano lo que supone una reducción del 65% en incidencia (HR: 0.35; IC 95%: 0.18-0.70).

La reducción se observó en tumores con receptores hormonales positivos pero no para tumores sin expresión de receptores hormonales. La incidencia de tumores infiltrantes e *in situ* en conjunto se redujo en un 53% en la rama de exemestano respecto a placebo. El número de mujeres que deben tratarse (NNT) con exemestano para prevenir un episodio de cáncer de mama infiltrante es 26 si el tratamiento se mantiene durante 5 años. En cuanto a los efectos adversos graves, no hubo diferencias significativas en cuanto a fracturas óseas, eventos cardiovasculares, otros tumores o muertes atribuibles al tratamiento. En un estudio de calidad de vida asociado a MAP.3<sup>22</sup> se objetivó que exemestano tuvo un pequeño exceso de efectos negativos sobre los síntomas vasomotores (8% más), de disfunción sexual y de dolor (4% más), sobre todo entre los 6 meses y 2 años de tratamiento. Igualmente solo un 4% más de mujeres suspendieron el tratamiento de exemestano en comparación con placebo. Por tanto, exemestano tiene un impacto escaso sobre la calidad de vida de las mujeres y es un agente de prevención del cáncer de mama muy atractivo en mujeres posmenopáusicas. Los datos en la cohorte española del estudio MAP.3 fueron similares a los del estudio global<sup>23</sup>.

Respecto a anastrozol, un inhibidor no esteroideo de la aromatasa, en el estudio IBIS-II<sup>24</sup> se asignaron aleatoriamente 1.920 mujeres a anastrozol o placebo. Después de 5 años se encontró una reducción del 50% en tumores invasivos en el grupo de anastrozol (cociente de riesgos 0.50; IC 95%: 0.32-0.76; p= 0,001) a expensas de tumores con receptores hormonales. La incidencia acumulada de cáncer invasivo e *in situ* a los 7 años fue del 5.6% en la rama placebo y del 2.8% en el grupo de anastrozol. Para cáncer de mama invasivo las cifras a los 7 años serían de un 3.3% con placebo y de un 1.4% con anastrozol arrojando un NNT de 36.

Letrozol es otro inhibidor no esteroideo de la aromatasa que se está investigando en las mujeres portadoras de mutaciones deletéreas en BRCA1 y BRCA2. En el ensayo clínico LIBER, “**Prevention of Breast Cancer by Letrozole in Post-menopausal Women Carrying a BRCA1/2 Mutation**”<sup>25</sup> se estudia el efecto de letrozol en comparación con placebo en 386 mujeres posmenopáusicas con mutación BRCA1/2.

Este estudio aportará información muy valiosa ya que podría ofrecerse una alternativa a la mastectomía bilateral profiláctica para este grupo de mujeres.

En una aproximación innovadora, DeCensi y colaboradores han estudiado la eficacia preventiva de dosis bajas (5 mg en lugar de 20 mg) de tamoxifeno durante 3 años en comparación con placebo en 500 mujeres con antecedentes de carcinoma intraductal o hiperplasia atípica. En el grupo con tamoxifeno hubo 14 eventos neoplásicos (invasivos e *in situ*) por 1.000 personas-año en comparación con 23.9 eventos el grupo de placebo (cociente de riesgos 0.48; IC 95: 0.26-0.92; p= 0,02). El número necesario de personas tratadas para prevenir un evento fue 22 (IC 95%, 20-27). No hubo diferencias en efectos adversos, excepto un ligero aumento de sofocos en el grupo de tamoxifeno. Estos resultados hacen que la opción de tamoxifeno a dosis bajas sea muy atractiva, aunque el seguimiento es relativamente corto todavía<sup>26</sup>.

La “**United States Preventive Services Task Force**” (USPSTF) considera que tamoxifeno, raloxifeno y los inhibidores de aromatasa son potencialmente útiles teniendo en cuenta el perfil individualizado de riesgos y beneficios potenciales de cada mujer<sup>27</sup>. Esta guía establece el umbral de riesgo alto en el 3% de probabilidad de desarrollar cáncer de mama en 5 años, calculado por cualquier método. En la actualización de 2017, la guía GC164 del “**National Institute for Health and Care Excellence**” británico incorpora raloxifeno y los inhibidores de aromatasa como agentes preventivos, además de tamoxifeno en mujeres de riesgo alto y moderado<sup>28</sup>.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado de forma definitiva.
- Existen grupos numerosos de mujeres que pueden beneficiarse ya hoy día del uso de tamoxifeno, raloxifeno, exemestano o anastrozol en mujeres postmenopáusicas, y de tamoxifeno en premenopáusicas y disminuir de forma significativa los costes personales, sociales y económicos que supone el cáncer de mama.
- La mejora de la difusión de las opciones preventivas entre los médicos de atención primaria y especialistas y entre la población general es un reto que debe acometerse de forma decidida.
- La ola de obesidad y sedentarismo en nuestra sociedad necesita una atención decidida por su asociación creciente con nuevos casos de cáncer de mama.
- Las mejoras vendrán de un mejor conocimiento de la interacción entre genoma y ambiente, que permita identificar vías precoces en el proceso de la carcinogénesis para una intervención temprana con agentes muy bien tolerados.

### ☞ Bibliografía:

- [1] ECIS - European Cancer Information System. [actualizada 2019; consultada el 1 de Julio de 2019]. Disponible en : <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
- [2] Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
- [3] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and Breast cancer. Available at [dietandcancerreport.org](http://dietandcancerreport.org) y International Agency for Research on Cancer. Pharmaceuticals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol 100 A. Lyon, 2012, pp: 219-311.
- [4] Glantz SA, Johnson KC. The surgeon general report on smoking and health 50 years later: Breast cancer and the cost of increasing caution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(1):37-46.
- [5] Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, et al. Dietary patterns and breast cancer risk: A systematic review. *Anticancer Res* 2018;38(6):3209-22.
- [6] Gail MH. Twenty-five years of breast cancer risk models and their applications. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5): djv042 doi:10.1093/jnci/djv042.
- [7] Pastor-Barriuso R, Ascunce N, Ederra M, et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: A population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):249-59.
- [8] Pollán M, Ascunce N, Ederra M, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res*. 2013;15(1):R9
- [9] Cuzick J, Brentnall AR, Segal C et al. Impact of a panel of 88 single nucleotide polymorphisms on the risk of breast cancer in high-risk women: Results from two randomized tamoxifen prevention trials. *J. Clin. Oncol* 35, 743-750 (2017).
- [10] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-62.
- [11] Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361(9354):296-300.
- [12] MH Gail, JP Costantino, J Bryant, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(21):1829-46.
- [13] Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, et al. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2):443-6.
- [14] Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(23):1751-61.
- [15] 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(23):2727-41.
- [16] Land SR, Wickerham DL, Costantino JP et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295(23):2742-51.
- [17] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL 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(6):696-706.
- [18] 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(17):2327-33.
- [19] Cuzick J. Aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *J Clin Oncol*, 2005;23(8):1636-43.
- [20] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081-92.

- [21] Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2381-91.
- [22] Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1427-36.
- [23] Alés-Martínez JE, Ruiz A, Chacón JI, et al. Preventive treatments for breast cancer: recent developments. *Clin Transl Oncol* 2015;17(4):257-63.
- [24] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9922):1041-8.
- [25] NIH. US National Library of medicine. Clinical Trials.gov. (acceso el 28 de junio de 2019). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00673335?term=LIBER&rank=2>
- [26] DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1629-37.
- [27] US. Preventive Services. Task force. Draft Recommendation Statement. Breast Cancer: Medication Use to Reduce Risk. [01-2019;Accesed June 28, 2019]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/breast-cancer-medications-for-risk-reduction1>
- [28] NICE National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast. [última actualización marzo de 2017 y revisada sin cambios en enero de 2018;consultado el 28 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG164>



## ► Capítulo 47

# Seguimiento en cáncer de mama.

Encarna Adrover Cebrián, Manuel Algara López.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la población femenina, con una tasa de curación que se sitúa por encima del 80%. El incremento progresivo de su incidencia, asociado al envejecimiento de la población y por otro lado el cribado poblacional y el descenso de las cifras de mortalidad, han dado lugar a un mayor número de pacientes que son largas supervivientes (LSV) de cáncer de mama. El riesgo de recaída local, a distancia y de segundos cánceres de mama hace necesario disponer de un protocolo de seguimiento unificado, para mejorar la calidad de la asistencia sanitaria que dispensamos a las pacientes con una utilización eficiente de los recursos disponibles.

La clasificación molecular del cáncer de mama ha supuesto un cambio radical en el manejo de las pacientes. Las nuevas plataformas genómicas nos están permitiendo clasificar y tratar mejor, consiguiendo aumentar el beneficio de los tratamientos con las terapias disponibles: Respuestas y pronóstico son muy diferentes dependiendo del fenotipo tumoral. El TNM en su 8ª Edición (AJCC, 2017) aúna estadio patológico con fenotipo tumoral (estadios pronósticos patológicos) para clasificar a las pacientes con cáncer de mama inicial: Es la administración de una terapia adecuada basada en biomarcadores y extensión anatómica del cáncer, lo que ha permitido que pacientes anteriormente clasificadas en estadios II ó III, hayan mejorado de tal forma su pronóstico como para ser estadificadas Ib.

En base a esto, en 2015 la SESPM presentó un primer documento de recomendaciones de seguimiento acorde al riesgo y en 2017, la SEOM propició una reunión de los distintas especialidades implicadas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en España [SEOM (Soc. Española de Oncología Médica). GEICAM (Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama. SEC (Soc. Española de Cardiología). SEGO (Soc. Española de Obstetricia y Ginecología. SEMERGEN (Soc. Española de Médicos de Atención Primaria).

SEMFYC (Soc. Española de Medicina Familiar y Comunitaria). SEMG (Soc. Española de Médicos Generales y de Familia). SEOR (Soc. Española de Oncología Radio-terápica). SESPM (Soc. Española de Senología y Patología Mamaria). SOLTI (Grupo de Investigación Clínica en Cáncer de Mama)], para consensuar el seguimiento dentro de una atención multidisciplinar en las Unidades de Patología Mamaria. El ámbito de este consenso es el seguimiento que debe proponerse a las pacientes afectas de carcinomas de mama *in situ* e infiltrantes en estadios I-III, sometidas a tratamiento/s con intención curativa una vez finalizadas las terapias loco-regionales y la quimio/hormonoterapia en caso de estar indicadas. El periodo de tratamiento adyuvante, anti-estrogénico o con medicación anti HER2, quedará incluido en el seguimiento por las Unidades de Patología Mamaria. La planificación de tareas/consultas y las pruebas a realizar durante el seguimiento son responsabilidad del equipo multidisciplinar (Unidad de Patología Mamaria), que gestionará sus recursos de la manera más conveniente evitando duplicidades en las visitas y exploraciones que incomodan a la paciente y encarecen el proceso. El impacto que el diagnóstico de cáncer de mama tiene en las pacientes es inmenso, así como las necesidades y el soporte que precisan. El seguimiento debe cubrir todas las necesidades derivadas de los tratamientos aplicados así como la rehabilitación y reinserción socio-laboral posterior. Los objetivos irán por tanto enfocados a:

- **Detección precoz de la enfermedad** potencialmente curable (recidivas, nuevos primarios) y de la enfermedad a distancia.
- **Seguimiento de efectos secundarios** subagudos de los tratamientos aplicados para mejorar su tolerancia, si es posible.
- **Soporte psicológico continuado**, dado que la enfermedad puede afectar múltiples ámbitos de la vida (seguridad/incertidumbre, imagen corporal, relación familiar y social, aspectos laborales...).

Una adecuada información objetiva sobre la evolución de la enfermedad y la detección de signos/síntomas de repercusión psicológica deben ser considerados para su correcto tratamiento.

- **Educación para la salud.** En este empeño debe colaborar todo el equipo multidisciplinar desde el mismo momento del diagnóstico inicial. De igual importancia es el papel de la enfermería en ámbitos como la información y consejo sobre estilos de vida que puedan ayudar a las pacientes, animar y fortalecer la adherencia a los tratamientos adyuvantes, con las consiguientes mejoras en el afrontamiento de la enfermedad y la calidad de vida. Todo ello, con el fin de conseguir la mejor calidad de vida y lograr que las mujeres LSV se puedan reincorporar a los distintos ámbitos de su vida social, familiar y laboral de la forma más completa posible.

Un importante número de estudios han comparado distintas estrategias de seguimiento de las pacientes LSV de cáncer de mama. En estos estudios se ha valorado el seguimiento realizado por profesionales de Atención Primaria (AP) y se ha comparado el seguimiento habitual mediante visitas presenciales frente a visitas telefónicas.

También se han realizado estudios comparando la eficacia del seguimiento con pruebas radiológicas (radiografías, ecografías o gammagrafías óseas) además de analítica con marcadores tumorales, frente al seguimiento con visitas en las que solo se realiza la anamnesis, la exploración mamaria y una mamografía anual. Estos estudios han sido categóricos en sus conclusiones: No es útil la realización de pruebas radiológicas periódicas excepto la mamografía anual, y un médico o una enfermera puede realizar el seguimiento siempre que esté motivado y formado para atender las complicaciones o morbilidades que presentan las LSV.

▸ Grupo de riesgo	▸ Definición	▸ Recomendación
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tamaño ≤ 2 cm (categoría pT1).</li> <li>· Ausencia metástasis axilares (pN0 y pN1mic).</li> <li>· Tumor hormonosensible de bajo riesgo por plataforma genómica.</li> <li>· Carcinoma ductal <i>in situ</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Control clínico cada 6 meses, de forma alternada, compartido con AP durante 5 años.</li> <li>· Posteriormente control anual por AP.</li> <li>· Mamografía anual.</li> </ul>
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tamaño: 2-5 cm (categoría pT2).</li> <li>· Ausencia metástasis ganglionares, ó 1 a 3 metástasis (pN0 y pN1a).</li> <li>· Tumor hormonosensible riesgo intermedio por plataforma genómica.</li> <li>· Terapia neoadyuvante con respuesta completa patológica en mama y axila (ypT0/ypTis ypN0).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Control clínico cada 4 meses, de forma alternada, compartido con AP durante 2 años. Después cada 6 meses hasta el 5º año.</li> <li>· Posteriormente control anual por AP.</li> <li>· Mamografía anual.</li> </ul>
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tamaño &gt; 5 cm.</li> <li>· Tumor hormonosensible de alto riesgo por plataforma genómica.</li> <li>· Metástasis &gt; 3 ganglios (pN2 y pN3).</li> <li>· Terapia neoadyuvante con tumor invasivo residual en mama y/o axila.</li> <li>· Tumor localmente avanzado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Control clínico cada 4 meses de forma alternada, compartido con AP durante 5 años. Después cada 6 meses hasta los 10 años.</li> <li>· Posteriormente control anual por AP.</li> <li>· Mamografía anual.</li> </ul>

Tabla 47.1: Pruebas recomendadas y frecuencia de seguimiento acorde al riesgo de pacientes LSV mama.

La satisfacción de la paciente dependerá más del trato que reciba que del lugar donde se la controle. También concluyen que las recaídas son detectadas de manera similar en la AP o en la Atención Especializada (AE), sin diferencias en la supervivencia global con ninguno de los esquemas de seguimiento, siempre que se garantice a la paciente el acceso a los servicios de salud ante la presencia de un síntoma o signo de alarma. Las pacientes LSV que han superado un cáncer de mama requieren una excelente coordinación y comunicación entre la atención primaria y la especializada.

En base a lo anteriormente expuesto, se propone clasificar a las pacientes ya tratadas en el entorno hospitalario en tres grupos de riesgo, con los siguientes planes de seguimiento:

**Tabla 47.1** véase pág. 384

### 1. Pacientes de bajo riesgo.

- A Tumor invasivo** menor de 2 cm (categoría pT1), sin afectación ganglionar (pN0) o micrometástasis (pN1mi), independientemente del inmunofenotipo siempre que hayan recibido los tratamientos médicos (quimioterapia +/- agentes antiher2 +/- hormonoterapia) y locorregional correspondientes (cirugía +/- radioterapia RT).
- B Tumores hormonosensibles** (luminales/HER2 negativo) categorizados por una plataforma genómica como de bajo riesgo de recaída, independientemente de su tamaño (T1-T3 y N0/N1mi).
- C Carcinoma intraductal** sin riesgo familiar: Las pacientes BRCA con CDIS y cirugía conservadora + RT (+/- tamoxifeno) deberían considerarse de riesgo intermedio por el alto riesgo de segundos tumores y cánceres de intervalo y precisarían de técnicas complementarias a la mamografía (ecografía / resonancia magnética RM).

Estas pacientes serán atendidas cada 6 meses de forma compartida entre la AE y la AP durante los primeros cinco años. Después del quinto año serán visitadas una vez al año por la AP y en el caso de dudas se mantendrá el contacto con la AE.

### 2. Pacientes de riesgo intermedio.

- A Tumor entre 2 y 5 cm** (categoría pT2) y/o afectación ganglionar mínima (micrometástasis o con metástasis en 1-3 ganglios -pN1mi, pN1a-).
- B Tumores hormonosensibles** (luminales/HER2 negativo) categorizados por una plataforma genómica como de riesgo intermedio de recaída independientemente de su tamaño.
- C Tumores** que tras un tratamiento neoadyuvante presentan una remisión completa patológica a nivel local y axilar (ypT0/ypTis ypN0). Un reciente metaanálisis confirma que para los tumores fenotipo HER2 positivo (RRHH negativos) y triple negativos, aquellas pacientes que alcanzan respuestas ypTON0/ypTisN0 podrían estar curadas -algo impensable de decir hace unos años- si transcurridos 3 años, permanecen libres de recaída. Para tumores luminales B con índices proliferativos altos o luminales/HER2 positivos, la remisión completa también se asocia a mayor supervivencia, aunque sin claras diferencias significativas.

Estas pacientes serán atendidas cada 4 meses de forma compartida entre la AE y la AP durante los dos primeros años. Tras el segundo año continuarán con visita compartida entre la AP y la AE cada 6 meses hasta el quinto año, y posteriormente exclusivamente por la AP una vez al año facilitando en caso de duda el acceso rápido a la AE.

### 3. Pacientes de alto riesgo.

- A Tumores localmente avanzados** o con tratamiento locorregional incompleto (cirugía +/- RT si indicada). Aquí entrarían las pacientes mayores, con comorbilidad importante, en las que se opta por un tratamiento hormonal exclusivo – situación muy diferente a cuando se indica un tratamiento hormonal neoadyuvante.
- B Afectación ganglionar** en más de 3 ganglios (pN2-N3).

- **C Persistencia de carcinoma invasor** en mama y/o axila tras tratamiento neoadyuvante. Cuanto menor es la respuesta al tratamiento neoadyuvante -o mayor el volumen de tumor residual, sobre todo a nivel axilar- mayor es el riesgo de recaída. En tumores triple negativo, el riesgo es máximo.
- **D Tumores hormonossensibles** (luminales/HER2 negativo) categorizados por una plataforma genómica como de alto riesgo de recaída, independientemente de su tamaño.
- **E Pacientes con mutaciones BRCA** que desarrollan un primer cáncer de mama y no optan por una mastectomía bilateral (elevada tasa de recaídas locales y de segundos primarios, muchos de ellos de intervalo).

Estas pacientes serán atendidas cada 4-6 meses de forma compartida entre la AE y la AP durante los cinco primeros años. Tras el quinto año continuarán con visitas semestrales compartidas entre la AP y la AE, hasta el décimo año. A partir de entonces control exclusivamente por la AP una vez al año facilitando en caso de duda el acceso rápido a la AE.

▼ **La visita de seguimiento de las mujeres LSV de cáncer de mama debe incluir:**

- Anamnesis activa dirigida a descartar signos de recaída o presencia de secuelas, comorbilidades o segundas neoplasias.
- Exploración física de las glándulas mamarias, pared costal o área de la reconstrucción mamaria y cadenas ganglionares. Control de implantes/prótesis y eventos relacionados. Valoración del linfedema.
- Evaluar la adherencia al tratamiento hormonal (siempre que lo reciba).
- Revisión ginecológica anual en pacientes con útero íntegro en tratamiento con tamoxifeno.
- Fomentar hábitos de vida saludables: ejercicio físico regular, control del sobrepeso y evitar el consumo de tabaco y alcohol. Diversos estudios sugieren que el ejercicio físico y la pérdida de

peso en pacientes con sobrepeso aumentan la supervivencia; la ingesta excesiva de alcohol se ha relacionado con mayor riesgo de recaída y menor supervivencia.

- Mamografía anual bilateral (unilateral en caso de mastectomía) en dos proyecciones. El control anual se mantendrá a lo largo de toda la vida: estas pacientes tienen una probabilidad de desarrollar una recidiva local o un segundo tumor del 5-10% en los 10 años siguientes al diagnóstico, exceso de riesgo que se mantiene durante toda su vida. El primer control mamográfico tras cirugía conservadora no debe realizarse antes de los 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento radioterápico. En función de las características de la mama (mama densa, irradiación torácica previa) se realizará al menos una ecografía (y/o RM) siguiendo las recomendaciones de las Sociedades de Radiología. El estudio mamográfico puede ser efectuado en el ámbito de la AP, o bien con la ayuda de ginecología.
- Densitometría ósea bienal en pacientes con menopausia precoz (<45 años), y/o tratamiento con inhibidores de la aromatasa y T-score basal < -1 SD.

**4. Seguimiento de pacientes con lesiones premalignas.**

El carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) se considera un marcador de riesgo de cáncer en la mama afecta y en la contralateral; debido a la escasa expresión mamográfica de este tipo de lesiones, se recomienda complementar el estudio con ecografía y/o RM -a criterio del radiólogo- y examen clínico anual. Las hiperplasias ductales o lobulillares atípicas y la atipia de epitelio plano, constituyen un grupo de lesiones que pueden presentarse de forma pura o asociada entre ellas. Precisan una extirpación completa (quirúrgica o radiológica) y al menos, una primera valoración clínica y mamográfica a los 6 meses del diagnóstico, con controles posteriores anuales. En el caso de presentación de forma pura en el diagnóstico por biopsia con aguja gruesa (BAG), con concordancia radio-patológica y sin otra lesión de riesgo asociada, para algunos autores la indicación sería seguimiento con mamografía. No está claro que estas lesiones deban

volver al cribado poblacional, pero una vez adecuadamente tratadas y estabilizadas, podrían continuar el seguimiento en asistencia primaria. Dado el riesgo asociado de cáncer de mama (invasor y no invasor) constituyen el grupo de pacientes candidatas a tratamientos quimiopreventivos; en el caso de que se opte por recibirlo, el seguimiento debe realizarlo la Unidad de Patología Mamaria responsable.

Las lesiones proliferativas sin atipias (adenosis esclerosante, cicatriz radial,...) constituyen un grupo heterogéneo de lesiones histológicas que precisan al menos, una primera valoración clínica y mamográfica a los 6 meses del diagnóstico, ya fuera por BAG/exéresis radiológica o quirúrgica, pudiendo ser remitidas para seguimiento posterior a los programas de cribado poblacional.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El impacto que el diagnóstico de cáncer de mama tiene en las pacientes es inmenso y precisa de un soporte psicológico continuado dado que la enfermedad puede afectar múltiples ámbitos de la vida: Seguridad/incertidumbre, imagen corporal, relación familiar y social, aspectos laborales....
- Es precisa una adecuada información objetiva sobre la evolución de la enfermedad.
- El seguimiento debe cubrir todas las necesidades derivadas de los tratamientos aplicados así como la rehabilitación y reinserción socio-laboral posterior.
- Detección precoz de la enfermedad potencialmente curable (recidivas, nuevos primarios) y de la enfermedad a distancia.
- Educación para la salud: Una información clara y veraz con consejos sobre estilos de vida son imprescindibles para ayudar a las pacientes y fortalecer la adherencia a los tratamientos adyuvantes, con las consiguientes mejoras en el afrontamiento de la enfermedad y la calidad de vida.

#### ☞ Bibliografía recomendada:

- Algara M, Vicente F, Adrover E et al. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2015;28(1):24-33.
- Barnadas A, Algara M, Córdoba O et al. Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica; 2017. ISBN: 978-84-617-5803-6.
- Runowicz DC, Leach CR, Henry NL et al. American Cancer Society/ American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(6):611-35.
- Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;(5):CD001768.
- Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700-12.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 1.2019.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Survivorship. Version 1.2019.
- Giuliano AE, Connolly JL; Edge SB, et al. Breast Cancer: Major changes in the American Joint Committee on cancer 8th edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):290-303.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164-72.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981 22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open label, phase 3 non inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-10.
- Chlebowski RT. Obesity and breast cancer outcome: Adding to the evidence. *J Clin Oncol* 2012;30:126-28.
- Weaver AM, McCann SE, Nie J et al. Alcohol intake over the life course and breast cancer survival in western New York exposures and breast cancer (WEB) study: Quantity and intensity of intake. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(1):245-53.
- Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ et al. Atypical hyperplasia of the breast: Risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372(1):78-89.
- Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, et al. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(5):e96748.
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.

## ► Capítulo 48

### Cáncer de mama en el varón.

Jose Ignacio Mayordomo Cámara, Ángel Pareja López.

Entre el 0.6 y el 1% del total de cáncer de mama afectan al varón. Supone el 1% del total de las neoplasias masculinas<sup>1</sup>. Estudios epidemiológicos recientes indican que su incidencia aumenta en torno al 1.1% anual, debido al incremento de la esperanza de vida y una mayor concienciación de la población masculina<sup>2</sup>.

El cáncer de mama en el varón suele diagnosticarse a partir de los 60 años (10 años mayor que en la mujer) y su incidencia aumenta con la edad, sin la característica distribución bimodal femenina. En el 85% de los casos el diagnóstico es clínico. La etiología es desconocida, aunque se ha observado una mayor asociación con factores de riesgo genéticos en el caso de los varones.

Como factores de riesgo predisponentes se describen los traumatismos y exposición a radiaciones, administración exógena de estrógenos, trabajadores de altos hornos o alteraciones hormonales con desequilibrio en el metabolismo de estrógenos y progesterona: en enfermedades testiculares, tumores hipofisarios, cirrosis hepática y en el síndrome de Klinefelter. La ginecomastia no se considera un factor de riesgo o precursor del cáncer de mama, aunque está presente en un 20-40% de los casos<sup>3</sup>.

#### 1. Predisposición genética.

Hasta un 10-15% de cánceres de mama en el varón son de origen genético<sup>4</sup>. Las mutaciones en los genes BRCA, aunque raras en la población general, confieren un alto riesgo individual.

Variaciones en las vías de reparación del ADN relacionadas con BRCA 1 ó 2 están presentes en el 1% de la población y contribuyen al riesgo de cáncer de mama en hasta un 5% de los casos<sup>5</sup>. Estudios *in vitro* han demostrado que las células deficientes en BRCA1 son muy sensibles a la inhibición de la actividad de PARP, probablemente porque estas células son más dependientes de PARP1 para reparar roturas de ADN de una sola hebra. En estas poblaciones tumorales, la adición de un inhibidor de la PARP conduce a aberraciones cromosómicas, detención del ciclo celular y la apoptosis.

El Olaparib, inhibidor de la PARP oral, ha mostrado una actividad en pacientes con cáncer de mama BRCA<sup>6</sup>. A diferencia de las mujeres, la mutación del gen BRCA2 provoca mayor riesgo que el BRCA1, sugiriendo la existencia de factores hormonales que modifican la penetrancia del BRCA.

Aunque los hombres portadores de esta mutación tienen menor riesgo de padecer cáncer (5 a 10% durante la vida) que las mujeres con la misma alteración, este riesgo es 100 veces superior al de la población masculina general y es equivalente al de una mujer sin historia familiar de cáncer. Adicionalmente, la mutación del BRCA 2 se asocia a mayor riesgo de cáncer de próstata, páncreas y estómago<sup>6,7</sup>.

La mutación de este gen es responsable del 4 al 15% de aumento del riesgo familiar, lo cual indica la existencia de otros genes relacionados, como los siguientes: TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2, ATM, CHEK2 y NF1.

Los varones con historia familiar de cáncer de mama deben ser sometidos a seguimiento periódico, y aquellos ya diagnosticados, serán asesorados genéticamente para detectar mutaciones con un panel de múltiples genes que incluyan BRCA 2<sup>8</sup>.

La quimioprevención con tamoxifeno y la mastectomía profiláctica podrían estar indicadas, además de un seguimiento prostático.

#### 2. Histopatología.

Respecto a la histopatología, el subtipo más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante o no especial, apareciendo la forma *in situ* en el 10% de los casos. El carcinoma papilar infiltrante es más común en hombres que en mujeres, aunque sólo representa el 2-4% del total. El carcinoma intraductal está descrito, así como el carcinoma inflamatorio y la enfermedad de Paget del pezón en el varón. El carcinoma lobulillar es excepcional, tan solo entre el 1.5 y 1.9% de los casos<sup>9</sup>, debido a la ausencia de lóbulos mamarios en el varón, obligando su diagnóstico a estudiar el cariotipo del paciente.

### 3. Pronóstico.

Los factores que mejor se correlacionan con el pronóstico son, igual que en la mujer: El tamaño de la lesión, la afectación ganglionar linfática y la inmunohistoquímica tumoral. Los receptores de estrógenos y progesterona, así como el gen de amplificación HER2/neu deben ser estudiados sistemáticamente<sup>10</sup>. La gran mayoría de carcinomas de mama del varón (90%) expresan receptores de estrógenos y receptores de progesterona (tipo luminal)<sup>11</sup>. Solo un 4% sobreexpresan HER2 y menos del 1% son triple negativos. Los tumores de tipo Luminal A son los de mejor pronóstico<sup>12</sup>.

Según los registros poblacionales, la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido de forma importante en los últimos años en ambos sexos. Sin embargo, al ajustar estas tasas de mortalidad por edad, estadio y grado histológico, el descenso es significativamente menor en hombres, lo que sugiere la existencia de otros factores condicionantes.

Aunque los estudios no son concluyentes debido al número limitado de pacientes, las diferencias en el pronóstico podrían ser explicadas desde el punto de vista biológico, lo que implicaría que los tumores de la glándula mamaria en el hombre tienen una entidad biológica diferente a los tumores en la mujer<sup>13,14</sup>. El cáncer de mama del varón tiene un mayor grado histológico y marcadores de proliferación aumentados en comparación con su homólogo femenino. En un estudio que incluyó a 197 enfermos, los niveles altos de ciclinas A y B junto al índice mitótico elevado, se asociaron con un incremento de 2 a 3 veces del riesgo de muerte por cáncer de mama. Por el contrario, la sobreexpresión de ciclina D1 se relacionó con un aumento de la supervivencia.

El uso de perfiles genéticos para definir el pronóstico y guiar el tratamiento en los hombres con cáncer de mama no se ha validado. Aunque no hay información suficiente para sustentarlo, ésta podría ser una herramienta útil en el manejo y seguimiento de esta población específica de pacientes<sup>15</sup>.

La mayor edad al diagnóstico dificulta la aplicación de algunos tratamientos agresivos, lo que influye negativamente en los resultados. La supervivencia global a los 5 años es del 78% en mujeres mientras que en hombres es del 72% (RR 1,27).

### 4. Clínica y diagnóstico.

La mayoría de los cánceres de mama en el varón se presentan como un nódulo subareolar palpable y visible con la exploración clínica, generalmente asociado a modificaciones del complejo areola pezón y con mayor porcentaje de fijación a la pared torácica y afectación axilar. La exploración física debe ser completa y bilateral, incluyendo ambas axilas y campos supraclaviculares. Cualquier tumoración mamaria obliga a descartar un cáncer. El diagnóstico diferencial incluye: ginecomastia, quistes de inclusión epidérmicos, abscesos, metástasis de otros tumores, etc.

La ecografía es la primera prueba de imagen de elección en el estudio de las lesiones mamarias en varones. La mamografía tiene menor utilidad debido al escaso volumen mamario de la población masculina en general.

En los últimos años, la Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) ha sido ampliamente reemplazada por la Biopsia con Aguja Gruesa (BAG). No está claro el papel de la Biopsia Asistida por Vacío (BAV) en el cáncer de mama del varón, aunque sus indicaciones en general han aumentado en los últimos años. La PAAF podría ser más rentable en el varón que en la mujer<sup>12</sup>. La resonancia nuclear magnética permite un estudio más completo de la mama contralateral y de la axila. En tumores avanzados (Estadio III) con sospecha de extensión a distancia, se debe completar el estudio de extensión, al igual que en las mujeres, con una ecografía abdominal y/o tomografía toracoabdominal y una gammagrafía ósea. La determinación de marcadores tumorales, pruebas de función hepática y Tomografías con Emisión de Positrones (PET), forman parte de los estudios complementarios disponibles.

## 5. Tratamiento.

El tratamiento de elección más habitual del cáncer de mama del varón suele ser una mastectomía seguida de biopsia selectiva de ganglio centinela y/o disección axilar en caso de demostrarse la afectación de ganglios linfáticos. No existen estudios de preservación axilar en varones con ganglio centinela positivo. La cirugía conservadora de mama mediante tumorectomía seguida de radioterapia (RT) ha sido utilizada con resultados similares a las mujeres, en casos muy seleccionados<sup>16</sup>.

En las mujeres está demostrado que la cirugía conservadora es igual en términos de supervivencia a la cirugía radical. En hombres la evidencia es menor, puesto que en las series retrospectivas la tumorectomía no ha demostrado ser un factor predictor de recurrencia ni de mortalidad específica. Según los registros SEER entre 1983 y 2009, la frecuencia de cirugía conservadora fue de 46.3% en las mujeres frente a 11.8% en los hombres. Se ha encontrado que los hombres tratados con tumorectomía son con frecuencia mayores y tienen enfermedad avanzada o metastásica, lo cual sugiere que se utiliza esta técnica con intención paliativa y no como conservación de la mama. La cirugía conservadora también podría tener impacto en la imagen corporal del hombre, aunque éste sea significativamente menor que en la mujer<sup>17,18</sup>.

Respecto al manejo de la axila también es equivalente al realizado en las mujeres con cáncer de mama. Aunque solo encontramos series retrospectivas del uso de ganglio centinela en hombres, éstas han mostrado un adecuado rendimiento diagnóstico y los mismos beneficios, al evitar la morbilidad de la disección ganglionar sistemática.

El tratamiento sistémico adyuvante con quimioterapia y/u hormonoterapia se decidirá en base a la edad del paciente, estadio de la enfermedad y estado de los receptores hormonales. La terapia hormonal se recomienda en todos los pacientes con receptores positivos. En hombres con axila negativa la terapia adyuvante debe ser considerada en los mismos supuestos que en la mujer<sup>19</sup>. Existen datos limitados sobre la utilidad de tests genómicos en tejido tumoral para predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante<sup>20</sup>.

Con axila positiva, la quimioterapia adyuvante seguida de hormonoterapia (preferentemente tamoxifeno) u otras terapias hormonales, aumenta la supervivencia con resultados similares a las mujeres tratadas.

Actualmente no existen estudios controlados que comparen las diferentes opciones de tratamiento adyuvante. La cirugía o la radioterapia combinada con quimioterapia se recomiendan para reducir la recurrencia. La terapia hormonal, asociada en ocasiones a quimioterapia, puede aportar beneficios en tumores metastásicos (M1). El tratamiento médico es distinto en pacientes con sobreexpresión de HER2 y en los carcinomas que no expresan receptores hormonales ni HER2 (triple negativos).

El cáncer de mama en el varón presenta características bien definidas. Está relacionado con la exposición hormonal y la susceptibilidad genética (mutaciones germinales en BRCA2). En cuanto al tratamiento quirúrgico, destaca la baja frecuencia de cirugía conservadora. El tratamiento sistémico debe tener en cuenta la alta frecuencia de tumores con receptores hormonales positivos.



### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Menos del 1% del total de cáncer de mama afecta al varón. Entre los factores de riesgo destaca la influencia de un desequilibrio hormonal entre estrógenos y progesterona.
- El 10-15% de los casos tienen una mutación genética asociada. La más importante es la alteración del gen BRCA2.
- El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (NST). El grado histológico y el índice mitótico es mayor en comparación con su homólogo femenino.
- Se diagnostica a partir de los 60 años en forma de una lesión subareolar palpable en la exploración física.
- El estudio diagnóstico estandarizado se completa con una ecografía y biopsia con aguja gruesa.
- En los tumores en Estadio III es preciso descartar afectación a distancia.
- El tratamiento de elección más habitual es la mastectomía seguida de biopsia selectiva de ganglio centinela y/o disección axilar en caso de demostrarse la afectación de ganglios linfáticos.
- Los varones con historia familiar de cáncer de mama deben ser sometidos a seguimiento periódico, y aquellos ya diagnosticados, deben ser asesorados genéticamente.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Reiner A, Badve S. Carcinoma of the male breast. En: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. 4ª Ed. Lyon: IARC Press;2012;p.168-169. ISBN 978-92-832-2433-4.
- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277-300.
- [3] Fortea C, Martínez Ramos D, Escrig J et al. Ginecomastia y cáncer de mama en el varón. Estudio de 49 casos. Rev Senología Patol Mam 2011;24(4):141-5.
- [4] Willems PG. Susceptibility genes in breast cancer: more is less? Clin Genet 2007;72(6):493-6.
- [5] Tan DS, Marchiò C, Reis-Filho JS. Hereditary breast cancer: From molecular pathology to tailored therapies. J Clin Pathol 2008;61(10):1073-82.
- [6] Prada N, Ángel J, Ríos D. Cáncer de mama en hombres. ¿Es una entidad diferente al cáncer de mama en la mujer? Revisión de la literatura. Rev Colomb Cancerol. 2014;18:78-82.
- [7] Plevová P, Hladíková A. Genetic counselling in male carriers of BRCA1 and BRCA2 gene mutations. Klin Onkol.2012;25 suppl:S67-73.
- [8] Pritzlaff M, Summerour P, McFarland R, et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: Insights and unexpected results. Breast Cancer Res Treat 2017;161(3):575-86.
- [9] Ishida M, Mori T, Umeda T et al. Pleomorphic lobular carcinoma in a male breast: A case report with review of the literature. Int J Clin Exp Pathol 2013;6(7):1441-4.
- [10] Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol. 2018;29(2):405-17.
- [11] Piscuoglio S, Ng CKY, Murray M, et al. The genomic landscape of male breast cancers. Clin Breast Res 2016;22(16):4045-56.
- [12] Comin L, Oset M, Del Val JM, et al. Cáncer de mama en el varón: revisión de la literatura y aportación de nuestra casuística. Rev Senología Patol Mam. 2011;24(4):151-6.
- [13] Dabakuyo TS, Dialla O, Gentil J, et al. Breast cancer in men in Cote d'Or (France): Epidemiological characteristics, treatments and prognostic factors. Eur J Cancer Care 2012;21(6):809-16.
- [14] Deb S, Jene N, Fox SB. Genotypic and phenotypic analysis of familial male breast cancer shows under representation of the HER2 and basal subtypes in BRCA-associated carcinomas. BMC cancer, 2012;12:510.
- [15] Yokoyama J, Kobayashi T, Nakamura T, et al. A case of male breast cancer in which oncotype DX was used to determine the therapeutic strategy. Gan to kagaku Ryoho. 2012;39(12):2057-9.
- [16] Golshan M, Rusby J, Dominguez F, et al. Breast conservation for male breast carcinoma. Breast 2007;16(6):653-6.
- [17] Cloyd J, Hernandez-Boussard T, Wapnir I. Poor compliance with breast cancer treatment guidelines in men undergoing breast-conserving surgery. Breast Cancer Res Treat 2013;139(1):177-82.
- [18] Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir I. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: Analysis of SEER, 1983-2009. Ann Surg Oncol, 2013;20(5):1545-50.
- [19] Czene K, Bergqvist J, Hall P, et al. How to treat male breast cancer. Breast 2007;16Suppl 2:S147-54.
- [20] Turashvili G, Gonzalez-Lopereana M, Brogi E, et al. The 21-gene recurrence score in male breast cancer. Ann Surg Oncol 2018;25(6):1530-5.

## ► Capítulo 49

# Cáncer de mama en la mujer joven.

David Martínez Ramos, Eduardo Martínez de Dueñas, Laura Simón Monterde.

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– en torno a los 40 años<sup>1-5</sup>. 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<sup>6</sup>. 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, menarquía más precoz, más frecuente nuliparidad y mayor frecuencia de exposición hormonal en forma de anticonceptivos orales<sup>7</sup>. Se ha comunicado también que estos tumores presentan un peor pronóstico que en edades más avanzadas, con mayor probabilidad de recurrencia local y regional<sup>2</sup>.

Aunque se desconoce con exactitud por qué 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 histológico, mayor invasión linfática, necrosis, negatividad para receptor estrogénico, mayor frecuencia de sobreexpresión HER2, positividad para p53 y mayor frecuencia aneuploidía del DNA<sup>7</sup>.

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 BRCA1 o BRCA2.

## 1. Diagnóstico.

### 1.1. Mamografía y Ecografía.

Aunque algunos autores han comunicado buenos resultados con la mamografía para el estudio y diagnóstico de pacientes jóvenes<sup>8</sup>, 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 caso de mujeres jóvenes sintomáticas. No obstante, la sensibilidad de estas pruebas se ve superada por la combinación de las mismas, alcanzando una sensibilidad superior al 95% cuando se realizan ambas exploraciones<sup>9</sup>. Por lo tanto, en caso de mujeres jóvenes con lesiones palpables, la mejor alternativa diagnóstica parece ser la combinación de mamografía y ecografía.

### 1.2. Tomosíntesis.

La tomosíntesis es un método de imagen que mejora la precisión diagnóstica del cáncer de mama, especialmente en mamas densas. Por ello, parece lógico pensar que su uso sería recomendable también en mujeres jóvenes, con mamas más densas. Por otra parte, también se ha recomendado su uso en programas de cribado para el grupo de mujeres más jóvenes 40-49 años<sup>10</sup>.

### 1.3. Resonancia Magnética (RM).

La resonancia magnética es 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.

Asimismo, 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)<sup>11</sup>.

No obstante, la RM mamaria preoperatoria no ha demostrado una reducción de mortalidad, ni una reducción de la tasa de recaída local ni de metástasis a distancia, ni de la tasa de cirugía con márgenes libres. En cambio su uso sí parece asociarse a un aumento en la tasa de mastectomías<sup>12</sup>. Recientemente, se ha comunicado que los hallazgos en la resonancia que sugieren una extensión mayor de la enfermedad se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad en mujeres jóvenes<sup>13</sup>.

#### 1.4. 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.

## 2. 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 loco-regional de la enfermedad, tanto quirúrgico como radioterápico.

### 2.1. Tratamiento quirúrgico.

Aunque las pacientes con cáncer de mama representan un grupo con mayor probabilidad de recidiva tras cirugía conservadora, no existe suficiente evidencia para recomendar una mastectomía sistemática en todas las pacientes jóvenes 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<sup>14</sup>.

Sin embargo, esta mayor probabilidad de recidiva loco-regional, así como el impacto psicológico de ambos tipos de tratamiento 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<sup>15</sup>.

### 2.2. 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<sup>16</sup>. 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 algunas pacientes sometidas a cirugía con mastectomía<sup>17</sup>.

### 2.3. 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 sistémico adyuvante. Las mujeres jóvenes, a igualdad de estadio y de otros factores pronósticos clínico-patológicos, tienen un mayor riesgo de recaída y debería considerarse el tratamiento con quimioterapia. No obstante, la decisión final de administrar tratamiento adyuvante sistémico debe basarse en el riesgo individual de recaída y la previsible sensibilidad a cada tratamiento (dependiendo del estado del RE, RP y HER2). Para pacientes con cánceres con receptores hormonales positivos, el tratamiento con quimioterapia seguido del tratamiento hormonal adyuvante es todavía mejor que cualquiera de los dos de manera aislada, por lo que podría considerarse la mejor opción en este grupo de pacientes<sup>18</sup>.

El esquema óptimo de quimioterapia es una secuencia de antraciclinas y taxanos, incluyendo trastuzumab en caso de sobreexpresión o amplificación de HER2.

Los ensayos aleatorios han demostrado que los agonistas de la GnRH (como la goserelina) administrados desde antes de iniciar la quimioterapia y luego simultáneamente con la quimioterapia adyuvante protegen de la insuficiencia ovárica y reducen el riesgo de menopausia inducida por quimioterapia, mejorando significativamente la probabilidad de un futuro embarazo. Esta opción no compromete el beneficio de la quimioterapia<sup>19</sup>.

#### 2.4. 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<sup>18</sup>. Los tratamientos hormonales actualmente recomendados para mujeres premenopáusicas incluyen tamoxifeno (durante 5-10 años) y la combinación de supresión ovárica y tamoxifeno o un inhibidor de aromatasas (p.e. exemestano). Según los resultados de los ensayos clínicos SOFT y TEXT, esta última combinación (análogo de LH-RH y exemestano) constituye una opción más efectiva que tamoxifeno solo y que la combinación de análogo de LH-RH y tamoxifeno, especialmente para las pacientes más jóvenes, con mayor riesgo de recaída y que han recibido quimioterapia adyuvante<sup>20-22</sup>. No obstante, precisamente es en estas pacientes más jóvenes donde peor se tolera la combinación y por ello es conveniente una discusión equilibrada de los efectos adversos, riesgos y beneficios asociados.

### 3. 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 más intenso durante los 5 primeros años, cuando las probabilidades de recidivas son significativamente superiores<sup>22</sup>.

Por otra parte, las mujeres jóvenes que han recibido tratamiento sistémico adyuvante tienen un acusado descenso de su densidad mineral ósea, por lo que debería guardarse una especial atención a su salud ósea, recomendándose la realización de una densitometría ósea periódicamente. Un estilo de vida saludable (dieta equilibrada con consumo elevado de frutas y vegetales frescos, mantener un peso normal, actividad física regular, moderar el consumo de alcohol y evitar el tabaco) se asocia a un menor riesgo de recaída y de cáncer de mama contralateral.

Por último, las pacientes que llevan hormonoterapia adyuvante con tamoxifeno deberían realizarse revisiones ginecológicas anualmente y una rápida evaluación de cualquier sangrado vaginal debido al pequeño riesgo de carcinoma endometrial.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Es difícil definir lo que es una “mujer joven” aunque la mayoría de autores consideran un límite entorno a los 40 años.
- La mujer joven presenta mayor probabilidad de recaída local y regional.
- Las pruebas de imagen con mejor rendimiento son la ecografía, la tomosíntesis y la resonancia magnética.
- Los tratamientos suelen ser más intensos y el seguimiento debe ser también más frecuente por el mayor riesgo de recaída local y sistémica.

### ☞ 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(11):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(2):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 Mamar* 2012;25(2):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;21(3):302-15.
- [5] Ellsworth WA, Bass BL, Skoracki RJ et al. Breast reconstruction in women under 30: a 10-year experience. *Breast J*. 2011;17(1):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(9):736-47.
- [7] Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003;12(4):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(1):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(4):935-40.
- [10] Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, et al. Association of digital breast tomosynthesis vs digital mammography with cancer detection and recall rates by age and breast density. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 28. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.7078. [Epub ahead of print]
- [11] 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(13):1905-17.
- [12] Houssami N, Turner R, Macaskill P, et al. An individual person data metaanalysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):392-401.
- [13] Bitencourt AGV, Eugênio DSG, Souza JA, et al. Prognostic significance of preoperative MRI findings in young patients with breast cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):3106.
- [14] Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):212.
- [15] Roje Z, Roje Z, Janković S, et al. Breast reconstruction after mastectomy. *Coll Antropol*. 2010;34 (Suppl 1):113-23.
- [16] 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(19):1378-87.
- [17] 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(4):659-63.
- [18] 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(9218):1869-74.
- [19] Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32.
- [20] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46.
- [21] Paganì O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371(2):107-18.
- [22] Poggio F, Lambertini M, Bighin C, et al. Management of young women with early breast cancer. *ESMO Open*. 2018;3(Suppl1):e000458.

## ► Capítulo 50

# Fertilidad y cáncer de mama.

Gema Domingo Zaragoza, Rafael Fábregas Xaudaró,  
Ventura Coroleu Lletget, Miguel Angel Checa Vizcaino.

### 1. Epidemiología.

En el último siglo, los cambios sociológicos han dejado atrás las ataduras sobre la necesidad 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<sup>1</sup>.

En la última década se ha observado un aumento de la demanda de los servicios asistenciales en relación con este problema, lo que es debido a varios factores fundamentales: La población estéril tiende a consultar más frecuentemente, gracias a la mayor accesibilidad de servicios especializados y a una mayor confianza en su eficacia. Además, la perspectiva social de las mujeres ha cambiado totalmente y esto es debido a su incorporación masiva al mundo laboral, lo que ha ocasionado consecuencias de elevada trascendencia reproductiva, como el retraso en la maternidad por el uso de anticonceptivos, el incremento de la denominada «edad reproductiva social» y la demanda de técnicas de reproducción asistida<sup>2</sup>.

El retraso de la edad de la maternidad es una de las primeras consecuencias del éste cambio sociológico. Actualmente en España la edad media de la maternidad es a los 32,6 años (Instituto Nacional de Estadística 2017) y el porcentaje de parejas sin embarazo tras 1 año sin anticoncepción es del orden del 15-25%. De hecho, alrededor de una de cada 4 a 6 parejas que deja de utilizar un método anticonceptivo padecerá una infecundidad involuntaria de 1 año<sup>3</sup>.

También el bienestar sanitario proporcionado por estos cambios sociológicos ha incrementado la esperanza de vida y la mejora de los tratamientos de enfermedades graves como el cáncer de mama. En consecuencia, las mujeres que padecen esta enfermedad tienen tasas de supervivencia superiores al 80% gracias al diagnóstico temprano y al tratamiento terapéutico.

Se produce, por lo tanto, una situación compleja en la que 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, por lo que la elevada supervivencia de éstas pacientes permite plantear esta posibilidad<sup>1</sup>.

### 2. Tratamiento de la esterilidad.

En la actualidad, son muchas las inquietudes que se presentan acerca de la seguridad de los fármacos potentes a nivel hormonal utilizados para la estimulación ovárica, con el uso creciente de tecnologías de reproducción asistida (TAR)<sup>4</sup>. A pesar del efecto reconocido de los medicamentos en la esterilidad y en otros cambios hormonales del sistema reproductor femenino, solo un número limitado de estudios han tratado de iluminar la posible correlación entre el cáncer de mama y dichos medicamentos<sup>5</sup>. Cuando se evaluó el riesgo de cáncer de mama por separado para las mujeres con partos y núlparas, no se encontró evidencia de un mayor riesgo de cáncer después de la TAR en ninguno de los grupos. Además, fue examinada la asociación entre la esterilidad y el uso de cualquier medicamento para la fertilidad y el riesgo subsiguiente de cáncer de mama y no hubo un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de mama debido a los medicamentos de inducción de la ovulación<sup>4,6</sup>. La infertilidad en sí misma parece ser un factor de riesgo independiente para el cáncer ginecológico. A pesar de que, las desventajas serias de estos estudios son el número limitado de pacientes de cáncer y/o el corto período de seguimiento, las indicaciones poco claras de la prescripción de esos medicamentos y la incapacidad de controlar a las pacientes para la coexistencia simultánea de otros factores que pueden causar cáncer de mama. Son necesarios más estudios en el futuro para examinar los fármacos que son utilizados en estos tratamientos y su relación con el cáncer de mama<sup>5,6</sup>.

Los hallazgos de los anteriores estudios se suman a la creciente evidencia de que el tratamiento para la fertilidad no aumenta el riesgo de cáncer de mama. Estos resultados son tranquilizadores tanto para las mujeres que pasan por los tratamientos de fertilidad como para los médicos que asesoran a las mujeres con problemas de fertilidad. Sin embargo, dado que la mayoría de las mujeres que han recibido tratamiento para la fertilidad aún son jóvenes, se necesitan estudios con un seguimiento más prolongado para investigar más a fondo dicho riesgo<sup>4</sup>.

### 3. Efecto de la quimioterapia y radioterapia en el cáncer de mama.

La terapia oncológica, incluida la quimioterapia y la irradiación, puede tener un impacto significativo en la función ovárica de las mujeres jóvenes y edad avanzada. Además, la extensión del daño a menudo depende de la dosis y el tipo de agente quimioterápico, ya que dichos agentes pueden ser más gonadotóxicos que otros<sup>7</sup>. Varios estudios han demostrado que el embarazo después del cáncer de mama no tiene un mayor riesgo de recurrencia e incluso puede tener un efecto protector. El tiempo de espera recomendado para la gestación tras finalizar el tratamiento se organiza en función del estadio inicial de la enfermedad, la edad de la paciente y la evolución posterior. No es aceptable un intervalo menor de 6 meses, siendo recomendable una demora de 2 años tras la finalización del tratamiento. Sin embargo, no hay datos publicados que apoyen esta recomendación. Un metaanálisis mostró que esperar 2 años o más no tuvo impacto en la supervivencia libre de enfermedad. Es interesante observar que las pacientes con cáncer de mama que quedaron embarazadas dentro de los 2 años posteriores a su diagnóstico tuvieron una mejor supervivencia sin enfermedad, lo que sugiere que quedar embarazada después del tratamiento de cáncer de mama puede incluso tener un efecto protector<sup>1,8</sup>.

Para las mujeres con un cáncer de mama HER2 positivo, se sugiere aplazar el embarazo hasta que se haya completado todo el tratamiento, especialmente dada la mejora en la supervivencia libre de enfermedad y en general con terapias anti-HER2. Además, el tiempo de espera debe tomar en cuenta el riesgo individual de recaída, y algunos expertos sugieren que

para las mujeres en alto riesgo, se debe considerar aplazar el embarazo hasta 5 años. Sin embargo, para aquellos en bajo riesgo, esperar tan solo 6 meses puede ser seguro<sup>8</sup>.

En definitiva, no existen pautas establecidas con respecto al momento de la concepción después del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Los estudios sugieren un efecto protector del embarazo y una mejor supervivencia en mujeres tratadas con cáncer de mama en comparación con los controles. Las terapias más actualizadas que surgieron después del tratamiento de muchas de las mujeres en estos estudios pueden mejorar aún más el pronóstico. Se puede recomendar esperar hasta que se completen las terapias adyuvantes, especialmente para las mujeres con mayor riesgo de recurrencia. Sin embargo, las decisiones deben sopesarse frente al riesgo de una edad materna avanzada y un menor éxito de quedar embarazada<sup>8,9</sup>.

### 4. Preservación de la fertilidad.

Cientos de miles de mujeres son diagnosticadas con cáncer en sus años reproductivos. Los avances en el tratamiento del cáncer de mama dan como resultado un mayor número de mujeres que sobreviven al cáncer, lo que aumenta la demanda de opciones efectivas e individualizadas de preservación de la fertilidad. Desafortunadamente, el asesoramiento sobre fertilidad sigue siendo un problema para muchos especialistas en cáncer de mama, debido a que continua la percepción de que el embarazo pueden empeorar el pronóstico del cáncer, a pesar de la falta de evidencia científica total que respalde esta idea. Actualmente, la toma de decisiones para pacientes diagnosticadas con cáncer requiere un conocimiento actualizado de la eficacia y seguridad de las técnicas disponibles<sup>10</sup>.

#### 4.1. Quimioprofilaxis.

El tratamiento con agonistas de GN-RH de pacientes con cáncer en las terapias oncológicas han sido utilizados durante décadas. Este procedimiento preserva la evidencia del mantenimiento de la función ovárica después del tratamiento en mujeres tratadas antes de la pubertad que en mujeres tratadas después de la menarquía<sup>11</sup>. Los estudios experimentales en animales han demostrado un efecto protector; sin embargo, los estudios con mujeres han mostrado resultados contradictorios.

Las pautas establecidas por las sociedades médicas han declarado que no existen pruebas concluyentes de que los análogos de Gn-RH sean realmente efectivos para proteger la función ovárica de los agentes quimioterapéuticos. Sin embargo, recientemente, varios estudios aleatorios controlados con pacientes con cáncer de mama reveló que la supresión ovárica con Gn-RH en mujeres jóvenes con cáncer de mama redujo el riesgo de insuficiencia ovárica después de la quimioterapia y las tasas de embarazo aumentaron sin efectos adversos sobre el pronóstico del cáncer<sup>10</sup>.

Aunque las guías de práctica clínica de ASCO sugieren que el tratamiento con análogos de Gn-RH puede tener beneficios médicos, como la reducción del sangrado vaginal anormal en pacientes con bajo recuento de plaquetas, su aplicabilidad clínica todavía es controvertida y se necesita investigación adicional, que incluya un seguimiento a largo plazo de una gran cohorte, para confirmar estos hallazgos<sup>11-13</sup>.

#### 4.2. Criopreservación de embriones.

En la actualidad, es considerada la técnica más segura para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer y se utiliza cuando hay embriones supernumerarios en los ciclos de las tecnologías de reproducción asistida, cuando existe riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica o en otras circunstancias.

La estimulación ovárica controlada (COS) se logra mediante inyección subcutánea de gonadotropinas durante 8-14 días, junto con el bloqueo hipofisario con análogos de Gn-RH. El crecimiento folicular se monitoriza mediante ecografía transvaginal y la maduración final de los ovocitos se puede desencadenar con HCG o Gn-RH<sup>10</sup>.

Esta posibilidad solo es factible para las mujeres pos púberes con un compañero o donante, y la técnica tiene aspectos éticos y legales a tener en cuenta, ya que en algunos países, la criopreservación de embriones está prohibida por la ley<sup>5</sup>. Sin embargo, la toma de decisiones requerida para seleccionar el esperma del donante puede ser una barrera insuperable, emocional y logísticamente, para algunas mujeres en el período inmediato después del diagnóstico de cáncer<sup>7,12,14,15</sup>. Otro límite del procedimiento es que le brinda a la mujer la posibilidad de un embarazo, pero no le devuelve la fertilidad, ya que no tiene efectos en la restauración del ciclo ni reanuda la ovulación.

Por lo tanto, la concepción espontánea no es posible<sup>11</sup>. Finalmente, la hiperestimulación ovárica requerida para el desarrollo del folículo in vivo antes de la recuperación puede requerir un ligero retraso en el tratamiento del cáncer, de 2 a 4 semanas; este retraso puede no ser posible para las mujeres con ciertos tipos de cáncer muy avanzados<sup>7,14</sup>.

Las tasas de éxito son comparables a las de las poblaciones no oncológicas para la Fecundación In Vitro (FIV), y pueden variar según la edad de la mujer. Los datos publicados revelan una tasa de nacimientos vivos del 42% por transferencia de embriones descongelados en mujeres <35 años, 40% en mujeres de 35 a 37 años y 34% en mujeres de 38 a 39 años<sup>11</sup>.

#### 4.3. Criopreservación de ovocitos.

Otro método de preservación de la fertilidad es recuperar ovocitos inmaduros por vía transvaginal, sin estimulación hormonal. Este procedimiento es seguido por la maduración in vitro y la crioconservación de embriones. La técnica implica la estimulación supervisada con hormonas gonadotróficas durante 10-14 días para producir múltiples folículos<sup>10,15</sup>.

La crioconservación de ovocitos después de la COS se considera una buena opción para las perspectivas de embarazo en el futuro de pacientes jóvenes sin necesidad de iniciar urgentemente la quimioterapia/radioterapia.

Las ventajas potenciales de esta técnica también pueden ser realizadas en mujeres solteras. A pesar de esto, el método ofrece la posibilidad de obtener un embarazo, pero no restaura la fertilidad de las mujeres oncológicas. No es factible para las mujeres pre púberes, ya que requiere madurez sexual, ni para las pacientes con necesidad urgente de someterse a tratamientos oncológicos. Recientemente, se ha propuesto un nuevo protocolo de estimulación que proporciona una doble estimulación tanto en la fase folicular como en la lútea del mismo ciclo menstrual, con el objetivo de maximizar el número de ovocitos recuperados en un solo ciclo. Sin embargo, se debe informar a las mujeres que la edad en el momento de la preservación de la fertilidad está fuertemente relacionada con las posibilidades de éxito, ya que la edad de los ovocitos determina la tasa de embarazo<sup>11,12</sup>. Otro aspecto crucial es el rendimiento de la técnica basada en el número de ovocitos recuperados.



Se ha mostrado una relación no lineal entre el número de ovocitos recuperados y las posibilidades de embarazo después del tratamiento de FIV.

Además, en los centros de TAR altamente cualificados, la tasa de nacidos vivos por ovocito vitrificado se encuentra en torno al 5.7%, por lo que se necesitan aproximadamente 10 ovocitos para dar a la paciente una posibilidad real de embarazo. También es importante no olvidar que no existe una evidencia clara de que las pacientes con ciertos cánceres específicos o pacientes con mutaciones conocidas del gen BRCA puedan tener una reserva ovárica reducida relacionada con la malignidad. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar el tema<sup>11</sup>.

#### 4.4. Criopreservación del tejido ovárico.

Este procedimiento consiste en una ooforectomía laparoscópica o biopsia de tejido ovárico, seguido de la disección del tejido cortical ovárico en pequeños fragmentos y criopreservación. No requiere de estimulación ovárica y hay un retraso mínimo en el tratamiento. Posterior al tratamiento oncológico, el tejido se puede trasplantar o los folículos se pueden aspirar, y los ovocitos se maduran in vitro<sup>10,15</sup>. La criopreservación de tejido ovárico y la posterior reimplantación son ahora la única opción disponible para la preservación de la fertilidad en mujeres pre-púberes y pacientes que no pueden retrasar el inicio de los tratamientos oncológicos. La gran ventaja de este método es que con el injerto del tejido ovárico descongelado no solo se restablecen las posibilidades de embarazo sino también la función endocrina ovárica y se puede lograr un embarazo natural. En cambio, esta técnica presenta una limitación de edad, debido a la escasez de folículos primordiales contenidos en los ovarios después de 35-36 años<sup>15</sup>.

Desafortunadamente, en la actualidad, la criopreservación del tejido ovárico y el posterior injerto se consideran un procedimiento experimental, principalmente debido a la escasez de datos sobre el resultado de la técnica. No requiere anestesia general, y el injerto puede ser fácilmente accesible para la ecografía durante la COS y la extracción de ovocitos.

Los principales y más experimentados grupos de investigación publicaron algunas cohortes retrospectivas, con tasas de nacidos vivos del 23 al 37%<sup>11</sup>.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El cáncer de mama es uno de los procesos neoplásicos más frecuentes durante la vida reproductiva de la mujer.
- La modificación en nuestro estilo de vida ha provocado que en muchos casos se retrase la maternidad y por consiguiente alguna mujer sufra una neoplasia mamaria antes de haber cumplido sus deseos genésicos.
- Actualmente la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia confieren a estas pacientes unas posibilidades de curación muy elevadas, a cambio en muchas de ellas su fertilidad se va a ver comprometida por el efecto de estas terapias.
- La preservación de la fertilidad y vitrificación de óvulos en estas pacientes antes de empezar la quimioterapia o la radioterapia, es la opción que permite con mayores posibilidades conservar las perspectivas genésicas de las pacientes afectas de cáncer de mama. Esta técnica no compromete el pronóstico ni retrasa el momento del inicio de la terapia.

## Bibliografía:

- [1] Giménez M J, Cusidó M, Fábregas R. Consenso sobre cáncer de mama y fertilidad. *Rev Senol Patol Mam* 2009;22(4):137-43.
- [2] Fertilidad y reproducción asistida. Federico Pérez Milán, Ana Monzó Miralles, José Antonio Castilla, Agustín Ballesteros Boluda, Jorge Alonso Zafra, Gorka Barrenetxea Ziarrustra, José Luis Gómez Palomares, Miguel Ruiz Jorro, Rosa Tur Padró. SEF, Sociedad Española de Fertilidad.
- [3] Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. *EMC Ginecología-Obstetricia* 2014;50(3):1-53.
- [4] Lundberg FE, IliadouAN, rodriguez-Wallberg K et al. Ovarian stimulation and risk of breast cancer in Swedish women. 2017;108(1):137-44.
- [5] Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24(1):39-50.
- [6] Taheripannah R, Balash F, Anbiaee R, et al. Breast cancer and ovulation induction treatments. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):395-9.
- [7] Cosgrove CM, Salani R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;55:37-48.
- [8] Lopresti M, Rizack T, Dizon DS. Sexuality, fertility and pregnancy following breast cancer treatment. *Gland Surg.* 20187(4):404-10.
- [9] Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015;24(3):201-7.
- [10] Carneiro MM, Cota AM, Amaral MC et al. Motherhood after breast cancer: can we balance fertility preservation and cancer treatment? A narrative review of the literatura. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(3):244-52.
- [11] Pinelli S, Basile S. Fertility preservation: Current and future perspectives for oncologic patients at risk for iatrogenic premature ovarian insufficiency. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6465903.
- [12] Rajabi Z, Aliakbari F, Yazdekhasti H. Female fertility preservation, clinical and experimental options. *J Reprod Infertil* 2018;19(3):125-32.
- [13] Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K et al. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(3):761-9.
- [14] Bajpai J, Majumdar A, Satwik R et al. Practical consensus recommendations on fertility preservation in patients with breast cancer. *South Asian J Cancer.* 2018;7(2):110-4.
- [15] Stern C, Agresta F. Setting up a fertility preservation programme. *Best Pract Res Obstet Gynaecol* 2019;55:67-78.

## ► Capítulo 51

# Cáncer de mama y embarazo.

Octavi Córdoba Cardona, Lourdes Carrillo Guivernau.

Durante el embarazo la mama se prepara para su función, la lactancia de las crías de los mamíferos. Durante la gestación se observa una progresiva proliferación y aumento de la arborización de los ductos mamarios por influencia de las altas concentraciones de estrógenos y progesterona. Además de estos cambios estructurales, durante el embarazo se observan cambios genéticos y epigenéticos que modifican el riesgo de cáncer de mama posterior y la frecuencia de patrones inmunohistoquímicos. En este capítulo se revisará el manejo del cáncer de mama diagnosticado durante la gestación y el efecto pronóstico que puede tener un embarazo después del tratamiento del cáncer de mama.

### 1. Cáncer de mama diagnosticado durante la gestación.

Se debe diferenciar el cáncer de mama asociado a la gestación del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo. Existen diferentes definiciones de cáncer de mama asociado a gestación que incluyen los casos de cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo hasta 1, 2 o hasta 5 años después<sup>1,2</sup>. En el concepto de cáncer de mama asociado a la gestación interesa el efecto pronóstico que pueda tener el embarazo en el pronóstico del cáncer. En general, los estudios coinciden (aunque no todos) en que el cáncer de mama asociado al embarazo tiene peor pronóstico aunque no queda claro si es debido a la biología del tumor o a un retraso en el diagnóstico<sup>3</sup>.

#### 1.1. Diagnóstico.

La exploración física de las mamas durante el embarazo es difícil por los cambios fisiológicos. Por ese motivo se recomienda que ante la aparición de una masa palpable durante la gestación, realizar en primer lugar una ecografía sin esperar al control evolutivo ya que solo retrasa el diagnóstico. La ecografía tiene una mejor sensibilidad que la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo.

Si la ecografía de mama muestra claramente la presencia de una cavidad de contenido líquido y paredes lisas, se puede obviar la mamografía del algoritmo diagnóstico. Si la ecografía es negativa, dudosa, no coincide con la exploración o es claramente positiva se debe efectuar siempre una mamografía con protección abdominal. El diagnóstico de toda lesión sólida de nueva aparición en una gestante debe realizarse mediante una biopsia con aguja gruesa, ya que la punción con aguja fina puede dar lugar a falsos positivos, por lo que se desaconseja su uso.

#### ► Técnicas de diagnóstico:

##### A Mamografía.

La mamografía en gestantes pierde sensibilidad por el aumento de densidad global de la mama que se produce de forma fisiológica. No debe dudarse en utilizarla siempre que sea preciso y en cualquier momento de la gestación. La exposición a la que se somete al útero es mínima y se puede disminuir con protección abdominal mediante un delantal de plomo. Es importante tranquilizar a la paciente sobre la inocuidad de la técnica. Si es posible, se preferirá un mamógrafo digital ya que utiliza una dosis de radiación menor y tiene mayor sensibilidad en las mamas densas, como son las de la mujer gestante.

##### B Ecografía.

La ecografía es una técnica de gran utilidad pero no sustituye nunca a la mamografía que es la técnica que más exhaustivamente estudia las mamas. Suele identificar bien las lesiones palpables y distingue entre masas sólidas y líquidas.

##### C Resonancia Magnética.

Se debe individualizar y no utilizar de forma rutinaria en las pacientes gestantes, ya que requiere del uso del Gadolinio, que es un fármaco clasificado dentro de la categoría C de la FDA. Por otro lado, a partir del 2º trimestre de gestación, la gestante no tolerará el decúbito supino lo que puede dificultar su correcta realización.

#### **D Estudio de extensión.**

Dado que el estudio de extensión en ocasiones utiliza pruebas con radiaciones ionizantes que pueden comprometer al feto, se recomienda realizar pruebas dirigidas por la clínica y evitar las pruebas de rutina. Se debe individualizar cada caso y valorar la posible exposición fetal y el beneficio derivado de la realización de la prueba. Cuando sea posible se retrasarán las pruebas hasta la finalización de la gestación.

### **1.2. Tratamiento.**

En general, el tratamiento del cáncer de mama durante la gestación debe seguir las mismas pautas que para pacientes no embarazadas, aunque teniendo en cuenta las particularidades de cada trimestre y los posibles efectos sobre el feto. Sin embargo, el tratamiento debe abordarse con intención curativa. Por lo tanto, el tratamiento del cáncer de mama durante la gestación no debe retrasarse innecesariamente debido al embarazo. La interrupción voluntaria del embarazo ha de ser una decisión personal de la paciente, no una recomendación terapéutica. La interrupción del embarazo no ha demostrado que mejore los resultados en el cáncer de mama durante el embarazo. El tratamiento oncológico del cáncer en gestantes y el control de la gestación durante el mismo se debe realizar en centros con experiencia en este campo y por un equipo multidisciplinar<sup>4</sup>. El esquema terapéutico dependerá de la edad gestacional, el estadiaje y de las características histológicas e inmunohistoquímicas del cáncer.

#### **A Tratamiento locoregional.**

En general se deben seguir las mismas indicaciones quirúrgicas que en pacientes no gestantes. La cirugía conservadora es viable y segura en mujeres embarazadas con cáncer de mama y no tiene un impacto adverso en las tasas de recurrencia locoregional o tasas de complicaciones posquirúrgicas. Sin embargo, la radioterapiaterapéutica de la mama está contraindicada durante el embarazo debido al riesgo asociado con la exposición a la radiación fetal. A partir de las 24-25 semanas de gestación se debe monitorizar al feto antes y después de la intervención y colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo 10º durante el procedimiento a partir del 2º-3º trimestre.

La axila se estudiará mediante biopsia selectiva de ganglio centinela cuando esté indicado ya que se ha demostrado la seguridad del procedimiento durante el embarazo. Se preferirá la inyección intratumoral y se ajustará la mínima dosis eficaz de tecnecio<sup>5</sup>. Están contraindicados los colorantes vitales para la identificación del ganglio centinela.

#### **B Radioterapia.**

La radioterapia de consolidación del tratamiento conservador está contraindicada durante la gestación. Este factor puede condicionar que en algunos casos se deba recomendar una mastectomía en caso de que la paciente no deba recibir tratamiento con quimioterapia y se prevea la finalización del parto más de dos meses después de la cirugía. La radioterapia durante la gestación sólo es posible plantearla en casos muy seleccionados de enfermedad metastásica, después de descartar otras opciones y valorando según la localización de la metástasis, el riesgo de irradiación fetal.

#### **C Quimioterapia.**

La quimioterapia se podrá utilizar tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia, siguiendo las mismas indicaciones que en no gestantes durante el segundo y tercer trimestre de gestación. Durante el primer trimestre está contraindicada por el riesgo de malformaciones fetales y aborto. Se podrá administrar quimioterapia con esquemas basados en antraciclinas y taxanos<sup>6</sup>. Está contraindicado el tratamiento con trastuzumab y otras terapias anti-HER2 así como el tratamiento hormonal.

### **1.3. Control obstétrico.**

Se debe realizar un control obstétrico con eco-doppler antes de cada ciclo y repetir una semana después de la quimioterapia. Idealmente se finalizará la gestación a partir de las 36-37 semanas aunque de forma individualizada se puede considerar su finalización previa. Se recomienda un intervalo de 2 a 3 semanas entre el último ciclo de quimioterapia y el parto, para prevenir la mielosupresión neonatal transitoria y la toxicidad materna.

## 2. Embarazo después del cáncer de mama.

La posibilidad de un embarazo futuro es importante para las mujeres jóvenes supervivientes del cáncer de mama<sup>7</sup>. Por ello es importante conocer la seguridad de un estado hiper-estrogénico como el embarazo después del cáncer de mama. En mujeres que han sido tratadas con intención curativa, el embarazo posterior no tiene efectos negativos sobre el pronóstico. La información de que se dispone proviene siempre de diversos estudios de cohortes retrospectivas, de diseños de caso-control y de meta-análisis<sup>8-11</sup>. En dichos estudios y de forma concordante se observa que el embarazo posterior al cáncer de mama no tiene un efecto negativo sobre el pronóstico. Estos resultados se han observado de igual manera en las mujeres que sufrieron un cáncer de mama con receptores hormonales positivos como negativos. Otra de las incógnitas despejadas por los estudios retrospectivos ha sido demostrar que el tratamiento recibido por la madre no perjudica los resultados perinatales y de evolución de los hijos de mujeres que sufrieron cáncer de mama.

De igual manera la utilización de técnicas de reproducción asistida para conseguir la gestación no empeora el pronóstico de estas mujeres. En este caso la información de la que se dispone es más limitada<sup>12</sup>.

Actualmente no existe ninguna condición de cáncer de mama metastásico en el que sea posible planificar una gestación. Incluso tras periodos largos sin progresión, la medicación que precisan las mujeres con cáncer de mama metastásico es incompatible con el primer trimestre de embarazo y por tanto, se debe desaconsejar siempre la gestación a estas pacientes.

La fertilidad puede verse afectada por la quimioterapia y por el largo intervalo de duración del tratamiento hormonal. Por ese motivo es importante plantear la posibilidad de realizar técnicas de preservación de la fertilidad (criopreservación de ovocitos, embriones o de tejido ovárico) en las mujeres jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama. La discusión de los diferentes métodos disponibles debe ser realizada lo antes posible para que estos no retrasen el inicio del tratamiento sistémico. Las pacientes han de ser dirigidas a centros que dispongan de una unidad de reproducción con capacidad para realizar técnicas de preservación de la fertilidad y ofrecer

diferentes estrategias para preservar la fertilidad antes de comenzar con el tratamiento sistémico. Se debe considerar que todas las mujeres jóvenes con cáncer de mama necesitarán tratamiento adyuvante posterior, bien sea quimioterapia y/o tratamiento hormonal.

El tratamiento adyuvante del cáncer de mama provoca cambios en la función ovárica: Estado menopáusico, amenorrea quimioinducida transitoria, oligomenorrea y ataxia menstrual. Después del tratamiento quimioterápico es importante realizar una correcta evaluación de la fertilidad mediante la determinación de la hormona antimülleriana (marcador de la reserva ovárica que predice la posibilidad de tener ciclos menstruales tras la quimioterapia) y los niveles séricos de estradiol, FSH, LH e inhibina para la valoración del daño gonadal. Por ecografía ginecológica se valorará la reserva ovárica mediante la determinación del volumen ovárico y el recuento de folículos antrales. Hasta una cuarta parte de las pacientes con amenorrea quimioinducida recuperan la menstruación al iniciar el tratamiento con inhibidores de la aromatasas por lo que es recomendable insistir en las pacientes en algún método anticonceptivo durante este periodo si no presentan deseo genésico.

En general, se recomienda posponer la gestación hasta al menos 6 meses de la finalización de la quimioterapia y es recomendable retrasar la gestación hasta 3-6 meses tras la finalización del tamoxifeno. Se recomienda a las mujeres que esperen al menos dos años desde el diagnóstico antes de una nueva gestación. La razón principal de esta recomendación es que la mayoría de las recurrencias del cáncer de mama ocurren dentro de los primeros dos años después del diagnóstico y tratamiento iniciales. En casos de muy buen pronóstico se puede plantear antes.

Actualmente no existe evidencia de la seguridad de la gestación antes de finalizar los 5 años del tratamiento hormonal. Por ello se debe aconsejar finalizar los 5 años de tratamiento con tamoxifeno / inhibidores de la aromatasas con bloqueo ovárico. Las pacientes que una vez informadas de la evidencia disponible quieran suspender el tratamiento hormonal para poder quedarse embarazadas y retomar posteriormente el tratamiento han de ser remitidas a centros que participen en el estudio POSITIVE.

En este estudio se está recogiendo de forma prospectiva datos de estas pacientes por lo que deben ser incluidas en el estudio antes de abandonar el tratamiento. Los centros participantes se pueden consultar en:

<http://www.gruposolti.org/en/about-solti/blog/-/blogs/39092>

#### Take-Home messages: Ideas a retener.

- Ante cualquier nódulo de nueva aparición en una gestante se debe realizar una ecografía como primera prueba.
- Ante todo nódulo sólido de nueva aparición en una gestante se debe realizar una biopsia, independientemente de que pueda tener aspecto benigno.
- El cáncer de mama diagnosticado en una gestante se puede tratar.
- Las mujeres con cáncer de mama diagnosticadas durante la gestación deben ser remitidas a centros con todos los servicios necesarios y con experiencia.
- La mayor patología neonatal relacionada con el cáncer de mama diagnosticado durante la gestación es la relacionada con la prematuridad. En la medida de lo posible la gestación se alargará hasta las 35-37 semanas.
- La gestación posterior al cáncer de mama no empeora el pronóstico.
- No es posible una gestación planificada en mujeres con cáncer de mama metastásico.
- Las técnicas de preservación de la fertilidad y de reproducción asistida son seguras en mujeres con cáncer de mama.
- Se debe plantear las posibilidades de preservación de la fertilidad en todas las mujeres jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama.

#### Bibliografía:

- [1] Psyrri A, Burtneß B. Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer J*. 2005;11(2):83-95.
- [2] Callihan EB, Gao D, Jindal S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(2):549-59.
- [3] Langer A, Mohallem M, Stevens D et al. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(4):435-41.
- [4] Córdoba O, Llurba E, Saura C, et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *The Breast*. 2013;22(4):515-9.
- [5] Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(9):1348-51.
- [6] 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.
- [7] Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl 6):vi160-70.
- [8] Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2017;110(4):426-9.
- [9] Córdoba O, Bellet M, Vidal X, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *The Breast*. 2012;21(3):272-5.
- [10] Azim HA, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):73-9.
- [11] Azim HA, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):73-9.
- [12] Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer*. 2015;51(12):1490-6.

## ► Capítulo 52

# Cáncer de mama en la paciente mayor y de edad avanzada.

Ainhara Lahuerta Martínez, Jennifer Gómez Mediavilla,  
Inge Etxabe Azkue, Eva Sáez de Urturi Albisu,  
Tomás Cortadellas Rosel.

### 1. Epidemiología.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres, y el cuarto en la población general y constituye la primera causa de mortalidad por cáncer entre el sexo femenino. En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer, debido a una mejoría en las técnicas de detección precoz pero fundamentalmente secundario al envejecimiento de la población. El riesgo de desarrollar cáncer aumenta con la edad, llegando a ser hasta 5-10 veces más probable desarrollar un tumor por encima de los 75-80 años respecto a la población más joven.

Según datos de la Agencia Internacional para la investigación en cáncer<sup>1</sup>, en Europa, en el año 2018 se diagnosticaron 522.513 nuevos casos de cáncer de mama, algo más de la mitad (288.863 casos) en mujeres por debajo de los 65 años y la otra mitad (233.650 casos) en pacientes de 65 años o más, con 168.471 casos nuevos en pacientes mayores de 70 años. A nivel nacional, en España, en el año 2018 se diagnosticaron 32.825 nuevos casos de cáncer de mama, 22.871 en mujeres por debajo de los 70 años, y 9.954 en mujeres mayores de 70, lo que supone que el 30% de los nuevos casos se diagnosticaron en pacientes mayores ( $\geq 70$  años).

En la [Tabla 52.1](#) y [Fig. 52.1](#) se observa la distribución de la incidencia del cáncer en España en el año 2010, observando como a medida que aumenta la edad se incrementan los casos de cáncer de mama.

Estos son los últimos datos reales disponibles, pero las predicciones de la OMS estiman que irán en aumento en los próximos años debido al envejecimiento de la población, tal y como muestra la evolución de la pirámide poblacional a nivel europeo [Fig. 52.2](#) véase [pág. 406](#), esto supondrá un aumento en el número de casos nuevos de cáncer, pero sobre todo en la población mayor de 70 años<sup>2</sup>.

Edad	Casos diagnosticados
20	2
25	29
30	97
35	206
40	431
45	594
50	621
55	504
60	524
65	482
70	345
75	732
80	331
>85	281

Tabla 52.1. Casos nuevos de cáncer diagnosticados en España en 2010 por rangos de edad.

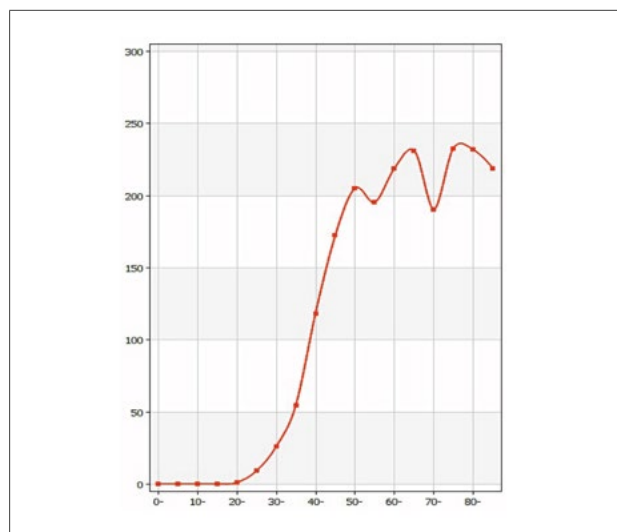


Figura 52.1. Tasa de incidencia por 100.000 habitantes de cáncer de mama en el año 2010 en España.

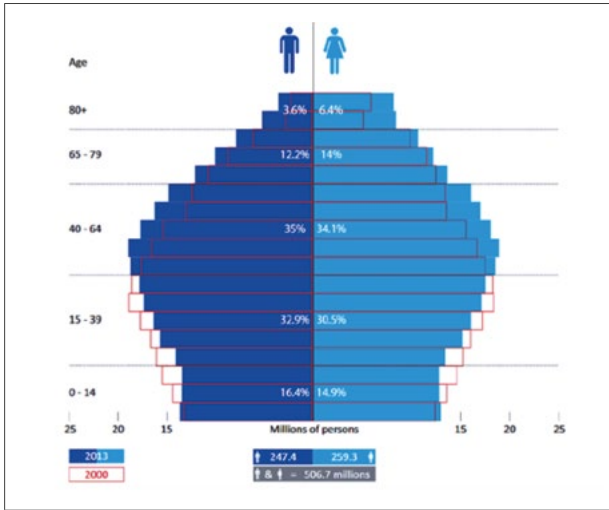


Figura 52.2. Evolución de la pirámide poblacional a nivel Europeo.

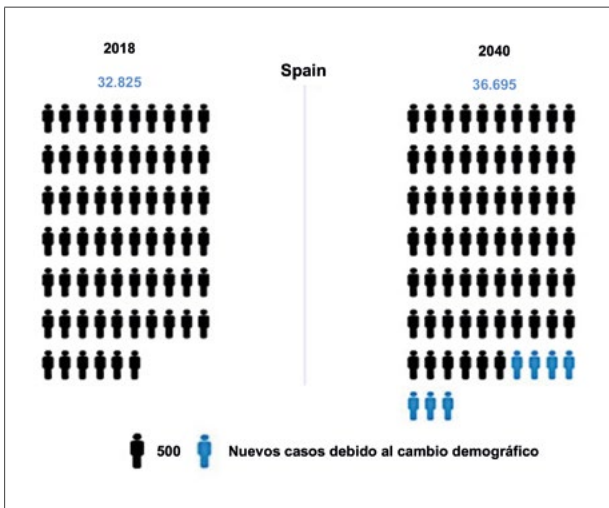


Figura 52.3. Nuevos casos de cáncer de mama debido al cambio demográfico.



Figura 52.4. Predicción sobre la incidencia del cáncer de mama en España.

En la [Fig. 52.3](#) y [Fig. 52.4](#) se observa el impacto que este cambio demográfico o envejecimiento de la población supone sobre los nuevos diagnósticos de cáncer de mama, lo que provocará que en el año 2040 haya 3.870 más casos respecto al año 2018, pero este aumento es más acusado en las pacientes mayores de 70 años.

Todo esto supondrá que en los próximos años el perfil de la paciente con cáncer de mama cambiará hacia un perfil de paciente más envejecida. Como resultado, el cuidado de pacientes mayores debe constituir una parte importante de la práctica diaria para los especialistas que atienden a pacientes con cáncer.

## 2. Valoración de la paciente mayor con cáncer de mama.

A pesar de la alta incidencia de cáncer en este grupo, las pacientes de mayor edad han estado insuficientemente representadas en los ensayos clínicos que establecen los estándares de atención en la práctica de oncología y por tanto existen menos datos sobre los riesgos y beneficios del tratamiento del cáncer en esta población. Las pacientes mayores tienen menos probabilidades de recibir todos los tipos de terapias estándar contra el cáncer en comparación con los individuos más jóvenes. Las posibles razones incluyen preocupaciones relacionadas con el aumento de la toxicidad, las causas relacionadas con la morbilidad y mortalidad, la falta de acceso a la atención y la preferencia del médico o de la paciente.

La edad cronológica por sí sola proporciona poca información respecto a la tolerancia de un individuo al tratamiento del cáncer. Entre las pacientes de la misma edad, existe una gran heterogeneidad en la capacidad de someterse a una terapia agresiva. Las comorbilidades asociadas y los cambios fisiológicos específicos del organismo debidos al envejecimiento pueden limitar la capacidad de la paciente para tolerar la terapia del cáncer. Además, el proceso de envejecimiento puede estar asociado con una disminución de la reserva fisiológica que afecta a múltiples sistemas. Esto puede manifestarse como fragilidad y puede interferir con el estado funcional de la paciente, incluso en ausencia de comorbilidades específicas.



Las manifestaciones de fragilidad incluyen varios componentes como la pérdida de peso, el agotamiento, la debilidad, la inmovilidad relativa y una disminución general en la actividad física.

Existe la necesidad de identificar a la persona mayor aparentemente frágil que probablemente se beneficiará y tolerará la terapia estándar, así como a la persona mayor aparentemente apta que puede experimentar efectos secundarios indebidos y requiere un plan de tratamiento modificado. Para ello, es necesario una valoración geriátrica integral (VGI) que analiza todos los factores y problemas específicos que pueden influir en el resultado del tratamiento y que puede guiar para desarrollar intervenciones que mejoren la capacidad de someterse a dicho tratamiento.

### 2.1. Cambios relacionados con el envejecimiento.

El envejecimiento suele ir acompañado de una disminución en la función de órganos y sistemas, y este declive probablemente subyace a la pérdida de la reserva fisiológica relacionada con la edad. Las pacientes mayores con poca reserva están en riesgo de descompensación al exponerse a algún estrés severo como puede ser la quimioterapia, con las implicaciones que esto conlleva a la hora de elegir el tratamiento contra el cáncer.

▸ **Hígado:** El envejecimiento está asociado con una disminución del volumen hepático y del riego que llega a dicho órgano. Como resultado, el metabolismo de los fármacos y su eliminación pueden ser más lentos, lo que supone una exposición a concentraciones farmacológicas más altas durante periodos de tiempo prolongados en estas pacientes.

▸ **Riñón:** La función renal, medida por la tasa de filtración glomerular (GFR), disminuye con la edad. Sin embargo, la pérdida de masa muscular relacionada con la edad hace que la concentración de creatinina sérica sola sea menos confiable como marcador de la GFR en pacientes mayores. Debido a la disminución de la reserva renal en pacientes de edad avanzada, la disminución del volumen puede llevar a reducciones exageradas de la función renal. Por lo tanto, se debe prestar cuidadosa atención al manejo de líquidos en pacientes que desarrollan vómitos o diarrea asociados a la quimioterapia.

▸ **Función de la médula ósea:** La reserva de la médula ósea disminuye como parte del envejecimiento normal, lo que sitúa a las pacientes mayores en mayor riesgo de sufrir citopenias graves y prolongadas relacionadas con los tratamientos farmacológicos contra el cáncer (por ejemplo quimioterapia).

▸ **Corazón:** El envejecimiento normal se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, una mayor frecuencia y gravedad de la enfermedad cardíaca valvular y una disminución de la función ventricular. Esto es un factor a tener en cuenta ya que los fármacos potencialmente cardiotoxicos pueden exacerbar estas alteraciones relacionadas con la edad.

▸ **Músculo:** La sarcopenia (pérdida de masa de músculo esquelético que no tiene por qué asociar pérdida de peso), el aumento de la edad y la inactividad pueden contribuir a la pérdida de masa muscular. Esto supone, para las personas mayores, un aumento en el riesgo de deterioro funcional asociado al cáncer y a sus tratamientos.

Las pacientes mayores, sobre todo por encima de los 75 años, a menudo presentan otras comorbilidades en el momento del diagnóstico del cáncer, por ejemplo hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes... Esto hay que tenerlo en cuenta porque la existencia de múltiples comorbilidades resulta en una corta esperanza de vida, y en estos casos el riesgo de los tratamientos contra el cáncer puede superar los beneficios. Existen herramientas que pueden ayudar en la toma de decisiones para las pacientes mayores (<http://eprognosis.ucsf.edu/>). La presencia de múltiples comorbilidades, además, se asocia con un mayor uso de medicamentos. Las pacientes ambulatorias de edad avanzada usan aproximadamente tres veces más medicamentos que las pacientes más jóvenes. Al menos el 90% de las pacientes mayores toman un medicamento, y el promedio es de cuatro medicamentos por paciente. La polifarmacia aumenta la probabilidad de interacciones perjudiciales entre los medicamentos, en particular para los agentes que se metabolizan a través del sistema del citocromo P450, y hace que el cumplimiento y la adherencia sean más bajos.

El proceso de envejecimiento puede alterar significativamente la farmacocinética de los agentes de quimioterapia. Estas diferencias farmacocinéticas pueden deberse a alteraciones en la excreción, el metabolismo, la distribución y la absorción. A pesar de esto, no se ha demostrado que estas alteraciones requieran modificaciones de la dosis según la edad.

Todos estos cambios asociados al envejecimiento (cambios fisiológicos, comorbilidades, polifarmacia y alteraciones farmacocinéticas), sitúan a la paciente anciana en un mayor riesgo de toxicidad derivada de los tratamientos frente al cáncer. En lo que se refiere a la quimioterapia, existen modelos que intentan predecir esta toxicidad en función de determinadas variables. Algunos de esos modelos son: CARG, Get Up and Go Test, CRASH... Existen también modelos predictivos de toxicidad para la cirugía oncológica. Uno de esos modelos es la herramienta PACE (The Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly), que ha sido evaluada de manera prospectiva en pacientes sometidos a cirugía oncológica de diferentes tumores (mama, gastrointestinal y genitourinario), observando que la fatiga y el deterioro en las actividades de la vida diaria suponía un aumento en la hospitalización y la morbilidad postoperatoria, sin poder llegar a conclusiones en cuanto a la predicción de mortalidad<sup>3-5</sup>.

## 2.2. Valoración geriátrica integral.

Ya se ha comentado que la edad cronológica por sí sola no es un parámetro suficiente para tomar decisiones en el tratamiento frente al cáncer. Son necesarias herramientas que ayuden a clasificar a la paciente anciana frágil y robusta, que permitan identificar problemas reversibles y desarrollar intervenciones que permitan que la mayor parte de las pacientes ancianas puedan recibir los tratamientos estándar u óptimos frente al cáncer. Una de esas herramientas es la valoración geriátrica integral (VGI).

La VGI es una parte estándar de la evaluación general de la paciente con cáncer. Varios estudios han demostrado una amplia variedad de posibles beneficios derivados del uso de la VGI en pacientes ancianas con cáncer. Estos incluyen:

- 1 Predicción de complicaciones y efectos secundarios de los tratamientos.
- 2 Estimación de la supervivencia.
- 3 Ayuda en la toma de decisiones del tratamiento del cáncer.
- 4 Detección de problemas no encontrados en la historia rutinaria y en la exploración física inicial.
- 5 Identificación y tratamiento de nuevos problemas que aparecen durante el seguimiento.
- 6 Mejora de la salud mental y el bienestar.
- 7 Mejor control del dolor.

La realización de la VGI consiste en la evaluación de los múltiples dominios que la componen. Estos dominios son: El estado funcional, las comorbilidades, estado cognitivo, evaluación psicosocial, valoración nutricional y revisión de la polifarmacia. En cada uno de los dominios se realizan una serie de escalas que ayudan a identificar si existen déficits o alteraciones en ellos para poder actuar sobre ellos y revertirlos si es posible<sup>6</sup>.

Las guías clínicas internacionales, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y SIOG (Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica), recomiendan el uso rutinario de una VGI para la paciente mayor con cáncer (definido como de 65 años o más). Sin embargo, aunque la VGI es útil en el desarrollo de un plan terapéutico para el tratamiento del cáncer y como guía para el desarrollo de intervenciones apropiadas para problemas específicos, puede llevar mucho tiempo y no ser práctico para todas las pacientes. Algunas sociedades, incluida la SIOG, han sugerido el uso de herramientas de detección o cribado para identificar a las pacientes vulnerables. Se han realizado múltiples enfoques para desarrollar “VGI simplificadas” (evaluación de autonomía, malnutrición, depresión, cognición y comorbilidad), que pretenden ser herramientas de detección rápida para determinar quién podría beneficiarse de una VGI completa.

Algunas de estas herramientas de cribado son el Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) o la herramienta francesa G8, esta última desarrollada específicamente para pacientes con cáncer. Todos estos métodos de cribado tienen un poder limitado para predecir el resultado de una VGI. Una revisión sistemática de varios métodos de cribado concluyó que todos tenían una especificidad limitada y que el valor predictivo negativo de la herramienta de detección más sensible era solo del 60%. Estas herramientas no pretenden ser una VGI o reemplazar la necesidad de realizarla. No identifican realmente los problemas reversibles que se podrían tratar para mejorar los resultados. Pueden utilizarse para el pronóstico y como ayuda en la toma de decisiones con respecto a los tratamientos contra el cáncer en pacientes mayores, y en ese aspecto probablemente funcionen casi tan bien como una VGI completa, pero nunca la sustituyen<sup>7-9</sup>.

### 3. Cirugía.

Las pacientes mayores se operan con menos frecuencia que las pacientes más jóvenes, y cuando lo hacen reciben tratamiento quirúrgicos considerados subóptimos. La edad se considera un factor independiente para recibir infratratamiento.

Las recomendaciones actuales de la European Society of Mastology (EUSOMA) y la International Society of Geriatric Oncology (SIOG) es que las pacientes de 70 años o más, si presentan un estado general que no contraindique la cirugía y una esperanza de vida razonable, deben recibir el mismo tratamiento que las pacientes más jóvenes. El **“standard of care”** es la cirugía conservadora seguida de la irradiación completa de la mama o la mastectomía en el caso de tumores grandes o multicéntricos, o si está contraindicada la radioterapia. Respecto a la axila, las recomendaciones actuales son la linfadenectomía si existe confirmación de axila positiva, o la realización de ganglio centinela en el caso de que la axila sea clínicamente negativa.

Pese a esto, las pacientes mayores reciben tratamiento quirúrgicos considerados subóptimos con más frecuencia (sólo tumorectomía, mastectomía simple sin estudio axilar, o la exéresis sólo de los ganglios palpables, etc.) Cortadellas et al.<sup>10</sup> comparan el tipo de cirugía que reciben las pacientes y observan que aquellas pacientes que reciben una

cirugía subóptima presentan una supervivencia libre de enfermedad más baja que las que reciben tratamientos quirúrgicos óptimos, y ello impacta en la supervivencia específica por cáncer de mama, que es mayor en las pacientes operadas de manera correcta.

Respecto a la cirugía axilar existen estudios que demuestran que las pacientes mayores, de más de 70 años, con tumores pequeños (<2 cm), axila clínicamente negativa, que expresen receptores hormonales que vayan a recibir tratamiento sistémico con hormonoterapia puede omitirse la valoración axilar ya no va impactar en su supervivencia, siempre valorado en una unidad multidisciplinar. Tew et al. recomiendan el estudio axilar de las pacientes mayores si el conocimiento de que exista afectación axilar va a modificar el tratamiento oncológico, es decir, si la esperanza de vida de la paciente es superior a 5 años y aquellas en que la administración de quimioterapia mejora la supervivencia a 10 años más del 3%.

No obstante EUSOMA considera que actualmente el **“standard of care”** en estas pacientes es la realización de la linfadenectomía si el ganglio centinela es positivo. Una alternativa a la linfadenectomía en pacientes con ganglio centinela positivo es la irradiación axilar. El estudio AMAROS no encuentra diferencias en las tasas de recurrencia regional o la supervivencia global entre las pacientes a las que se realizó linfadenectomía o radioterapia axilar.

En las pacientes mayores se podría omitir la linfadenectomía, ya que Martelli et al. comparan de forma prospectiva y randomizada el realizar linfadenectomía o no a pacientes con axila clínicamente negativa, y no se encuentran diferencias en la tasa de recurrencia locorregional ni en la supervivencia global.

## 4. Radioterapia en pacientes de edad avanzada.

### 4.1. Carcinoma infiltrante.

El objetivo de la radioterapia en el cáncer de mama es el control locoregional. Su principal beneficio consiste en una disminución significativa de la tasa de recurrencia a nivel local y también tiene impacto en la supervivencia. Es un nivel de evidencia tipo 1 y por tanto, se indica para todas las mujeres con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y en las mastectomizadas con alto riesgo de recidiva local. La probabilidad de que la recurrencia aparezca a los 10 años es del 8.8% tras la radioterapia y hasta del 27.2% sin tratamiento radioterápico<sup>11</sup>.

En las mujeres mayores, el riesgo de recidiva es menor, sobre todo en las que reciben tratamiento hormonal o quimioterapia. A pesar de esto, la radioterapia constituye el tratamiento estándar recomendado, al igual que en las pacientes más jóvenes.

Existen varios ensayos clínicos (CALGB 9343, PRIME I Y PRIME II) en las que se observan ventajas en cuanto al control local en mujeres mayores tratadas con radioterapia, frente a las no tratadas, incluso en pacientes de bajo riesgo con expectativa de vida superior a 5 años.

A la vista de los estudios no existe ningún subgrupo de pacientes en los que la radioterapia pueda omitirse. La edad no debe ser el motivo para su contraindicación, si bien es cierto que en los casos con elevada comorbilidad, en tumores pequeños de bajo riesgo, podría suprimirse su utilización.

Se benefician más las pacientes entre 70-79 años con poca comorbilidad asociada y menos las pacientes >80 años con más comorbilidades.

Por lo general, los efectos secundarios de esta terapia son moderados y bien tolerados por las pacientes, incluyendo a las de más edad<sup>12</sup>.

Deberá irradiarse la glándula mamaria tras una cirugía conservadora. La dosis será 45-50 Gy a 1.8-2 Gy/ fx en 25 sesiones o preferentemente esquemas de hipofraccionamiento así como irradiación parcial en casos seleccionados.

### 4.1.1. Sobreimpresión del lecho quirúrgico.

Reduce la tasa de recurrencias locales por lo que se realizará una sobreimpresión con RTE (electrones o fotones) o mediante braquiterapia. No hay evidencia de un beneficio de sobreimpresionar el lecho quirúrgico en mayores de 60 años, con tumores con RH +, grado histológico 1 ó 2 y márgenes negativos y se valorará en caso de factores de riesgo.

### 4.1.2. Hipofraccionamiento en cáncer de mama.

Consiste en aumentar la dosis por fracción/sesión y disminuir la dosis total. Ofrece similar control local y similares efectos secundarios que los fraccionamientos convencionales.

En cuanto a estudios de hipofraccionamiento diario, Whelan et al, publicaron en 2010 los resultados de un ensayo clínico fase III, en el que randomizaba a pacientes con cáncer de mama T1-2 NO que habían sido tratadas mediante cirugía conservadora con márgenes libres a dos brazos de radioterapia (RT): 50 Gy en 25 fx vs 42.5 Gy en 16 fx durante 22 días. Con un total de 1.234 pacientes, los resultados tras un seguimiento de 12 años mostraron tasas de recidiva similares en los 2 brazos a 10 años: 6.7% en el grupo de RT estándar vs 6.2% en el grupo hipo-fraccionado<sup>13</sup>.

Los resultados cosméticos mostraron resultados buenos o muy buenos tanto en el grupo estándar como en el hipo-fraccionado (71.3% vs 69.8% respectivamente). Se excluyeron aquellas pacientes con mamas de diámetro máximo de 25 cm y la RT sólo incluía la glándula mamaria.

Además se disminuyen los costes, según los diferentes artículos que analizan tiempos de espera y costes del tratamiento.

Se han publicado los resultados a 10 años de los estudios START A y B con el objetivo de comparar un esquema normo-fraccionado vs uno hipo-fraccionado, en términos de control local y toxicidad<sup>14,15</sup>. Se desprende de estos estudios que un esquema hipo-fraccionado en pacientes seleccionadas es seguro en cuanto a control local, toxicidad y cosmesis.

Respecto a utilizar el hipofraccionamiento en la sobreimpresión del lecho quirúrgico, en las áreas ganglionares y en la pared torácica hay estudios en marcha pero es recomendable una mayor evidencia.

ASTRO recomienda valorar el uso del hipofraccionamiento en pacientes seleccionadas antes que usar un esquema normo-fraccionado. **Tabla 52.II**

Factor	2011 Guideline	2018 Guideline
Age	≥ 50 years	Any
Stage	T1-T2 N0	Any stage provided intent is to treat the whole breast without an additional field to cover the regional lymph nodes
Chemotherapy	None	Any chemotherapy
Dose homogeneity	±7% in the central axis	Volume of breast tissue receiving >105% of the prescription dose should be minimized regardless of dose-fractionation

ASTRO, American Society for Radiation Oncology; HF-WBI, hypofractionated whole-breast irradiation.

Tabla 52.II. Pacientes para las que el consenso apoya el hipofraccionamiento. Comparación de las Guidelines ASTRO 2011-2018. Smith et al. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):145-52.

#### 4.1.3. IPAM.

Permite irradiar sólo una parte de la mama en un tiempo mucho más corto que los esquemas estándares. Pacientes ancianas o que viven a grandes distancias reducirían la duración del tratamiento en varios días. Su posible justificación se basa en que el 85% de las recidivas locales tras tumorectomía se producen en el mismo lecho quirúrgico, mientras que un 10-25% de las recidivas se producen fuera del lecho quirúrgico.

Estudios sugieren que las tasas de control local en pacientes seleccionadas con estadios iniciales de cáncer de mama pueden ser comparables a los de las pacientes tratadas sobre todo el volumen mamario. En pacientes mayores la evidencia de la IPAM es insuficiente como para recomendarla como tratamiento estándar y el seguimiento es limitado, pero hay muchos ensayos clínicos en marcha en los que hay que animar a participar a nuestras pacientes.

En 2009, ASTRO publicó unas recomendaciones sobre APBI con una revisión posterior en 2016.

**Tabla 52.III** véase pág. 412

Su administración incluye varias técnicas:

#### A BT intersticial multicatéter:

Colocación de catéteres con carga diferida cubriendo el lecho quirúrgico administrando 32-34 Gy en 8-10 fx en 4-5 días. Buena reproductibilidad. La cobertura de volumen no está limitada en forma y volumen. Es un tratamiento seguro y simple pero requiere larga curva de aprendizaje y muchos puntos de punción.

#### B BT intracavitaria:

Sistema patentado de balón intracatéter con carga diferida. Se administran dosis de 34 Gy en 10 fx en 5 días. La cobertura de volumen es muy limitada en forma y volumen y la dosis es alta en piel. Precisa corta curva de aprendizaje y requiere menos punciones. Buena reproductibilidad.

#### C RTE (IMRT/Tomoterapia):

Técnicas de RTE de alta precisión y alto gradiente. Es preciso expandir el PTV para compensar las incertidumbres por movimiento inter e intrasesión. Muy buena conformación y homogeneidad de la dosis. Por el contrario, aumenta el volumen de órganos adyacentes que reciben dosis bajas de radiación.

#### D Radioterapia intraoperatoria:

Procedimiento durante el acto quirúrgico. Después de extirpar la lesión tumoral se aplica una única sesión de RT utilizando un acelerador lineal de electrones. Proporciona un buen cubrimiento con dosis suficiente. Sin embargo, no hay resultados definitivos de anatomía patológica. Su disponibilidad es limitada y es cara.

▶ Patient group	▶ Risk factor	▶ Original	▶ Update
Suitability	Age	≥ 60 y	≥ 50 y
	Margins	Negative by at least 2 mm	No change
	T stage	T1	Tis or T1
	DCIS	Not allowed	If all of the below: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Screen-detected</li> <li>· Low to intermediate nuclear grade</li> <li>· Size ≤ 2.5 cm</li> <li>· Resected with margins negative at ≥ 3 mm</li> </ul>
Cautionary	Age	50-59 y	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 40-49 y if all other criteria for "suitable" are met</li> <li>· ≥50 y if patient has at least 1 of the pathologic factors below and does not have any "unsuitable" factors</li> <li>- <i>Pathologic factors:</i></li> <li>· Size 2.1-3.0 cm<sup>a</sup></li> <li>· T2</li> <li>· Close margins (&lt;2 mm)</li> <li>· Limited/focal LVSI</li> <li>· ER (-)</li> <li>· Clinically unifocal with total size 2.1-3.0 cm<sup>b</sup></li> <li>· Invasive lobular histology</li> <li>· Pure DCIS ≤3 cm if criteria for "suitable" not fully met</li> <li>· EIC ≤3 cm</li> </ul>
	Margins	Close (<2 mm)	No change
	DCIS	≤ 3 cm	≤3 cm and does not meet criteria for "suitable"
Unsuitable	Age	<50 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>· &lt;40 y</li> <li>· 40-49 y and do not meet the criteria for cautionary</li> </ul>
	Margins	Positive	No change
	DCIS	>3 cm	No change

a The size of the invasive tumor component.

b Microscopic multifocality allowed, provided the lesion is clinically unifocal (a single discrete lesion by physical examination and ultrasonography/mammography) and the total lesion size (including foci of multifocality and intervening normal breast parenchyma) falls between 2.1 and 3.0 cm.

Tabla 52.III. Recomendaciones de ASTRO sobre APBI de 2009, con una revisión posterior del 2016. Correa et al. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73-9.

#### 4.1.4. Radioterapia sobre la pared torácica

Debe considerarse en pacientes de edad avanzada tras mastectomía y que tengan al menos 4 ganglios afectos y/o que sean tumores T3-T4 ya que aumenta la supervivencia en mujeres >70 años con tumores de mama de alto riesgo.

#### 4.2. Carcinoma *in situ*.

Su incidencia está aumentando. Hay muchos trabajos randomizados que indican que la radioterapia reduce la recidiva tanto del carcinoma *in situ* como del infiltrante aunque no hay impacto en supervivencia. El beneficio es independiente de la edad, grado nuclear, del tamaño tumoral y de los márgenes según el metaanálisis de Viani. Sin embargo, en mujeres de edad avanzada, bajo grado, márgenes amplios y pequeño tamaño se podría omitir, con la ayuda del Índice de Van Nuys modificado.

#### 4.3. Radioterapia paliativa.

La administración de RT con intención paliativa tiene como objetivo mejorar la sintomatología asociada al cáncer de mama en estadio avanzado, utilizando dosis y esquemas adaptados a cada situación clínica. Por lo general, lo más frecuente es el uso de la RT con finalidad antiálgica en el caso de metástasis óseas o metástasis óseas que condicionen compromiso medular. Las dosis oscilan entre 8 Gy en sesión única hasta 30 Gy en 10 sesiones. Otras situaciones frecuentes podrían ser las metástasis cerebrales o las adenopatías no controladas.

### 5. Hormonoterapia.

La hormonoterapia mejora sistemáticamente los resultados de supervivencia en mujeres con cáncer de mama no metastásica, con receptores hormonales positivos, por lo que se recomienda la hormonoterapia para todas las pacientes con receptores hormonales positivos.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de estrógeno (SERM) que se une a los receptores de estrógenos y evita que el estrógeno se una a él. Los inhibidores de la aromatasa (IA) suprimen los niveles de estrógenos en plasma al inhibir la aromatasa, enzima responsable de bloquear la conversión periférica de andrógenos a estrógenos; estos han reemplazado al tamoxifeno como el tratamiento de elección en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos.

#### 5.1. Hormonoterapia adyuvante.

La hormonoterapia adyuvante se debe ofrecer a todas las mujeres con cáncer de mama con RE positivos, independientemente de la edad, siempre que sean candidatas a tratamiento médico. Aunque el riesgo de recurrencia y por lo tanto la probabilidad absoluta de beneficio es mayor para los casos con tumores de mayor tamaño, se recomienda este tratamiento independientemente del tamaño tumoral. Se ha demostrado sistemáticamente que la hormonoterapia adyuvante reduce la tasa de recurrencia y mortalidad.

En las mujeres mayores, debido a sus beneficios se prefiere como primera opción un inhibidor de la aromatasa (IA) frente al tamoxifeno. Sin embargo, en aquellas mujeres con riesgo cardiovascular o riesgo de pérdida de masa ósea, y las que no pueden tolerar un IA debido a su toxicidad, el tamoxifeno sería una alternativa razonable.

El grupo Early Breast Cancer Trialists (EBCTCG) 2011 comparó la eficacia del tamoxifeno versus placebo durante 5 años de tratamiento en las que incluyó a mujeres pre y postmenopáusicas con una mediana de seguimiento de 13 años con resultados de una reducción significativa riesgo de recurrencia a los 15 años (RR 0.61; IC del 95%: 0.57 a 0.65) y mortalidad específica por cáncer de mama (RR 0.70; IC del 95%: 0.64 a 0.75). Además en este metaanálisis se observaron efectos secundarios del tamoxifeno, como un riesgo significativamente mayor de enfermedad tromboembólica, mayor riesgo de cáncer de endometrio en comparación con el placebo (4% versus 1%), hígado graso, sofocos, secreción vaginal, mayor riesgo de diabetes.

Los IA son el tratamiento de elección en mujeres postmenopáusicas por reducir la recurrencia y mortalidad. Cuando se compara con el tamoxifeno se ha demostrado que reduce de forma sustancial la tasa de recurrencia durante el tratamiento y la mortalidad por cáncer de mama durante como después del tratamiento. Un metaanálisis que utilizó datos de casi 32.000 mujeres con cáncer de mama RE-positivo y compararon IA con tamoxifeno reducen la tasa de recurrencia en aproximadamente un 30% (proporcionalmente). Cinco años de IA reduce la tasa de mortalidad por cáncer de mama en 10 años en aproximadamente un 15% en comparación con los 5 años

de tamoxifeno, por lo tanto, en aproximadamente un 40% (en proporción) en comparación a realizar ningún tratamiento hormonal<sup>16</sup>.

En cuanto a los diferentes IA (anastrozol, exemestano y letrozol) los resultados clínicos y la tolerabilidad son similares. Los pacientes individualmente pueden tolerar uno mejor que otro. Si un IA es mal tolerado es aceptable cambiar a otro IA.

Los efectos secundarios más frecuentes son el dolor y rigidez en las articulaciones y es el responsable de interrupción de tratamiento en 10 a 20 % de casos y hasta un tercio no puede completar los 5 años de tratamiento. También existe mayor riesgo de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares.

La duración óptima de la hormonoterapia, al igual que en las mujeres más jóvenes, no está clara. En la mayoría de los casos se debe indicar una duración mínima de 5 años de tratamiento hormonal. Sin embargo, en pacientes seleccionadas, se podría alargar el tratamiento hasta 10 años, especialmente en aquellas con características tumorales de mayor riesgo (tamaño tumoral, afectación ganglionar, alto grado tumoral), si bien esta prolongación del tratamiento sería más adecuada para las pacientes más jóvenes. Estudios como ATLAS y aTTom (con tamoxifeno) e IDEAL (con IA) sugieren que el prolongar el tratamiento, mejoran la supervivencia libre de enfermedad, con menor riesgo de recurrencia y cáncer de mama contralateral, pero no se asocia con una ventaja en supervivencia global. ASCO recomienda que en mujeres con ganglios positivos se prolongue el tratamiento hasta 10 años<sup>17</sup>; sin embargo, en mujeres con ganglios negativos se debe considerar el riesgo de recurrencia y tomar una decisión individualizada teniendo en cuenta el riesgo de efectos secundario y toxicidad como la trombosis y cáncer de endometrio (con el tamoxifeno) o fractura ósea o enfermedad cardiovascular (con los IA).

Un metaanálisis concluyó que después de 5 años de tratamiento, las recurrencias continuaron ocurriendo de manera constante durante todo el periodo de estudio (5 a 20 años). El riesgo de recidiva a distancia se correlacionó fuertemente con el tamaño tumoral y estado ganglionar inicial, con riesgos que oscilaron entre el 10% (T1 N0) y el 41% (T2 N 4-9 ganglios afectados)<sup>18</sup>.

El ensayo SOLE comparó 5 años adicionales de letrozol continuo en comparación con un programa intermitente (9 meses seguidos de 3 meses de descanso cada año) no encontró diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad.

Si tras 5 años de hormonoterapia no ha habido recurrencia de la enfermedad, se debe considerar la posibilidad de prolongar el tratamiento en casos de mayor riesgo (T3 o N+). En caso de tumores más pequeños, con ganglios negativos se podría optar en prolongar el tratamiento en aquellas mujeres que toleren bien el tratamiento.

En las mujeres ancianas con cáncer de mama con RE positivos, que no son candidatas a cirugía o con una esperanza de vida limitada, se podría optar por tratamiento hormonal con tamoxifeno o IA sin cirugía o radioterapia. Se debe individualizar cada tratamiento según la presencia de comorbilidades médicas.

## 5.2. Hormonoterapia neoadyuvante o primaria.

No existen ensayos aleatorios que comparen la hormonoterapia con un tratamiento más agresivo (es decir, la quimioterapia) o con la observación en aquellas mujeres que no se sometieron a la cirugía primaria; ni tampoco hay estudios prospectivos que evalúen el tamoxifeno o los IA en esta población. Sin embargo, basándonos en el beneficio adicional de los IA en los resultados de supervivencia en comparación con el tamoxifeno, cuando se administra en el tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama después de la menopausia, se indican los IA como primera opción, preferentemente letrozol. El tamoxifeno puede ser una alternativa razonable en aquellas que no toleran IA.

La mayoría de los datos sobre el papel de la hormonoterapia primaria proviene de estudios retrospectivos. Como ejemplos:

- En una serie de 104 mujeres con cáncer de mama en estadio precoz que no deseaban o no eran candidatas a la cirugía se optó por hormonoterapia (sin cirugía) y recibieron letrozol 2,5 mg al día<sup>19</sup>. La edad media de las pacientes era de 83 años (con un rango entre 53 y 98 años). Las causas para decidir hormonoterapia primaria fueron la fragilidad (46%), comorbilidades (29%), deseo de la paciente (16%) y la edad (9%). Los resultados con el tratamiento con letrozol fueron los siguientes:



- Tasa de respuesta global del 82% en un tiempo medio de respuesta de 4 meses (rango 2-24 meses) y mediana de tiempo hasta la mejor respuesta inicial de 9 meses (rango 3-50 meses). La mediana de supervivencia global fue de 51 meses (rango 4-103 meses)
- Incidencia de fracturas, más frecuentes de fémur y muñeca, durante el tratamiento del 12%.
- El tratamiento se suspendió debido a la progresión de la enfermedad en un 18%. Durante una mediana de seguimiento de 56 meses, 42 pacientes (40%) fallecieron, aunque solo 12 (29%) por cáncer de mama.
- En otro estudio retrospectivo, 184 mujeres recibieron tamoxifeno o un IA en lugar de la cirugía por comorbilidades (35%), la edad (15%), y por elección de la paciente (40%)<sup>20</sup>. La edad media de las pacientes fue de 84 años (rango 75-89 años). El 50% tenía un cáncer T2 y el 22% tenía afectación ganglionar. Con un tiempo medio de seguimiento de 2,6 años, las principales conclusiones fueron las siguientes:
  - Los tiempos para observar una respuesta y progresión fueron similares en aquellas pacientes que recibieron tamoxifeno o IA.
  - Tasa de respuesta inicial del 58% y enfermedad estable en un 11%.
  - Aunque el 65% falleció durante el seguimiento, solo el 14% falleció de cáncer de mama.

Respecto al tiempo de duración del tratamiento hormonal primario queda aún por establecerse. Se ha observado que tratamientos prolongados pueden incrementar las tasas de respuestas completas patológicas, que son infrecuentes en los tumores con RH positivos. Algunos estudios sugieren que la respuesta máxima se obtiene en los primeros 4 meses de tratamiento. Se ha visto que alargar el tratamiento más de 4 meses aumenta la reducción del volumen tumoral, con mejoría de la tasa de respuesta clínica de un 57% a los 4 meses hasta un 90% a los 8 meses previos a la cirugía. Las recomendaciones actuales establecen una duración superior o igual a 6 meses.

Los estudios previamente mencionados demuestran una seguridad y eficacia en el tratamiento con hormonoterapia primaria en pacientes con cáncer de mama en caso de ser hormonosensibles. Por tanto, el tratamiento endocrino es seguro y eficaz, siendo apropiado para pacientes de edad avanzada que podrían beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante bien tolerado. En el caso de pacientes postmenopáusicas mayores de 65 años con alta expresión de receptores hormonales y HER2 negativo, el tratamiento hormonal primario es una buena opción, que incluso puede evitar la cirugía en pacientes seleccionadas en caso de alta comorbilidad.

Como conclusión, el tratamiento hormonal primario en este subgrupo de pacientes (añosas, con tumores hormonosensibles y HER2 negativo) es efectivo y seguro. A pesar de que estas pacientes no alcancen una respuesta patológica completa e incluso a pesar de que no puedan ser intervenidas quirúrgicamente, la enfermedad tiene una lenta evolución clínica y poca agresividad, consiguiendo una larga supervivencia.

## 6. Quimioterapia en adyuvancia y neoadyuvancia.

Una de las principales razones para el infratratamiento es el miedo a las toxicidades que pueden presentar estas pacientes, que pueden ser diferentes e incluso en mayor grado que las que presentan las pacientes más jóvenes.

La alteración de la fisiología que se produce en relación a la edad puede dar lugar en una alteración de la tolerancia a la quimioterapia, con un aumento de la toxicidad hematológica, cardíaca y neurológica principalmente<sup>19</sup>. Con el aumento de la edad, disminuye el contenido corporal de agua, lo que da lugar a una disminución del volumen de distribución de las medicaciones hidrosolubles, así como un aumento de la grasa corporal total, que altera la distribución de las drogas liposolubles. Además, la disminución del aclaramiento de creatinina en ocasiones altera la excreción renal de algunos fármacos. Las comorbilidades y la polifarmacia también tienen un papel relevante.

Es relativamente frecuente que la biología del tumor que presentan este grupo de pacientes nos plantee la necesidad de administrar tratamiento quimioterápico. Aunque la mayoría padece tumores considerados de bajo riesgo, en un estudio retrospectivo que incluyó más de 2000 pacientes de más de 70 años clasificadas según el resultado de la plataforma PAM50, el 13% de los tumores eran basal-like, el 13% HER2-enriched, y el 28% luminal B.

Sin embargo, existen diferencias en el comportamiento entre los tumores de peor pronóstico en las ancianas y en las mujeres más jóvenes, aunque la causa no queda clara. En el caso del cáncer de mama triple negativo, podría deberse a la mayor frecuencia en las mujeres ancianas de tumores de un pronóstico más favorable como son el medular y el apocrino. Se han estudiado diferentes biomarcadores con potencial significación pronóstica, pero a día de hoy el diseño de los estudios no permite llegar a conclusiones válidas que tengan impacto en la práctica clínica. La quimioterapia adyuvante y neoadyuvante debería recomendarse a las pacientes mayores cuando exista evidencia de que aumenta sus posibilidades de curación, al igual que en las pacientes jóvenes, pero individualizando el tratamiento según la situación y las características de cada paciente.

El número de ensayos que incluyen a pacientes ancianas es limitado, y únicamente suelen admitir pacientes frágiles (fit), por lo que la evidencia es sólo válida para este grupo de pacientes. Además, por el momento no se dispone de datos objetivos sobre pacientes de más de 80 años<sup>21</sup>.

La quimioterapia neoadyuvante puede ofrecerse a las pacientes con receptores hormonales negativos y/o sobreexpresión de HER2 cuando presenten enfermedad localmente avanzada o un tumor de gran tamaño, utilizando los mismos criterios que para la quimioterapia adyuvante.

Sí se ha demostrado un beneficio claro de la quimioterapia adyuvante en pacientes N1 y RH negativos y NO con otros factores de riesgo, y la poliquimioterapia ha demostrado ser superior a la monoterapia<sup>22</sup>. Además, existe evidencia para administrar regímenes sin antraciclinas a partir de los 65 años en caso de que se considere necesario evitarlas, como por ejemplo un esquema con taxano y ciclofosfamida (TC).

Para elegir el mejor esquema de tratamiento podemos dividir a las pacientes en 3 subgrupos:

#### RH + y HER2-:

- > Utilizar las diferentes plataformas genéticas para predecir el riesgo de recidiva.
- > En caso de que la quimioterapia proporcione un beneficio añadido considerable a 10 años, ya que este tipo de tumores tiende a recidivar a partir de los 5 años, considerar su administración.
- > Utilizar regímenes basados preferentemente en antraciclinas +/- taxanos; evitar las antraciclinas únicamente si existe cardiopatía de base.

#### RH - y HER2-:

- > Considerar la quimioterapia en pacientes con una esperanza de vida de más de 5 años, ya que este tipo de tumor suele recidivar en los primeros 5 años.
- > Utilizar regímenes basados preferentemente en antraciclinas +/- taxanos; evitar las antraciclinas únicamente si existe cardiopatía de base. Aunque la evidencia es limitada, los derivados del platino pueden tener un papel relevante en este subgrupo de pacientes por lo que podrían considerarse una opción terapéutica.

#### HER2 + (RH + / -):

- > En las pacientes con RH+ y estadios precoces, se puede considerar únicamente el tratamiento hormonal.
- > En las pacientes con RH+ y factores pronósticos adversos y en las pacientes con RH- debería considerarse la administración de quimioterapia en combinación con trastuzumab +/- pertuzumab<sup>23</sup>.
- > Es preciso la monitorización estrecha de la función cardíaca durante el tratamiento, y en pacientes con patología cardíaca preexistente se puede valorar el control por cardiología que puede administrar betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina que pueden producir una disminución de los eventos del 70-90%.

## 7. Cáncer de mama metastásico en edad avanzada.

En este tipo de pacientes es fundamental priorizar la calidad de vida, siendo importante no caer tanto en el sobret ratamiento como en el infratratamiento.

Como ya se ha mencionado, la mayor parte de estas pacientes presenta tumores hormonossensibles, por lo que la hormonoterapia es en general la primera opción. Si no existe contraindicación y ni enfermedad visceral sintomática, el tratamiento de elección en primera línea es un inhibidor de ciclinas CDK 4/6 + letrozol, y si no lo ha recibido en primera línea en combinación con un inhibidor de la aromatasa, en segunda línea se puede combinar con fulvestrant 500 mg. mensuales. Una tercera opción para pacientes que han recibido varias líneas hormonales, es la combinación del inhibidor de mTOR everolimus con exemestano. Otras opciones terapéuticas incluyen la monoterapia con tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa o acetato de megestrol, de forma secuencial. Pero en pacientes con receptores hormonales negativos, enfermedad hormonorresistente o rápidamente progresiva puede ser necesario considerar el tratamiento quimioterápico. La monoterapia es en este caso la mejor opción, al igual que en las pacientes jóvenes.

Los fármacos de elección son los taxanos semanales, la doxorubicina liposomal pegilada, la capecitabina, la vinorelbina y la eribulina. Al igual que en el cáncer de mama precoz, es importante evitar las antraciclinas por su toxicidad cardíaca en las pacientes con cardiopatía de base.

En las pacientes con enfermedad que sobreexpresa HER2 la combinación estándar es trastuzumab + pertuzumab + taxanos. La hormonoterapia con trastuzumab o incluso el trastuzumab en monoterapia son una opción razonable, aunque no existen datos de eficacia y seguridad en la población anciana.

En pacientes con metástasis óseas el ácido zoledrónico mensual es un tratamiento eficaz que contribuye al control sintomático y a la disminución de los eventos óseos con consecuencias especialmente importantes en las pacientes ancianas.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- En los próximos años el perfil de la paciente con cáncer de mama cambiará hacia un perfil de paciente más envejecida. El cuidado de pacientes mayores debe constituir una parte importante de la práctica diaria para los especialistas.
- Las pacientes mayores tienen menos probabilidades de recibir todos los tipos de terapias estándar contra el cáncer en comparación con las más jóvenes. Las posibles razones incluyen preocupaciones relacionadas con el aumento de la toxicidad, las causas relacionadas con la morbilidad y mortalidad, la falta de acceso a la atención y la preferencia del médico o de la paciente.
- Es necesaria una valoración geriátrica integral (VGI) que analice todos los factores y problemas específicos que pueden influir en el resultado del tratamiento.
- Las pacientes mayores se operan con menos frecuencia que las más jóvenes, y cuando lo hacen suelen recibir tratamientos quirúrgicos considerados subóptimos.
- No existe ningún subgrupo de pacientes en los que la radioterapia pueda omitirse. La edad no debe ser el motivo para su contraindicación, si bien es cierto que en los casos con elevada comorbilidad, en tumores pequeños de bajo riesgo, podría suprimirse su utilización.
- La hormonoterapia mejora sistemáticamente los resultados de supervivencia en mujeres con cáncer de mama no metastásico, con receptores hormonales positivos, por lo que se recomienda la hormonoterapia para todas las pacientes con receptores hormonales positivos.
- Una de las principales razones para el infratratamiento con quimioterapia y bioterapia es el miedo a las toxicidades que pueden presentar estas pacientes, que pueden ser diferentes e incluso en mayor grado que las que presentan las pacientes más jóvenes.

## Bibliografía:

- [1] SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España 2019 Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanya.com>
- [2] International Agency for research on cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- [3] Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer* 2012;118(13):3377-86.
- [4] Hurria A, Mohile S, Gajra A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2366-71.
- [5] Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15): 1829-34.
- [6] Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(3):241-52.
- [7] Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26(2):288-300.
- [8] Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23(8):2166-72.
- [9] Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, et al. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012;13(10):e437-44.
- [10] Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(5):635-40.
- [11] Litière S, Werutsky G, Fentiman ES. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(4):412-9.
- [12] Herskovic AC, Wu X, Christos PJ et al. Omission of adjuvant radiotherapy in the elderly breast cancer patient: Missed opportunity?. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):418-31.
- [13] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513-20.
- [14] START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331-41.
- [15] START Trialists Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;371 (9618):1098-1107.
- [16] Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836-46.
- [17] Balakrishnan A, Ravichandran D. Early operable breast cancer in elderly women treated with an aromatase inhibitor letrozole as sole therapy. *Br J Cancer* 2011; 105(12):1825-9.
- [18] Wink CJ, Woensdregt K, Nieuwenhuijzen GA, et al. Hormone treatment without surgery for patients aged 75 years or older with operable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1185-91.
- [19] Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3)224-37.
- [20] Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, et al. Breast cancer intrinsic subtypes by PAM50 in older women. *J. Clin. Oncol* 2012;30(suppl 15):1524.
- [21] Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Onco* 2005;23(13):3112-24.
- [22] Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;14;360(20):2055-65.
- [23] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.

## ► Capítulo 53

# Tumor Phyllodes.

José María del Val Gil, José Ángel Muniesa Soriano.

Dentro de los tumores de mama, el Tumor Phyllodes es una tumoración encuadrada en la clasificación histológica de la OMS dentro del grupo de tumores fibroepiteliales (bifásicos) de la mama, poco frecuente (entre un 0.3 y 0.5% de los tumores de mama), generalmente benigna e indolora, de crecimiento rápido, que suele adquirir gran tamaño, de aspecto multinodular y características similares al fibroadenoma, pero con un componente de tejido conjuntivo predominante<sup>1,2</sup>.

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<sup>3</sup>.

La edad media de presentación suele ser a los 40 años, unos 15-20 años más tarde de lo que habitualmente lo hacen los fibroadenomas.

### 1. Anatomía patológica.

Como hemos dicho anteriormente, tiene unas características que les asemejan al fibroadenoma, pero con un estroma hiper celular y un patrón foliáceo característico. En dependencia de la celularidad, del balance de la porción estromal sobre la glandular, de la actividad mitótica, de la atipia celular, de la presencia o ausencia de necrosis y de la observación de márgenes infiltrativos, se ha elaborado, fundamentalmente por autores como Azzopardi y Salvadori<sup>3</sup>, una clasificación de los tumores phyllodes en tres grandes grupos:

► Benignos.

► Borderline, situación intermedia.

► Malignos (cistosarcoma phyllodes).

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.

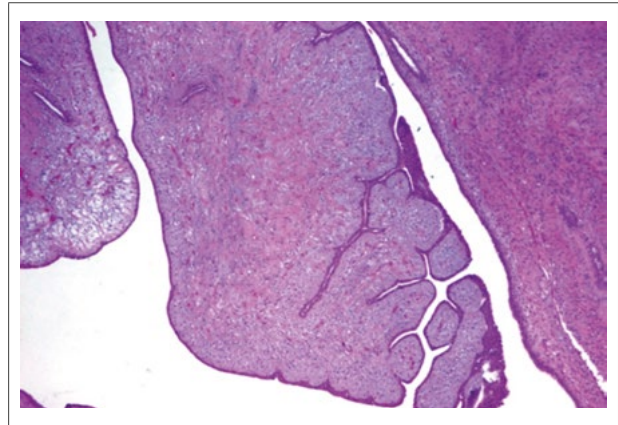


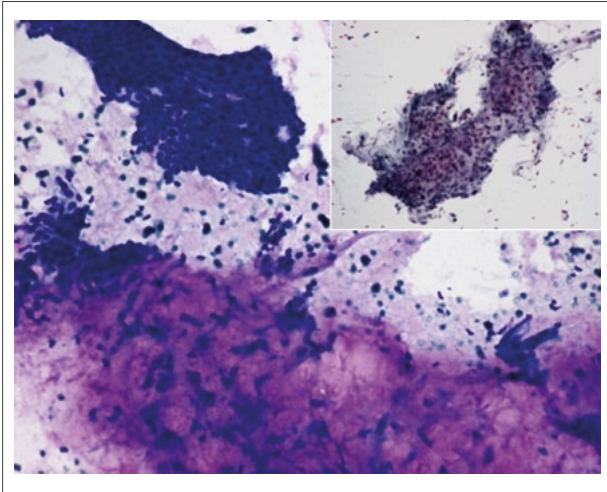
Figura 53.1. Tumor Phyllodes benigno de patrón foliáceo con estroma celular rodeado por epitelio biestratificado (100x HE).

### 2. 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.

### 3. 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. 53.1). La diferenciación entre tumores Phyllodes benignos, intermedios (“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<sup>4</sup>.



**Figura 53.2.** 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).

Los tumores benignos tienen un componente estromal fusocelular sin atipia, con menos de 5 mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA) y de crecimiento no infiltrativo (expansivo). Los tumores malignos, dentro de un rango de graduación, muestran evidente pleomorfismo nuclear, con elevada celularidad, sobrecrecimiento estromal (al menos 1 campo de 40x sin elementos epiteliales), más de 10 mitosis por 10 CGA y márgenes tumorales infiltrativos. Los tumores borderline tienen características intermedias entre los benignos y los malignos, con estroma celular de densidad moderada, atipia leve o moderada, sobrecrecimiento estromal focal y entre 5 y 9 mitosis por 10 CGA. 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)<sup>5</sup> y de marcadores biológicos que incluyen el CD10<sup>6</sup>, CD117 (c-kit), CD34, p53, receptores hormonales, marcadores de proliferación, angiogénesis y los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>7</sup>. Estudios recientes han demostrado la asociación de mutaciones en el exón 2 del gen MED12 con el patrón de crecimiento intracanalicular en fibroadenomas y tumores Phyllodes<sup>7</sup>.

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 **Fig. 53.2**. Los tumores Phyllodes malignos presentan mayor grado de atipia y actividad mitótica.

El diagnóstico diferencial de los tumores Phyllodes benignos ha de plantearse principalmente con los fibroadenomas celulares, pero la menor densidad celular del estroma, el crecimiento estromo-glandular balanceado y la presencia de áreas con patrón de crecimiento pericanalicular, favorecen el diagnóstico de fibroadenoma. Los tumores Phyllodes malignos se diferencian por su comportamiento inmunohistoquímico del carcinoma metaplásico fusocelular, del sarcoma estromal primario y de la fibromatosis.

#### 4. 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 (desde 1 a 40 cm o más)<sup>1,2</sup>. La piel no suele estar afectada salvo que exista circulación colateral, y no se suelen palpar adenopatías axilares<sup>8</sup>.

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<sup>8,9</sup>. La resonancia magnética no es útil.

La citología por punción-aspiración con aguja fina es muy poco específica, al igual que la biopsia con aguja gruesa (BAG), siendo más recomendable en el diagnóstico la biopsia diferida<sup>9</sup> más que la intraoperatoria.

## 5. 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<sup>9,10</sup>. 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 se debería plantear 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<sup>11</sup>.

Siguiendo la clasificación histológica de estos tumores, podemos hacer una orientación del tratamiento quirúrgico<sup>11,12</sup>:

▸ **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.

Cuando se realiza una mastectomía, 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. Algunos autores hablan de la radioterapia cuando existen factores de alto riesgo de recidiva, fundamentalmente en los casos borderline y malignos con márgenes libres de menos de 1 cm<sup>13-17</sup>.

## 6. Pronóstico y factores predictivos de recidiva.

El pronóstico en general es bueno tras una resección quirúrgica correcta con márgenes libres de al menos 2 cm. En los casos borderline y malignos, existen estudios que hablan de asociar a la cirugía la radioterapia local, pero todavía no se puede hablar de que aporten ventajas. 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<sup>10</sup> como son: Celularidad, atipia celular, actividad mitótica, márgenes afectados, nódulos satélites fibroepiteliales e historia anterior de fibroadenoma, y otros de metástasis a distancia<sup>12,13</sup> como son el tamaño de la lesión, necrosis tumoral y gran crecimiento estromal.

En la última clasificación de la 8ª edición del TNM el Tumor Phyllodes maligno se clasifica según el tipo patológico y se engloba dentro de los sarcomas de tejidos blandos de histología y localización no habitual<sup>18</sup>.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Entre los tumores de mama, el Phyllodes es de los menos frecuentes, solo suponen entre el 0.3 y 0.5%.
- Ante una tumoración mamaria de crecimiento rápido, grande, lisa o nodular, generalmente indolora, en una mujer de mediana edad, deberemos pensar en un Phyllodes.
- El diagnóstico se basa fundamentalmente en la clínica, siendo un tumor heterogéneo tanto la PAAF como la BAG pueden ser poco eficaces en el diagnóstico, lo mismo que la ecografía y la mamografía. El diagnóstico definitivo será con el estudio de la pieza o con una biopsia excisional.
- El diagnóstico diferencial se debe hacer con los fibroadenomas.
- El tratamiento es eminentemente quirúrgico, basado en la extirpación completa de la tumoración con unos márgenes libres amplios, a poder ser de 2 cm. En las formas borderline y malignas, y según los casos, se valorará la radioterapia complementaria.
- El pronóstico es bueno, salvo los casos malignos y en aquellos en los que la extirpación no ha dejado márgenes suficientes, en los que puede recidivar.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD et al. Tumor Phyllodes. En: Harris JR, Lippman E, Morrow M et al. Enfermedades de la mama. Edición en español de Diseases of the breast. Madrid. Editorial Marban; 2009. p.754-67.
- [2] Tavassoli FA, Devilee P. editors. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. 5th ed. Germany. IARC press; 2003.
- [3] Azzopardi JG. Sarcoma of the breast. In: Benningron J. ed. Problems in breast pathology. Vol 2. Major problems in pathology. WB Saunders Co.: Philadelphia;1979. p 355-9.
- [4] Pareja F, Da Cruz Paula A, Murray MP et al. Recurrent MED12 exon 2 mutations in benign breast fibroepithelial lesions in adolescents and young adults. J Clin Pathol 2019;72(3):258-62.
- [5] Tan PH, Thike AA, Tan WJ et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. J Clin Pathol 2012;65(1):69-76.
- [6] Al-Masri M, Darwazah G, Sawalhi S et al. Phyllodes tumor of the breast: role of CD10 in predicting metastasis. Ann Surg Oncol 2011;19(4):1181-4.
- [7] Tse GM, Niu Y, Shi HJ. Phyllodes tumor of the breast: an update. Breast Cancer 2010;17(1):29-34.
- [8] 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.
- [9] Chen WH, Cheng SP, Tzen CY et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. J Surg Oncol 2005;91(3):185-94.
- [10] Giri D. Recurrent challenges in the evaluation of fibroepithelial lesions. Arch Pathol Lab Med 2009;133(5):713-21.
- [11] Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P et al. Optimising preoperative diagnosis on phyllodes tumour of the breast. J Clin Pathol 2006;59(5):454-9.
- [12] Reinfuss M, Mitus J, Duda K et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. Cancer 1996;77(5):910-6.
- [13] Lu Y, Chen Y, Zhu L et al. Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes tumors of the breast: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2019;26(5):1263-75.
- [14] Park HJ, Ryu HS, Kim K et al. Risk factors for recurrence of malignant phyllodes tumors of the breast. In vivo 2019;33(1):263-9.
- [15] Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer 1989;63(12):2532-6.
- [16] Mitus JW, Blecharz P, Jakubowicz J et al. Phyllodes tumors of the breast. The treatment results for 340 patients from a single cancer centre. Breast 2019;43:85-90.
- [17] Choi N, Kim K, Shin KH et al. Malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: A multicenter study of 362 patients (KROG 16-8). Breast Cancer Res Treat 2018;17(2):335-44.
- [18] AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. Ed. Mahul B Amin. Switzerland. 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.



## ► Capítulo 54

# Enfermedad de Paget del pezón.

Maria García Gallardo, Sonia Baulies Caballero,  
Miquel Prats de Puig, Màxim Izquierdo Sanz.

La Enfermedad de Paget del Pezón (EPP) constituye una forma especial de neoplasia de mama. 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<sup>1</sup>.

Suele aparecer en pacientes mayores de 50 años, con edades medias de aparición de 62 años en mujeres y 69 años en varones. En casos excepcionales puede observarse en pacientes jóvenes. La EPP representa menos del 2% del total de cánceres de mama<sup>2</sup>. La EPP en el varón además de ser extremadamente rara parece ser más agresiva que en la mujer<sup>3</sup>.

En hasta un 80-90% de pacientes con EPP existe un carcinoma subyacente, carcinoma infiltrante o un carcinoma *in situ*, que puede localizarse en cualquier parte de la mama<sup>2</sup>. La lesión neoplásica asociada no ha de estar necesariamente subyacente al complejo areola-pezón (CAP), de hecho, un 30% aproximadamente de lesiones no son retroareolares<sup>4</sup>. En el 95% de los casos en los que existe tumor palpable suele tratarse de un cáncer invasivo<sup>5</sup>. La incidencia de la multifocalidad o multicentricidad del carcinoma asociado en la EPP se ha descrito en un 32% a 41% de los pacientes<sup>6</sup>.

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 nucléolos 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 (Fig. 54.1 imagen macroscópica y Fig. 54.2 imagen microscópica).



Figura 54.1. Imagen macroscópica de Enfermedad de Paget del Pezón (EPP).

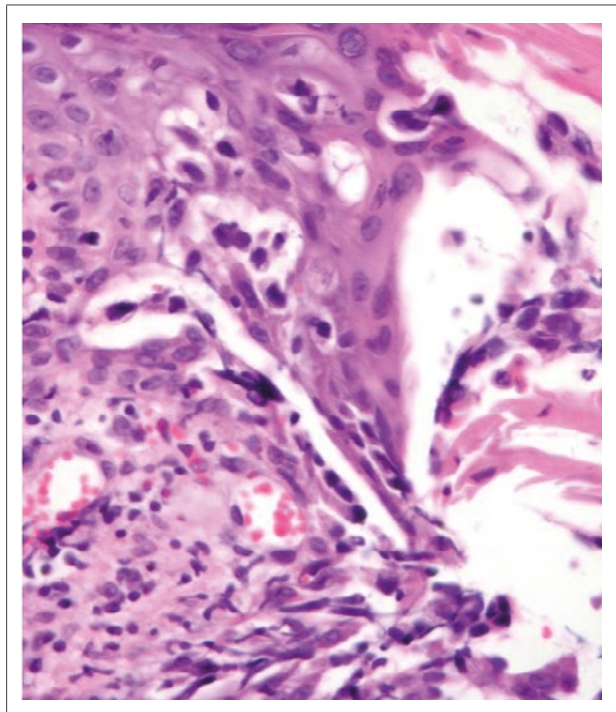


Figura 54.2. Imagen microscópica. Células de Paget infiltrando la epidermis.

## 1. Diagnóstico.

Aproximadamente en un 25% de los casos la sintomatología clínica es ulceración, prurito, eccema y dolor que no responde al tratamiento convencional (Fig. 54.3 y Fig. 54.4). El diagnóstico de la EPP con frecuencia se retrasa debido a su diagnóstico erróneo con una enfermedad dermatológica benigna del pezón.

Ante una lesión dermatológica que no cura con tratamiento local debe considerarse siempre una sospecha clínica de EPP y realizarse una exploración completa de la mama y la axila mediante palpación y obtener, o bien una impronta de la lesión del pezón para citología o preferiblemente una biopsia (de piel) de la zona afectada (superficial y profunda, abarcando todo el espesor de la epidermis).

El diagnóstico es la presencia de células de Paget en la biopsia que por inmunohistoquímica expresan la citoqueratina 7 (CK7) y en más del 80% de casos sobreexpresan la oncoproteína HER2 (Fig. 54.5). La CK7 se considera un marcador específico y casi un 100% sensible para la EPP, mientras que la citoqueratina 20 (CK20) es negativa en las células de Paget mamarias. Sin embargo, hay una rara variante negativa de CK7 de la enfermedad de Paget<sup>7</sup>. En caso de duda, la tinción positiva para GATA3 podría ser beneficiosa para el diagnóstico.

El diagnóstico anatomopatológico de EPP obliga a realizar un completo estudio loco-regional por imagen con mamografía, ecografía +/- resonancia mamaria con contraste para verificar si existe enfermedad mamaria subyacente, siendo esta última obligatoria si se plantea tratamiento conservador<sup>8</sup>. La resonancia mamaria puede mejorar el diagnóstico de la afectación del CAP, la extensión retroareolar, el componente intraductal y la multifocalidad/multicentricidad.

Se realizará BAG de cualquier lesión intramamaria sospechosa y ecografía axilar con PAAF de cualquier adenopatía sospechosa.

De cara a su clasificación TNM, la enfermedad de Paget del pezón aislada se considera como un carcinoma *in situ* y se clasifica como pTis (Paget) (aproximadamente un 13% de los casos de EPP).



Figura 54.3. Enfermedad de Paget del pezón: Erosión y eccema que afecta areola y pezón.



Figura 54.4. Enfermedad de Paget con extensión cutánea.

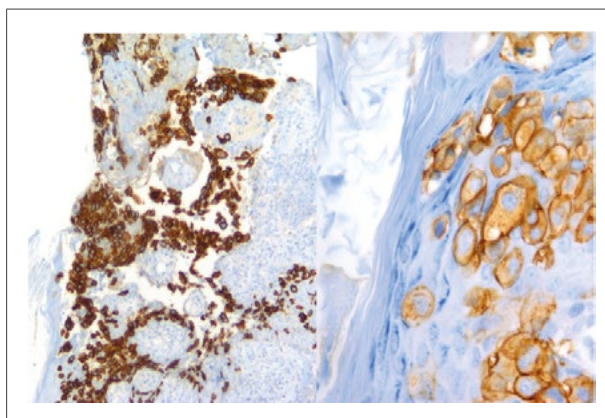


Figura 54.5. Expresión inmunohistoquímica de citoqueratina 7 (izquierda) y de HER2 (derecha) en las células de Paget.

En caso de existir además una lesión intraductal intramamaria será carcinoma intraductal intramamario 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, de gran tamaño tumoral y con negatividad a receptores hormonales es significativamente mayor que en la globalidad de pacientes con carcinoma ductal infiltrante. 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<sup>2,9</sup>. En estos casos los tumores se clasificarán siguiendo el TNM de la lesión intramamaria matizando que existe enfermedad de Paget en el pezón añadida. El pronóstico de la EPP está relacionado con el estadiaje de la enfermedad, y parece ser similar al de las mujeres con cáncer de mama sin EPP.

## 2. Tratamiento.

El tratamiento de la Enfermedad de Paget del Pezón será el de la enfermedad subyacente.

- En caso de ser **limitada al CAP** sin enfermedad subyacente se puede realizar una exéresis completa del CAP con margen suficiente de tejido sano. Posteriormente se debe administrar radioterapia sobre la mama y sobreimpresión o boost del lecho quirúrgico. Este abordaje permite un buen control local de la enfermedad, aunque nunca se debe menoscabar la posibilidad de mastectomía simple. Las pacientes con EPP aislada que han realizado tratamiento conservador deberían considerar la administración de tamoxifeno para reducción del riesgo.
- 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 con márgenes libres y la exéresis del carcinoma intraductal con márgenes libres. No es necesaria la exéresis en bloque del CAP junto con el tumor periférico ni que esta exéresis sea a través de la misma incisión cutánea. La mastectomía debe plantearse como opción de tratamiento quirúrgico. Se recomienda la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) para evaluar la axila, aunque los exámenes clínico y radiológicos sean negativos, ante la posibilidad de aparición de un carcinoma in-

filtrante subyacente. La radioterapia sobre la mama debe realizarse en caso de tratamiento conservador, aconsejando la realización de un boost o sobreimpresión sobre el lecho del CAP y sobre el lecho de tumorectomía si es posible.

- El tratamiento de la **EPP asociada a carcinoma infiltrante** será el indicado para el tumor infiltrante siendo aceptable el tratamiento quirúrgico conservador siempre y cuando incluya la exéresis del CAP con márgenes libres y la exéresis del carcinoma infiltrante con márgenes libres<sup>10,11</sup>. No es necesaria la exéresis en bloque del CAP junto con el tumor periférico ni que esta exéresis sea a través de la misma incisión cutánea. La mastectomía debe plantearse como opción de tratamiento. Las indicaciones de BSGC son las mismas que en el carcinoma infiltrante no asociado a EPP. La radioterapia se aplicará siguiendo los criterios habituales para tumores infiltrantes, aconsejando la realización de un boost o sobreimpresión sobre el lecho del CAP y sobre el lecho de tumorectomía si es posible.

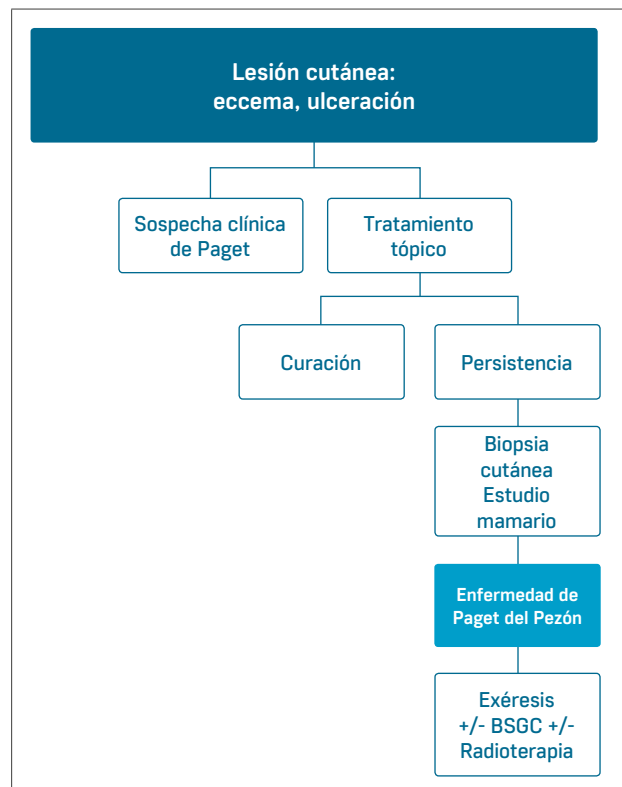


Figura 54.6. Algoritmo de actuación en Enfermedad de Paget del Pezón.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La Enfermedad de Paget del Pezón (EPP) constituye una forma especial de neoplasia de mama. Suele aparecer en pacientes mayores de 50 años, con edades medias de aparición de 62 años en mujeres y 69 años en varones.
- En hasta un 80-90% de pacientes con EPP existe un carcinoma subyacente, carcinoma infiltrante o un carcinoma in situ, que puede localizarse en cualquier parte de la mama.
- La sintomatología clínica es ulceración, prurito, eccema y dolor que no responde al tratamiento convencional. LA EPP con frecuencia se retrasa debido a su diagnóstico erróneo con una enfermedad dermatológica benigna del pezón.
- El diagnóstico requiere la presencia de células de Paget en la biopsia, que por inmunohistoquímica expresen la citoqueratina 7 (CK7) y en más del 80% de casos HER2.
- Ante la sospecha diagnóstica debe realizarse una biopsia cutánea, mamografía, ecografía y/o resonancia mamaria.
- LA EPP aislada se clasifica como pTis, y en caso de existir carcinoma infiltrante adyacente se clasificará según el TNM del tumor invasivo.
- El tratamiento será el de la enfermedad subyacente: Se puede realizar tratamiento quirúrgico conservador con exéresis completa del Complejo Areola Pezón (CAP) y la lesión subyacente. Posteriormente debe realizarse radioterapia.

## ☒ 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] Chen CY, Sun LM, 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] Vergine M, Musella A, Gulotta E et al. Paget's disease of the male breast: case report and a point of view from actual literature. G Chir 2018;39(2):114-7.
- [4] Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB et al. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg. 1998;187(2):171-7.
- [5] National Cancer Institute (NCI). Breast Cancer treatment. Estados Unidos. [actualización 2012]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/breast/paget-breast-fact-sheet#q5>
- [6] Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H et al. Paget disease of the nipple: A multifocal manifestation of higher-risk disease. Cancer 2002;95(1):1-7.
- [7] Ozerdem U, McNiff JM, Tavassoli FA. Cytokeratin 7-negative mammary Paget's disease: A diagnostic pitfall. Pathol Res Pract. 2016;212(4):279-81.
- [8] Moon JY, Chang YW, Lee EH et al. Malignant invasion of the nipple-areolar complex of the breast: usefulness of breast MRI. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(2):448-55.
- [9] 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(2):243-7.
- [10] 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(3):472-7.
- [11] 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(5):391-7.

## ► Capítulo 55

# Garcinoma Inflamatorio.

Miquel Prats de Puig, Pedro Carlos Lara Jiménez,  
Josep M<sup>a</sup> Tello Jaria, Antonia Blanch Labrador.

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<sup>1</sup>. Se trata de la forma más letal del cáncer de mama, y tal vez por sus características biológicas pueda pensarse en una enfermedad diferente. Es fundamental conocerlo y sospecharlo para evitar retrasos diagnósticos con consecuencias no sólo médicas y éticas, sino medicolegales.

Aunque la presencia histológica de invasión de los linfáticos dérmicos por carcinoma invasivo corrobora el diagnóstico de carcinoma inflamatorio, este requisito no es imprescindible para el diagnóstico. La invasión linfática dérmica, en ausencia de los típicos signos clínicos de mastitis carcinomatosa no es suficiente para establecer un diagnóstico de carcinoma inflamatorio<sup>2</sup>. La obstrucción linfática causada por los émbolos tumorales origina un drenaje inadecuado del líquido linfático provocando el edema de la piel y del tejido mamario.

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) y carcinoma agudo (Leitch 1909). El término **“cáncer inflamatorio” fue sugerido por primera vez en 1924 por Lee y Tannenbaum como un tipo de cáncer asociado a la inflamación de la mama<sup>3</sup>. En 1938, Taylor y Meltzer introdujeron dos variedades clínicas de carcinoma inflamatorio, “primario y secundario”<sup>4</sup>, para diferenciar entre cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio. El término “primario” o “de novo” se define como el nuevo desarrollo de cáncer inflamatorio en una mama previamente normal, mientras que el término “secundario” describe la recurrencia o progresión inflamatoria del cáncer de mama localmente avanzado<sup>5</sup>.**

## 1. Epidemiología.

Afecta principalmente a mujeres jóvenes. Su frecuencia se estima entre el 1-6% de todas las neoplasias malignas de la mama. Representa alrededor del 2,5% de los cánceres de mama recién diagnosticados en los Estados Unidos, donde la incidencia de carcinoma inflamatorio es mayor en mujeres afro-americanas en comparación con mujeres blancas (50% más riesgo)<sup>6</sup>. La frecuencia de carcinoma inflamatorio en los países del norte de África como Túnez, Marruecos y Egipto, representa alrededor del 10% al 15% de los cánceres de mama<sup>7,8</sup>.

Recientemente se ha asociado un mayor riesgo de carcinoma inflamatorio a niveles bajos de ácido eicosapentaenoico y gamma-linolénico en el tejido adiposo mamario y altos de ácidos grasos saturados como el palmítico (consecuencia de una dieta baja en pescado, y con exceso de grasas saturadas)<sup>9</sup>.

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<sup>10,11</sup>. Se asocia con una peor tasa de supervivencia que otros tipos de cánceres de mama y tasas de recaída local superiores al 50%, suponiendo un desafío terapéutico a pesar de los avances en el tratamiento. Un gran porcentaje de las pacientes sufren afectación ganglionar loco-regional en el momento del diagnóstico (91%) y hasta un tercio, presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico<sup>9</sup>. La media de edad al diagnóstico tiende a ser menor que la de las mujeres diagnosticadas con carcinoma de mama localmente avanzado. Tiene peor pronóstico que otros T4 similares, incluso los pocos que tienen ganglios negativos de inicio<sup>10</sup>.

Existe un cierto retraso diagnóstico, recientemente se ha descrito que en el Reino Unido el 20% habían recibido tratamiento antibiótico antes del diagnóstico. En el mismo estudio se describe un 20% de enfermedad metastásica al diagnóstico, por lo que sugieren incluir un TC completo de estadificación en estas pacientes<sup>12</sup>.

Se ha descrito que un IMC (índice de masa corporal) alto puede ser un factor de riesgo<sup>13</sup>.

## 2. Biología tumoral.

En cuanto a su biología 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 y con poca capacidad de metastatización que le permiten 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.

### A Receptores hormonales:

El carcinoma inflamatorio se caracteriza por una menor expresión de receptores hormonales (alrededor del 20%) en comparación con el cáncer de mama no inflamatorio, lo cual se ha asociado con un curso clínico más agresivo y con una disminución de la supervivencia<sup>14</sup>.

La expresión de GPR30 (un receptor de siete dominios transmembrana perteneciente a la familia de receptores acoplados a la proteína G, el cual regula la respuesta celular y fisiológica a los estrógenos) fue encontrada en el 69% de las pacientes con carcinoma inflamatorio, sin estar relacionada con la expresión de RE. Por lo tanto, la señalización de los estrógenos puede ser activada en pacientes con carcinoma inflamatorio con RE negativos<sup>15,16</sup>. Antagonistas específicos de GPR30 (G15 y G36) han demostrado inhibir la proliferación estimulada por los estrógenos de las células del epitelio uterino in vivo. Una nueva evaluación de los efectos y mecanismos de acción de ambos agentes en líneas celulares de carcinoma inflamatorio y xenoinjertos de tumores aún no ha sido llevada a cabo<sup>17</sup>.

### B Receptores del factor de crecimiento epidérmico:

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<sup>11,18,19</sup>.

El receptor de la familia del factor de crecimiento epidérmico juega un importante papel en la proliferación celular, la supervivencia, la migración y la diferenciación y consta de cuatro miembros (HER-1,2,3,4).

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER-1 o EGFR) fue detectada en el 30% de las pacientes con carcinoma inflamatorio y se asoció con una tasa de supervivencia global a 5 años significativamente peor comparada con el carcinoma inflamatorio EGFR negativo<sup>17</sup>.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) está involucrado en las vías de transducción de señales que conducen al crecimiento y diferenciación celular. Se ha constatado una mayor incidencia de HER2 positivo en el carcinoma inflamatorio<sup>11</sup>. Sin embargo, el estado de HER2 positivo no es un factor pronóstico independiente adverso para la supervivencia entre pacientes con carcinoma inflamatorio<sup>13</sup>.

La expresión de HER-3 se ha asociado con una reducida supervivencia específica en cáncer de mama y sus ligandos podrían ser potenciales dianas terapéuticas en el carcinoma inflamatorio<sup>20</sup>.

### C Genes supresores tumorales y oncogenes:

El gen supresor tumoral p53 es un factor de transcripción que regula el ciclo celular. Su alteración o inactivación por mutación puede conducir al desarrollo del cáncer. Las pacientes con carcinoma inflamatorio que no tienen una expresión no regulada de p53 (p53-negativo) tienen un mejor pronóstico que aquellas que presentan una expresión no regulada (p53-positivo) cuando son tratadas con terapias sistémicas y locoregionales óptimas. Todas las recurrencias y muertes en este estudio, 28 y 26 respectivamente, ocurrieron en el grupo de tumores p53-positivo<sup>21</sup>.

Estos tumores parecen tener un perfil genético similar al de otros cánceres de mama de alta agresividad: En PAM-50 predominan HER2 positivo (22%) y Basal-like (17%) Claudin Low (6%)<sup>22</sup>.

Existe en estas paciente una mayor carga mutacional que en el carcinoma no inflamatorio. Se ha descrito una alta prevalencia de mutaciones en línea germinal de los genes BRCA, en un estudio de 368 pacientes, 53 pacientes con mutaciones (16% con mutaciones, 7.5% en BRCA)<sup>23</sup>. En carcinoma inflamatorio triple-negativo (TN) el 61.5% de las pacientes tienen mutaciones, mientras que en los TN no inflamatorios es del 20%<sup>23</sup>. Las pacientes con mutación BRCA y carcinoma inflamatorio tienen una edad media al diagnóstico aún más baja. No se indica estudio genético a todas las pacientes con carcinoma inflamatorio, pero sí a las que cumplen criterios<sup>24</sup>.

#### **D Factores angiogénicos:**

La dependencia de los tumores sólidos del aporte sanguíneo para crecer y desarrollar metástasis es hoy en día un concepto establecido en la biología tumoral. La angiogénesis tumoral, la producción de nuevos capilares a partir de vasos existentes, es el resultado de un complejo y preciso equilibrio entre factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos. Entre los primeros los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factores de crecimiento de fibroblastos (bFGF) son los más estudiados.

Existe evidencia de un aumento de la angiogénesis y de la linfangiogénesis en el carcinoma inflamatorio, observándose un significativo incremento de la densidad de los microvasos intratumorales. El VEGF está implicado tanto en la angiogénesis como en la linfangiogénesis. Niveles elevados de VEGF estaban fuertemente expresados en el carcinoma inflamatorio<sup>25</sup>. Además, se ha encontrado una correlación positiva entre la expresión de la anhidrasa carbónica IX (un marcador endógeno de hipoxia) y la proliferación celular endotelial<sup>26</sup>.

Se valora la posibilidad de utilizar los niveles VEGF-A para estratificar a las pacientes en grupos de bajo riesgo y de alto riesgo para muerte y recaídas. Altos niveles de VEGF-A en el carcinoma inflamatorio pueden ser útiles para la identificación de pacientes que se beneficiarán de un tratamiento anti-angiogénico.

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)<sup>27,28</sup>. Esto abre nuevas puertas a la investigación<sup>23</sup>.

#### **E Células tumorales circulantes como factor pronóstico independiente en el carcinoma inflamatorio:**

En las pacientes con enfermedad metastásica, fue observada una mayor supervivencia en aquellas con menos de cinco células tumorales circulantes (CTC) por 7.5 ml de sangre periférica con independencia del subtipo histológico, del receptor hormonal, del estado de HER2, de los sitios de primera metástasis, o de si la paciente tenía enfermedad recurrente o metastásica de novo. Las CTCs podrían representar una población de células cancerosas tumorales con propiedades de células madre, pudiendo desempeñar un papel importante en la diseminación tumoral.

Los estudios de CTCs en cáncer inflamatorio han demostrado un menor número de CTCs en los casos no metastáticos y además las pacientes con menos de cinco CTCs tenían significativamente mejor supervivencia libre de progresión (hazard ratio (HR) = 0,60; p = 0,02) y supervivencia global (HR = 0,59; p = 0,03) que las pacientes con cinco o más CTCs. En el análisis multivariado, las CTCs fue pronóstico para supervivencia libre de progresión y supervivencia global independientemente de la etapa clínica<sup>29-31</sup>.

### **3. Diagnóstico.**

Una adecuada evaluación clínica debe incluir una minuciosa historia clínica y un examen físico completo. 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, erisipeloides 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<sup>11,32-34</sup>.

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<sup>11,32,33,35</sup>.

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<sup>11,32,33,35</sup>. 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/TC, 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<sup>11,32,33,35</sup>.

Es importante reseñar que muchos de los hallazgos por imagen son superponibles a los de una mastitis, siendo insuficiente un diagnóstico basado exclusivamente en pruebas de imagen. En cuanto al diagnóstico diferencial, puede plantear problemas con la mastitis aguda; los casos más difíciles de diferenciar son las comedomastitis en la ectasia ductal de la mujer perimenopáusicas. El diagnóstico de seguridad se logra 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 ganglionar 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.

## 4. Tratamiento.

A partir de Haagensen, y vistos los resultados obtenidos, se establece categóricamente la inoperabilidad de inicio, pues la cirugía se acompaña de un elevadísimo porcentaje de recidiva local y nula supervivencia.

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.

Este enfoque terapéutico multimodal ha mejorado significativamente la supervivencia de las pacientes en los últimos años, lo que podría, en parte, ser explicado por las nuevas terapias dirigidas disponibles. Sin embargo, el resultado aún sigue siendo pobre, con una supervivencia media libre de enfermedad de menos de 2.5 años y una supervivencia global del 30 al 40% a 5 años<sup>34</sup>.

### 4.1. Tratamiento sistémico.

#### ▸ Quimioterapia:

Esquemas de quimioterapia basados en Antraciclinas (Adriamicina y Epirubicina) y Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel) combinados con Ciclofosfamida y/o 5-Fluoruracilo son ampliamente utilizados en neoadyuvancia, siendo particularmente eficaces en el carcinoma inflamatorio.

#### ▸ Terapias dirigidas:

##### • Anti HER2:

El ensayo NOAH demostró en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzados o inflamatorios que la adición de trastuzumab neoadyuvante y adyuvante a la quimioterapia neoadyuvante conseguía una mejora significativa en la supervivencia libre de eventos en las pacientes y una respuesta patológica significativamente mejorada tanto en el tejido mamario como en los ganglios linfáticos axilares<sup>36</sup>.



Sin embargo cuando se administra trastuzumab exclusivamente en la neoadyuvancia, con un promedio de 20 semanas de administración preoperatoria, las pacientes siguen teniendo un alto riesgo de recidiva locoregional y de afectación cerebral temprana incluso cuando se alcanza la respuesta patológica completa. Actualmente, se debe contemplar el tratamiento con doble bloqueo anti HER2, agrupando la quimioterapia con los anticuerpos monoclonales trastuzumab y pertuzumab.

- **Anti VEGF:**

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que ha demostrado inhibir la activación del receptor de VEGF, específicamente de VEGF-A. La indicación de Bevacizumab para tratar el cáncer de mama localmente recurrente o HER2 negativo metastásico ha sido suprimida por la FDA, fundamentalmente por la ausencia de evidencia de beneficio clínico directo. Dado que el carcinoma inflamatorio es más angiogénico y tiene niveles significativamente más altos de VEGF que el no inflamatorio, existe discusión sobre si el tratamiento con bevacizumab podría ser útil en pacientes seleccionadas<sup>18</sup>.

#### 4.2. Cirugía.

Históricamente, las pacientes con carcinoma inflamatorio tratadas exclusivamente con cirugía tenían muy mal pronóstico, por lo tanto el carcinoma inflamatorio fue considerado una contraindicación para la intervención quirúrgica. En la actualidad, la quimioterapia sistémica primaria es considerada la primera opción de tratamiento, cuyo objetivo consiste en reducir el tamaño del tumor seguida de mastectomía y vaciamiento ganglionar axilar en aquellos casos en que esté indicado. La biopsia selectiva de ganglio centinela en este contexto es firmemente desaconsejada por representar una tasa inaceptablemente alta de imprecisión en este grupo de pacientes.

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. Suele realizarse generalmente dos o tres semanas después de la finalización de la quimioterapia. El grado de la respuesta inicial a la quimioterapia predice el control local, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. 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<sup>29,36,37</sup>.

Incluso en pacientes con una respuesta clínica excelente, puede ser un reto determinar la extensión de la resección quirúrgica ya que en el carcinoma inflamatorio la extensión de la enfermedad puede ser subestimada en el 60% de las pacientes, 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. Aunque existe alguna discrepancia, la mastectomía se mantiene en este momento como tratamiento estándar, existiendo voces que abogan por tratamientos menos agresivos en respondedoras excepcionales tras el tratamiento sistémico primario<sup>38,39</sup>.

La reconstrucción mamaria es una opción aceptable en estas pacientes, obteniéndose excelentes resultados cosméticos, con un impacto positivo en la calidad de vida de las pacientes. Sin embargo, el tiempo de espera para la realización de dicha reconstrucción es controvertido. Algunos autores sugieren un éxito razonable sin diferencias de resultado entre reconstrucción inmediata y tardía, teniendo en cuenta la radioterapia adyuvante<sup>31</sup>.

#### 4.3. Radioterapia.

Los tumores inflamatorios han representado durante las pasadas décadas una situación clínica muy desfavorable, especialmente desde el punto de vista del control local de la enfermedad. La mastectomía era difícil de realizar, las recidivas muy precoces y hasta el inicio de la quimioterapia neoadyuvante, la radioterapia se consideró el tratamiento local por excelencia. 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<sup>32,40</sup>.

Dada la alta capacidad proliferativa de estos tumores, con una mayor probabilidad de regenerarse rápidamente durante el tratamiento radioterápico, tiene sentido acortar el tiempo total de tratamiento, evitando la repoblación tumoral mediante el uso de esquemas de fraccionamiento alterados.

Las series del MD Anderson probablemente representan uno de los análisis más completos sobre el papel de la radioterapia en el carcinoma inflamatorio<sup>5,41</sup>. De sus estudios se desprende que en el carcinoma inflamatorio los fraccionamientos alterados son superiores al fraccionamiento convencional, tanto en tratamientos exclusivos como postmastectomía.

El otro gran centro oncológico que ha dedicado atención a esta particular situación clínica ha sido el Instituto Curie<sup>42</sup>. Su filosofía de tratamiento fue la combinación de radioterapia y quimioterapia con ciclos intercalados, sin realizar tratamiento quirúrgico, concluyendo que la adición de cirugía es lo que reporta mayor control loco-regional, sin clara evidencia de mejoría en la supervivencia en su serie.

## 5. Conclusiones.

El correcto diagnóstico y el acercamiento multidisciplinar a esta particular situación clínica ha obtenido una constante mejora en los resultados, pero quedan aún por realizar esfuerzos en el mejor conocimiento molecular de la enfermedad, permitiendo individualizar aún más los tratamientos con el uso de terapias dirigidas.

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<sup>11</sup>. El tratamiento multi-modal (sistémico, quirúrgico y radioterápico) ha demostrado un importante impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad de estas pacientes, cosa que no se ha visto en los otros T4 con tanta claridad<sup>43</sup>.

Los datos disponibles hasta ahora indican que los subtipos moleculares definidos dentro de los tumores no inflamatorios también existen en los inflamatorios, y la respuesta patológica completa se asocia con mejor pronóstico igual que en otros escenarios,

con la excepción del fenotipo triple-negativo de carcinoma inflamatorio, que tiene peor pronóstico que los otros incluso en caso de respuesta patológica completa<sup>44,45</sup>. Las investigaciones futuras deberán centrarse en la definición del valor pronóstico y predictivo de estos subtipos, así como la identificación de posibles dianas terapéuticas.

### Take-Home messages: Ideas a retener.

- El carcinoma inflamatorio se clasifica en el TNM como una entidad separada (T4d) 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.
- La invasión linfática dérmica, en ausencia de los típicos signos clínicos de mastitis carcinomatosa no es suficiente para establecer un diagnóstico de carcinoma inflamatorio.
- Presenta 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%.
- El correcto diagnóstico y el acercamiento multidisciplinar a esta situación clínica ha obtenido una constante mejora en los resultados, permitiendo individualizar aún más los tratamientos con el uso de terapias dirigidas.
- Los datos disponibles hasta ahora indican que los subtipos moleculares definidos dentro de los tumores no inflamatorios también existen en los inflamatorios, y la respuesta patológica completa se asocia con mejor pronóstico igual que en otros escenarios, con la excepción del fenotipo triple-negativo de carcinoma inflamatorio, que tiene peor pronóstico que los otros incluso en caso de respuesta patológica completa. 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] Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual : Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(7):1783-5.
- [2] Hortobagyi GN, Connolly JL, Orsi CJD, et al. *AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Part XI*; 2018.
- [3] Lee BJ, Tannenbaum NE. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of Memorial Hospital. *Surg Gynecol Obstet* 1924;39:580-95.
- [4] Taylor G, Meltzer A. Inflammatory carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1938;33:33-49.
- [5] Robertson FM, Bondy M, Yang W, et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin* 2010;60(6):351-75.
- [6] Schairer C, Hablas A, Eldein IAS, et al. Clinico-pathologic and mammographic characteristics of inflammatory and non-inflammatory breast cancer at six centers in North Africa. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(2):407-17.
- [7] Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, et al. Inflammatory breast cancer in Tunisia: epidemiological and clinical trends. *Cancer* 2010;116(11 Suppl):2730-5.
- [8] Labidi SI, Mrad K, Mezlini A, et al. Inflammatory breast cancer in Tunisia in the era of multimodality therapy. *Ann Oncol* 2008;19(3):473-80.
- [9] Chas M, Goupille C, Arbion F, et al. Low eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid levels in breast adipose tissue are associated with inflammatory breast cancer. *Breast* 2019;45:113-7.
- [10] Romanoff A, Zabor EC, Petruolo O, et al. Does nonmetastatic inflammatory breast cancer have a worse prognosis than other nonmetastatic T4 cancers?. *Cancer* 2018;124(22):4314-21.
- [11] Dawood S. Biology and management of inflammatory breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(2):209-20.
- [12] Copson E, Shaaban AM, Maishman T et al. The presentation, management and outcome of inflammatory breast cancer cases in the UK : Data from a multi-centre retrospective review. *Breast* 2018;42:133-41.
- [13] Walshe JM, Swain SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005;22:35-44.
- [14] Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res* 2009;11(1):R9.
- [15] Arias-Pulido H, Royce M, Gong Y, 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.
- [16] Sutherland S, Ashley S, Walsh G, et al. Inflammatory breast cancer--The Royal Marsden Hospital experience: a review of 155 patients treated from 1990 to 2007. *Cancer*. 2010;116(11 Suppl):2815-20.
- [17] Dennis MK, Burai R, Ramesh C, et al. In vivo effects of a GPR30 antagonist. *Nat Chem Biol* 2009;5(6):421-7.
- [18] Dawood S, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer: what progress have we made? *Oncology (Williston Park)* 2011;25(3):264-70.
- [19] Dawood 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.
- [20] Cabioglu N, Gong Y, Islam R, et al. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(6):1021-9.
- [21] Singer E, Landgraf R, Horan T, et al. Identification of a heregulin binding site in HER3 extracellular domain. *J Biol Chem* 2001;276(47):44266-74.
- [22] Matsuda N, Lim B, Wang Y et al. Identification of frequent somatic mutations in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163(2):263-72.
- [23] Rana HQ, Sacca R, Drogan C et al. Prevalence of germline variants in inflammatory breast cancer. *Cancer* 2019. Doi:10.1002/cncr.32062.
- [24] Gutierrez-Barrera AM, Fouad TM, Song J et al. BRCA mutations in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2018;124(3):466-74.
- [25] Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, Buzdar AU, et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt.1):6215-21.
- [26] Van der Auwera I, Van Laere SJ, Van den Eynden GG, et al. Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus non inflammatory breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. *Clin Cancer Res* 2004;10(23):7965-71.
- [27] 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;14(22):7452-60.
- [28] Bièche I, Lerebours F, Tozlu S et al. Molecular profiling of inflammatory breast cancer: Identification of a poor-prognosis gene expression signature. *Clin Cancer Res*. 2004;10(20):6789-95.
- [29] Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, et al. International Consensus on the clinical management of inflammatory breast cancer from the Morgan Welch inflammatory breast cancer research program 10th anniversary conference. *J Cancer* 2018;9(8):1437-47.
- [30] Mego M, Giordano A, De Giorgi U et al. Circulating tumor cells in newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res* 2015;17:2.
- [31] Overmoyer BA. Inflammatory breast cancer: novel preoperative therapies. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(1):27-32.
- [32] Papalouka V, Gilbert FJ. Inflammatory breast cancer-importance of breast imaging. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(8):1135-8.
- [33] Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(3):417-26.
- [34] Panades M, Olivotto IA, Speers CH, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1941-50.
- [35] Le-Petross CH, Bidaut L, Yang WT. Evolving role of imaging modalities in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*. 2008;35(1):51-63.
- [36] Stearns V, Ewing CA, Slack R, et al. Sentinel lymphadenopathy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):235-42.
- [37] Chin PL, Andersen JS, Somlo G, et al. Esthetic reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer: is it worthwhile? *J Am Coll Surg* 2000;190(3):304-9.
- [38] Chen H, Wu K, Wang M, et al. Reply to Woodward et al.: A standard mastectomy should not be the only recommended breast surgical treatment for non-metastatic in fl ammatory breast cancer. *Breast* 2018;39:149-50.
- [39] Woodward WA, Ueno NT, Kuerer HM, et al. Reply to 'A standard mastectomy should not be the only recommended breast surgical treatment for non-metastatic in fl ammatory breast cancer : A large population-based study in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database 18'. *Breast* 2018;39:148-9.
- [40] Scotti V, Desideri I, Meattini I, et al. Management of inflammatory breast cancer: Focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treat Rev* 2013;39(2):119-24.
- [41] Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: Understanding the biology of a unique disease. *Cancer*. 2007;110(7):1436-44.
- [42] Abrous-Anane S, Savignoni A, Daveau C, et al. Management of inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):1055-63.
- [43] Van Uden DJ, Bretveld R, Siesling S, et al. Inflammatory breast cancer in the Netherlands; improved survival over the last decades. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162(2):365-74.
- [44] Bingham C, Fernández SV, Fittipladi P et al. Mutational studies on single circulating tumor cells isolated from the blood of inflammatory breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163(2):219-30.
- [45] Van Uden DJP, van maaren MC, Bult P et al. Pathologic complete response and overall survival in breast cancer subtypes in stage III inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(1):217-26.

## ► Capítulo 56

### Garcinoma oculto de mama.

Edelmiro Iglesias Martínez, Gemma Ferrandis Salvador.

El Cáncer de Mama Oculto (CMO) se define como la demostración histológica de un carcinoma en los ganglios axilares sin evidencia [clínica y diagnóstico por imagen con mamografía (Mx), ecografía y resonancia magnética (RM)], del tumor primario en la mama homo o contralateral. Se supone pues que se trata de metástasis axilares de un carcinoma de mama infiltrante.

El CMO es una enfermedad muy poco frecuente (0.5 - 1% de todos los cánceres de mama)<sup>1</sup>. Fue descrita inicialmente por Halsted en el año 1907<sup>2</sup>.

Se considera un estadio T0 N1 M0 – T0 N2-3 M0, estadios II y III (AJCC)<sup>3</sup>.

Habitualmente se diagnostica como un hallazgo ocasional por palpación de un nódulo axilar.

No existe una explicación convincente de porqué un carcinoma de mama metastatiza en la axila sin dar manifestaciones en la glándula mamaria. En la bibliografía hay varias explicaciones poco contrastadas: Neoangiogénesis precoz, linfadenopatía en el contexto de una intensa respuesta inmunitaria a nivel del tumor primario o incluso la presencia de tejido glandular ectópico en los ganglios axilares<sup>4</sup>. Incluso en algunas situaciones clínicas poco frecuentes se puede plantear la posibilidad de que se trate de una metástasis axilar contralateral.

#### 1. Diagnóstico.

El diagnóstico debe ser muy riguroso y extenso. La exploración física es importante especialmente en zonas de la glándula mamaria consideradas como “áreas ciegas” en las pruebas por imagen: Localizaciones muy superiores (subclaviculares), muy internas (paraesternales) o muy externas próximas a la línea axilar anterior (prolongación axilar de la mama). Deben buscarse cambios sutiles en la piel o en el complejo areola-pezones, así como la posible existencia de secreción por pezón no observada por la paciente.

Las pruebas de diagnóstico por imagen (Mx / ecografías) deben cumplir con todos los estándares de calidad, asegurando además que la glándula mamaria ha sido examinada en toda su extensión. La RM con contraste debe realizarse, siendo necesario biopsiar los realces atípicos sospechosos, ya sea guiada por ecografía o por RM. Es muy recomendable el empleo de la mamografía por tomosíntesis.

La PET-TC presenta un 96% de sensibilidad y 100% de especificidad pero tiene limitaciones en lesiones <10 mm.

Existen algunas experiencias todavía escasas sobre la utilidad de la Mx con energía dual y técnica de contraste pero que en este caso puede ser de ayuda para localizar una posible lesión mamaria oculta<sup>5,6</sup>.

La biopsia con aguja gruesa (BAG) del nódulo axilar debe obtener abundantes muestras de tejido para poder realizar el estudio histológico, así como el perfil molecular completo que permita asegurar el probable origen mamario de la metástasis axilar. Los carcinomas medulares primarios debido a su denso estroma linfocítico en casos de material escaso de la biopsia pueden simular una metástasis ganglionar. La obtención de suficiente material en la BAG demostrando que las células cancerosas se encuentran dentro de la capsula del ganglio evita este error.

El trabajo diagnóstico debe incluir además un estudio de extensión para descartar la posibilidad de carcinomas primarios de otras localizaciones, así como también un estudio inmunohistoquímico para establecer el diagnóstico diferencial entre un cáncer de mama metastásico axilar y un adenocarcinoma de otro origen. Para ello se recomienda determinar los receptores hormonales de la lesión ganglionar junto con la GCDFP-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein) así como la mamoglobina.

## 2. Pronóstico.

La evolución de las pacientes con CMO con metástasis axilares T0 N+ depende de su estadio y es, por tanto, el correspondiente a todos los cánceres TNM estadios II y III, al número de ganglios axilares afectados según los conceptos de Rosen, Kimmel y Fourquet siendo mejor la supervivencia con <4 ganglios afectados, así como a la respuesta al tratamiento adyuvante realizado.

## 3. Tratamiento.

El tratamiento del CMO abarca: El tratamiento loco-regional (mama y axila) y el tratamiento sistémico. Las series publicadas suelen ser muy cortas para obtener conclusiones, siendo una de las más largas publicadas la de la SEER con 750 pacientes<sup>7</sup>.

### 3.1. Tratamiento de la Mama.

La observación de la mama homolateral sin tratamiento se considera inaceptable. En series antiguas ya se reflejaba una tasa muy alta de recidivas a los 5 años (57%)<sup>8</sup>. Para algunos autores, sólo la observación de la mama da lugar a una elevada tasa de recurrencia local, con una media de 15 meses (rango de 6 a 39 meses)<sup>9</sup>.

La mastectomía para un CMO puede parecer un sobretatamiento por varias razones, particularmente porque en un número importante de casos el tumor primario no se encuentra en la mama. La tasa de detección es muy variable según las series publicadas (8.3% -100%).

Hay casos en los que no se halla la lesión en la pieza de mastectomía, pudiendo ser debido a:

- El tumor primario se encuentra en otra parte del cuerpo diferente de la mama.
- El tumor primario es muy pequeño y no se encuentra en un estudio anatomopatológico rutinario en el laboratorio. Cuando se realiza un estudio histológico exhaustivo (cortes de 3 mm.) se aumenta la tasa de detección<sup>10</sup>.
- El tumor primario puede haber sufrido una regresión espontánea. Se trata de una opinión poco contrastada y que hace referencia a una de las posibles causas fisiopatológicas del carcinoma oculto, que argumentan que la linfadenopatía axilar aparece en el contexto de una intensa respuesta inmunitaria a nivel del tumor primario.

La radioterapia completa de la mama sin mastectomía, parece una opción muy válida según las series más importantes y recientes, obteniendo unos resultados en cuanto a supervivencia global y recidivas locales muy similares a las de la mastectomía<sup>8</sup>.

En cualquier caso, parece razonable informar a la paciente de las opciones posibles y tomar una decisión compartida.

### 3.2. Tratamiento de la Axila.

En este aspecto el consenso es unánime y la recomendación debe ser la linfadenectomía axilar.

### 3.3. Tratamiento Sistémico.

Considerando que los carcinomas ocultos son cánceres en estadios T0 N1 – T0 N2-N3 M0, los estadios II y III (AJCC) deben tener un tratamiento adyuvante sistémico de acuerdo con el perfil molecular de cada tumor.

Las recomendaciones terapéuticas de la NCCN Guidelines Version 2.2019 para el tratamiento del carcinoma de mama oculto son las siguientes:

1 Las recomendaciones terapéuticas en las pacientes con una RM negativa están basadas en la afectación ganglionar.

2 Para las pacientes T0, N1, M0 se recomienda la mastectomía más linfadenectomía axilar o linfadenectomía axilar más irradiación de toda la mama con o sin irradiación de las cadenas ganglionares.

3 El tratamiento sistémico con quimioterapia, hormonoterapia o trastuzumab se administrará siguiendo las recomendaciones para los estadios II o III.

4 El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, trastuzumab y hormonoterapia se recomienda en las pacientes T0, N2-N3, M0 seguido de linfadenectomía axilar y mastectomía para las pacientes con enfermedad localmente avanzada.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El Cáncer de Mama Oculto (CMO) se define como la demostración histológica de un carcinoma en los ganglios axilares sin evidencia del tumor primario en la mama homo o contralateral.
- Las recomendaciones terapéuticas en las pacientes con una resonancia magnética negativa están basadas en la afectación ganglionar.
- Para las pacientes T0, N1, M0 se recomienda la mastectomía más linfadenectomía axilar o linfadenectomía axilar más irradiación de toda la mama con o sin irradiación de las cadenas ganglionares.
- El tratamiento sistémico con quimioterapia, hormonoterapia o trastuzumab se administrará siguiendo las recomendaciones para los estadios II o III.
- El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, trastuzumab y hormonoterapia se recomienda en las pacientes T0, N2-N3, M0 seguido de linfadenectomía axilar y mastectomía para las pacientes con enfermedad localmente avanzada.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Tench DW, Page DL. The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*, Vol. 2. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 1447-1452.
- [2] Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46(1):1-19.
- [3] *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth edition. Ed. Mahul B Amin. Switzerland. 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.
- [4] Terada M, Adachi Y, Sawaki M, et al. Occult breast cancer may originate from ectopic breast tissue present in axillary lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):1-7.
- [5] Kariyappa KD, Gnanaprakasam F, Anand S et al. Contrast enhanced dual energy spectral mammogram, an emerging addendum in breast imaging. *Br J Radiol* 2016;89(1067):20150609.
- [6] Travieso MM, Rodríguez Rodríguez M, Alayón Hernández S, et al. Mamografía con realce de contraste mediante técnica de energía dual Dual-energy contrast-enhanced mammography. *Radiología* 2014;56(6):390-9.
- [7] Walker GV, Smith GL, Perkins GH, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 2010;116(17):4000-6.
- [8] Ellerbroek N, Holmes F, Singletary W, et al. Treatment of patients with isolated nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990;66(7):1461-7.
- [9] Jackson B, Scott-Conner C, Moulder J. Axillary metastases from occult breast carcinoma: Diagnosis and management. *Am Surg* 1995;61(5):431-4.
- [10] Iglehart JD, Ferguson BJ, Shingleton WW, et al. An ultrastructural analysis of breast carcinoma presenting as isolated axillary adenopathy. *Ann Surg* 1982;196(1):8-13.

## ► Capítulo 57

# Alto riesgo genético: Manejo práctico.

Noemí Tuset Der-Abraín, Gisela Urgel Reig,  
Judith Balmaña Gelpí.

### 1. El cáncer de mama familiar y hereditario.

El objetivo de este capítulo es que el lector pueda conocer las nociones básicas del cáncer hereditario vinculado a genes de predisposición hereditaria al cáncer de mama a nivel epidemiológico y clínico para su utilización en la práctica clínica habitual.

#### 1.1. Epidemiología.

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial causada por una combinación de factores ambientales y genéticos<sup>1</sup>. Se estima que la incidencia de cáncer de mama para la población general es del 11.6%<sup>2</sup> y que este riesgo aumenta hasta un 21.1% en caso de tener dos familiares de primer grado afectos<sup>3</sup>. King et al. detectaron que, del total de casos de cáncer de mama diagnosticados, el 70-75% son esporádicos, un 15-20% corresponden a agregaciones familiares genéticamente inespecíficas, y sólo el 5-10% de los casos son hereditarios<sup>4</sup>. Dentro de este último grupo existen varios genes responsables de la aparición de la enfermedad.

#### 1.2. Factores genéticos. Genes de alto riesgo de cáncer de mama: BRCA1, BRCA2 y otros.

Las mutaciones en los genes de alta penetrancia para el cáncer de mama, BRCA1 y BRCA2 (BRCA1/2), continúan siendo la principal causa del cáncer de mama y ovario hereditarios. Conjuntamente con otros genes menos prevalentes –TP53, STK11, PALB2 y PTEN– causan, aproximadamente, el 5-10% de todas las neoplasias de mama heredadas<sup>5</sup>. Aunque los genes BRCA1/2 se han estudiado durante más de dos décadas y se han desarrollado guías para el estudio de dichos genes en función de la historia personal y/o familiar<sup>6-9</sup>, actualmente se realizan estudios genéticos que incluyen además de BRCA1/2, otros genes de predisposición al cáncer de mama.

La prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 varía según las 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<sup>10</sup>. La prevalencia de mutaciones BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama u ovario no seleccionadas son generalmente bajas (2% para cáncer de mama y 10% para cáncer de ovario). Frecuencias más elevadas se asocian con 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)<sup>11</sup>. Aunque BRCA1/2 son genes de alta penetrancia, la probabilidad de desarrollar un tumor en portadoras de mutación es variable. Un estudio multicéntrico español estimó que el riesgo de cáncer de mama era del 52% (IC 95%, 26-69%) y del 47% (IC 95%, 29-60%) para portadoras BRCA1 y BRCA2, respectivamente. Mientras que el riesgo de cáncer de ovario en portadoras BRCA1 y BRCA2 era del 22% (IC 95%, 0-40%) y el 18% (IC 95%, 0-35%), respectivamente<sup>12</sup>.

Otros genes de alta penetrancia para cáncer de mama son: el PALB2, el TP53 (asociado al síndrome de Li-Fraumeni), el PTEN (síndrome de Cowden) y el STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers), entre otros<sup>13</sup>.

De igual manera, existen genes de riesgo moderado involucrados en el cáncer hereditario (ATM, CHEK2, BRIP1 y RAD51) y marcadores genéticos de bajo riesgo [Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)]. Estas variantes constituyen la arquitectura genética de la población y su asociación con el cáncer de mama depende del estatus homocigoto o heterocigoto de estos SNPs con efecto multiplicativo que puede cuantificarse<sup>14</sup>. Algunos genes destacan especialmente en nuestro entorno ya que son más prevalentes en la población centroeuropea: CHEK2 (tumores de mama) y RAD51 (tumores de ovario).

La incorporación en la práctica clínica de nuevas técnicas de secuenciación masiva [Next Generation Sequencing (NGS)] han permitido el análisis simultáneo de múltiples genes de predisposición hereditaria al cáncer de manera eficiente y coste-efectiva mediante paneles de genes<sup>15-17</sup>. Múltiples estudios demuestran que el análisis únicamente de BRCA1/2 omite posibles hallazgos en otros genes en una proporción importante en comparación con el análisis mediante NGS de un panel de genes<sup>18-22</sup>. Algunos de los beneficios de la NGS descritos incluirían el aumento en la tasa de detección de mutaciones en otros genes relacionados con el riesgo del cáncer de mama hereditario, aunque se describen limitaciones como el aumento de detección de variantes de significado desconocido o hallazgos en genes en los que no existen guías para el manejo médico del paciente<sup>6-7</sup>.

## 2. Diagnóstico clínico.

Los criterios clínicos de sospecha de cáncer de mama y ovario hereditarios se basan en el número de familiares afectados de cáncer de mama, la edad joven al diagnóstico, la presencia de cáncer de ovario, de cáncer de mama y ovario en la misma paciente, de cáncer de mama masculino o de cáncer de mama bilateral. Las personas que cumplan dichos criterios deben ser remitidas a las Unidades de Consejo Genético especializadas en Cáncer Familiar para recibir una valoración, asesoramiento genético y valorar un estudio genético.

Los genes incluidos actualmente para la sospecha de riesgo de cáncer de mama hereditario y/u ovario hereditario dentro de la práctica clínica en la mayoría de las Unidades de Consejo Genético en Cáncer Familiar son: BRCA1/2, ATM, CHEK2, PALB2, TP53, RAD51 C, RAD51 D y BRIP1. Asimismo, en Cataluña se ha añadido el estudio genético oportunista de los genes MLH1, MSH2 y MSH6, relacionados con el cáncer de colon y endometrio hereditarios principalmente (Síndrome de Lynch).

La identificación de una mutación en alguno de los genes incluidos (resultado positivo) confirmaría la sospecha, permitiría estudiar a los familiares de riesgo sanos para conocer si son portadores de la misma mutación identificada, y posibilitaría el ajuste del individuo a las medidas de seguimiento y prevención disponibles a día de hoy.

Por otro lado, no identificar ninguna mutación no permite descartar una posible predisposición genética en los casos con historia familiar.

### 2.1. Criterios clínicos de alto riesgo de cáncer de mama y/o ovario<sup>23</sup>:

#### ▸ Independientemente de la historia familiar:

- Mujer con cáncer sincrónico o metacrónico de mama y ovario.
- Cáncer de mama antes de o a los 35 años (o cáncer de mama antes de o a los 40 años en los casos de historia familiar no informativa<sup>a</sup>).
- Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado antes de/o a los 40 años).
- Cáncer de mama triple negativo antes de/o a los 50 años.
- Cáncer de ovario epitelial de alto grado no mucinoso (o cáncer de trompas de falopio o peritoneal primario).

#### ▸ Dos o más familiares de primer grado<sup>b</sup> con alguna de las siguientes combinaciones:

- Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama <50 años.
- Cáncer de mama en el varón.
- Cáncer de mama + cáncer de ovario.
- Dos casos de cáncer de mama diagnosticados <50 años.

#### ▸ Tres o más familiares directos<sup>b</sup> afectados de cáncer de mama y/o cáncer de ovario:

- Tres o más diagnósticos de cáncer de mama ± cáncer de ovario.

<sup>a</sup> Al menos dos mujeres que hayan vivido hasta los 45 años o más en cada línea familiar.

<sup>b</sup> En la misma línea familia.



### 3. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios relacionado con los genes BRCA1/2.

#### 3.1. Seguimiento.

El énfasis en iniciar el cribado considerablemente antes respecto las recomendaciones estándar es un reflejo de la edad temprana de aparición observada en el cáncer de mama/ovario hereditarios<sup>24</sup>. Esta detección precoz tiene como objetivo reducir la morbilidad y la mortalidad.

El seguimiento por el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en BRCA consiste en la exploración clínica mamaria cada 6-12 meses a partir de los 25 años, realización de forma anual de una resonancia magnética (RM) mamaria con contraste entre los 25 y hasta los 70 años (II, A), añadiendo una mamografía anual a partir de los 30 años y hasta los 75 años (II, A). La edad para iniciar el seguimiento se puede individualizar si la historia familiar incluye un diagnóstico de cáncer de mama antes de los 30 años. Después de los 75 años de edad, el manejo debe considerarse de forma individual. El motivo de complementar la mamografía con la RM mamaria radica en que la primera es el método de cribado por excelencia del cáncer de mama, mientras que la segunda está establecida como la herramienta más sensible para la población de alto riesgo<sup>24-27</sup>. La baja sensibilidad de la mamografía se relaciona con un mayor número de resultados falsos negativos sobre todo en presencia de mutación en BRCA1/2, alta densidad mamaria, tumores de rápido crecimiento o agresivos (características que suelen ocurrir en mujeres más jóvenes)<sup>28-32</sup>. En estudios prospectivos que han comparado diferentes modalidades de cribado de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, la RM mamaria ha demostrado mayor sensibilidad que la mamografía (77-94% vs 33-59% respectivamente)<sup>33</sup>. Respecto al intervalo de las pruebas radiológicas, la mayoría de estudios proponen una frecuencia anual. En un estudio retrospectivo se evaluó el intervalo de cribado, realizando una mamografía y una RM cada 6 meses en pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 (n=73), y tras una mediana de seguimiento de 2 años, se detectaron 13 cánceres de mama en 11 mujeres; 12 de los tumores fueron detectados por RM, pero no por la mamografía realizada 6 meses antes<sup>34</sup>.

En cuanto al seguimiento por el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutación en BRCA, se recomienda la realización de una ecografía transvaginal y la determinación del marcador tumoral CA125 en sangre cada 6-12 meses a partir de los 30 años hasta realización de la salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo (SORR). Dicho seguimiento no garantiza la detección precoz de este tumor y tampoco hay datos que demuestren reducción de la mortalidad<sup>35</sup>.

En referencia al seguimiento de los varones portadores de mutación en los genes BRCA1/2, se recomienda la autoexploración mamaria mensual y la exploración clínica mamaria de forma anual a partir de los 30-35 años. No se recomienda la mamografía anual de forma rutinaria ya que no existe evidencia que lo justifique. En cuanto al cribado del cáncer de próstata, se recomienda la determinación del PSA de forma anual a partir de los 40 años (III, C), particularmente en portadores de mutación en BRCA2.

El cribado del cáncer de páncreas y de melanoma se debe basar en la historia familiar y valorarse de forma individualizada.

#### 3.2. Cirugías reductoras de riesgo.

##### 3.2.1. Mastectomía bilateral reductora de riesgo.

La mastectomía bilateral reductora de riesgo (MRR) reduce el riesgo de cáncer de mama alrededor del 90% dependiendo del estudio realizado y del tipo de cirugía llevada a cabo<sup>36-43</sup>. No se han demostrado beneficios en cuanto a la supervivencia en mujeres sometidas a una MRR, pero es una opción a tener en cuenta en portadoras de mutación en BRCA. La mastectomía contralateral reductora de riesgo puede valorarse en pacientes con un diagnóstico previo de cáncer de mama, en especial en aquellas con un riesgo más elevado de desarrollar un cáncer de mama contralateral como son las pacientes diagnosticadas de un tumor 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)<sup>44</sup>. El uso de tamoxifeno en pacientes con RH positivos se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral del 50%<sup>42</sup>. Respecto a la supervivencia los datos son controvertidos, algunos autores encuentran un impacto en supervivencia del 2%<sup>45,46</sup>, pero otros no<sup>47</sup>. No se ha demostrado un

impacto en supervivencia con la mastectomía contralateral en aquellas pacientes con un riesgo bajo o moderado para cáncer de mama<sup>48,49</sup>, en las que el riesgo de cáncer de mama contralateral es del 0.5% anual. Existen diversas técnicas quirúrgicas: La mastectomía, la mastectomía preservadora de piel con extirpación del Complejo Areola-Pezón (CAP) y la mastectomía con conservación del CAP. La más empleada en nuestro medio es la mastectomía con conservación del CAP, que se considera una estrategia reductora de riesgo segura y efectiva<sup>50</sup>. Ante la valoración de la cirugía se debe conversar de forma individualizada con cada paciente de los beneficios, limitaciones, riesgo de complicaciones quirúrgicas e impacto psicosocial.

### 3.2.2. Salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo.

Las teorías de la carcinogénesis apuntan a que los tumores epiteliales de ovario derivan del epitelio de la trompa y afectan, secundariamente, el ovario<sup>51</sup>. Además, las pacientes portadoras de mutación en BRCA tienen mayor riesgo, a parte del cáncer de mama y de ovario, de cáncer de trompa y cáncer peritoneal primario<sup>52,53</sup>. La ausencia de métodos fiables de detección precoz y el mal pronóstico asociados al cáncer de ovario avanzado han apoyado la recomendación de la SORR tras finalizar el deseo genésico en estas pacientes<sup>41</sup>. Esta maniobra se asocia con un 80% de reducción en el riesgo de cáncer de ovario, trompa o peritoneal primario en portadoras de mutación y con una reducción del 77% en la mortalidad por todas las causas<sup>41,54</sup>. Esta cirugía se ha asociado en diversos estudios retrospectivos y prospectivos con una reducción del riesgo de cáncer de mama cuando se realiza en mujeres premenopáusicas<sup>55-57</sup>. No obstante, también existen algunos estudios que sugieren que no existe un beneficio en la reducción del riesgo de cáncer de mama tras la SORR<sup>58-60</sup>. El riesgo de distintos tipos de sesgo en estos estudios dificulta evidenciar el efecto protector de la SORR sobre el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas portadoras de mutación. En algunos estudios se ha reportado un riesgo residual de desarrollar un carcinoma peritoneal primario del 1 al 4.3%<sup>61-66</sup>. El momento óptimo para la intervención genera controversias.

Para la decisión se debe tener en cuenta que la mayor incidencia de cáncer de ovario en portadoras de muta-

ción en BRCA1 se observa entre los 50 y 59 años y en portadoras de mutación en BRCA2 entre los 60 y 69 años, por lo tanto la edad recomendada para realizar la intervención podría ser más joven en mujeres con mutación en BRCA1 que en las portadoras de mutación en BRCA2; y que según algunos datos publicados en la literatura, el efecto protector de la SORR sobre el desarrollo del cáncer de mama se observa en pacientes en que se practicó la intervención antes de los 40 años de edad. En la valoración del riesgo/beneficio hay que considerar el impacto en la reproducción, el riesgo de cáncer de mama y ovario y los riesgos asociados con una menopausia prematura (por ejemplo la osteoporosis, enfermedad cardiovascular, cambios cognitivos, síntomas vasomotores, descenso de la libido, etc.). El tratamiento hormonal sustitutivo durante un período corto de tiempo, parece mejorar la calidad de vida y parece no incrementar el riesgo de cáncer de mama en mujeres sanas portadoras de mutación en BRCA tras la SORR<sup>57,67</sup>, por lo que se puede considerar la terapia hormonal durante un tiempo corto y a bajas dosis (II, B). Las tasas de realización de salpinguectomía (extirpación de las trompas con conservación de los ovarios) están aumentado, sobretodo en mujeres menores de 50 años<sup>68</sup>. A pesar de alguna evidencia en cuanto a su seguridad y viabilidad<sup>69</sup>, son necesarios más datos sobre la eficacia en la reducción del riesgo de cáncer de ovario<sup>70-71</sup>. En la SORR se deben realizar lavados peritoneales, y el examen patológico debe incluir una valoración minuciosa de los ovarios y las trompas, ya que la incidencia descrita de cáncer oculto de ovario en portadoras de BRCA1 es del 1.5% antes de los 40 años y del 3.8% de los 40 a los 49 años<sup>54</sup>.

### 3.3. Quimioprevención.

El uso de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (como tamoxifeno o raloxifeno) ha demostrado que reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres postmenopáusicas consideradas de alto riesgo de cáncer de mama. No obstante, los datos disponibles en el uso específico de estos agentes en pacientes portadoras de mutación en BRCA son limitados. El uso de tamoxifeno podría considerarse teniendo en cuenta el bajo nivel de evidencia.

El uso de anticonceptivos orales (ACO) ha demostrado tener un efecto significativo de reducción de riesgo en el desarrollo de cáncer de ovario del 40-60%<sup>72</sup>.

Existen datos contradictorios en si el uso de ACO incrementa el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutación en BRCA1/2.

### 3.4. Opciones terapéuticas en pacientes con cáncer y mutación en BRCA1/2.

El abordaje terapéutico del cáncer de mama en portadoras de mutación se realiza mayoritariamente igual que en el cáncer esporádico, teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad al diagnóstico, la expresión de receptores hormonales y de la proteína HER2. Datos publicados han confirmado el papel relevante de los platinos en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama y mutación en BRCA, tanto en el contexto neoadyuvante como metastásico<sup>73-74</sup>.

Por otro lado, se han aprobado recientemente por la FDA dos fármacos de la familia de inhibidores de PARP en el contexto metastásico de pacientes con cáncer de mama y mutación en los genes BRCA1/2. Los inhibidores de PARP mantienen a este enzima atrapado en el ADN en el momento de la replicación y causan roturas de cadena doble en caso de mutación en los genes BRCA1/2, cuyo mecanismo de reparación por la recombinación homóloga es deficiente. Uno de ellos es olaparib, inhibidor de PARP evaluado en el OlympiAD, un estudio fase III aleatorizado y multicéntrico, donde se comparó la administración de olaparib frente a la quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutaciones en los genes BRCA1/2 en línea germinal. De las 302 pacientes, 205 fueron asignadas a recibir olaparib y 97 a recibir la terapia estándar. La monoterapia con olaparib obtuvo un beneficio significativo sobre el tratamiento estándar con una mediana de supervivencia libre de progresión de 2.8 meses más larga (7.0 meses vs. 4.2 meses; HR 0.58; IC 95%, 0.43-0.80;  $p < 0.001$ ) y con un riesgo de progresión de la enfermedad o muerte un 42% menor con olaparib. En el estudio fase III EMBRACA, aleatorizado y multicéntrico, se evaluó talazoparib frente a la quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de mama avanzado y con mutación en BRCA1/2. De los 431 pacientes, 287 fueron asignados a recibir talazoparib y 144 a terapia estándar.

Talazoparib proporcionó un beneficio significativo sobre el tratamiento estándar con respecto a la supervivencia libre de progresión (8.6 meses vs. 5.6 meses; HR 0.54; IC 95%, 0.41-0.71;  $p < 0.001$ )<sup>75,76</sup>.

## 4. Cáncer de mama hereditario relacionado con otros genes de alto riesgo.

Las mutaciones en el gen PALB2 se asocian a un incremento del riesgo de cáncer de mama, con un riesgo a lo largo de la vida del 14% a los 50 años y del 35% a los 70 años<sup>77</sup>. A las portadoras de mutación se les recomienda realización de mamografía y RM mamaria anual a partir de los 30 años. Se puede valorar la MRR<sup>78</sup>.

En mujeres con mutación en el gen PTEN el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida se ha estimado entre el 25 y el 50%<sup>79,80</sup>. El cribado consiste en una mamografía y una RM mamaria de forma anual a partir de los 30 años. La opción de la MRR se puede discutir de forma individualizada en cada paciente<sup>78</sup>.

Las mutaciones en TP53 están relacionadas con un aumento del riesgo de diversos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama premenopáusico, especialmente el de tipo HER2 positivo. El seguimiento a nivel mamario consiste en la RM anual a partir de los 20-25 años, y se puede valorar añadir la mamografía a partir de los 30. Se debe valorar la MRR<sup>78</sup>.

## 5. Genes de moderada penetrancia de cáncer de mama.

Los genes de riesgo moderado de cáncer de mama (CHEK2 y ATM), son aquellos que confieren de 2 a 5 veces más riesgo de cáncer de mama en la paciente portadora de una mutación patogénica<sup>81</sup>. Este incremento de riesgo es menor que el que confieren la mayoría de mutaciones en genes de alto riesgo como BRCA1/2 y PALB2, aunque también puede influir en el manejo médico de la paciente portadora<sup>82</sup>. El seguimiento recomendado para mujeres portadoras de mutación en genes de moderada penetrancia para cáncer de mama consiste en la realización de una mamografía anual a partir de los 40 años, y considerando añadir la RM mamaria. Iniciar el seguimiento antes puede justificarse en presencia de una historia familiar clara de cáncer de mama, especialmente si existen múltiples familiares de primer grado con diagnóstico a edades más tempranas<sup>83</sup>.

En portadoras de mutación en ATM o CHEK2 no existe evidencia suficiente que apoye la realización de una MRR, por lo que se debe individualizar cada caso y tener en cuenta sobretudo la historia familiar.

## 6. Factores modificadores de riesgo.

Durante décadas se han identificado una serie de factores genéticos hereditarios que hemos ido comentando y factores “ambientales” tales como la historia reproductiva y/o menstrual, estilo de vida (sobrepeso/obesidad, consumo de alcohol y falta de actividad física), uso de medicamentos hormonales exógenos y la historia médica, relacionados con el riesgo de cáncer de mama<sup>84</sup>. Además, desde hace unos años, los estudios de GWAS (Genome Wide Association Studies) han permitido identificar variantes comunes de susceptibilidad al cáncer de mama, los SNPs. Individualmente, explican una proporción modesta en la variación del riesgo de cáncer, aunque combinados, podrían tener un efecto importante en el riesgo de cáncer de mama<sup>85-87</sup>.

La puntuación del riesgo poligénico [Polygenic Risk Score (PRS)] tiene como objetivo cuantificar el efecto multiplicativo de dichas variantes. Por ello, la estratificación de mujeres según su riesgo a desarrollar cáncer de mama basado en el PRS podría ser de utilidad para mejorar las estrategias de diagnóstico precoz y prevención del cáncer de mama<sup>88</sup>. La combinación del PRS con la historia familiar y otros factores de riesgo permite la mejor estratificación de riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>79,82,83</sup>.

Aun así, se requieren más estudios para validar los modelos de predicción del riesgo basados en la combinación de factores genéticos y ambientales, así como estudios para validar y adaptar dichos modelos en otras poblaciones.

### 📌 Take-Home messages: Ideas a retener.

- El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial. Se ha descrito que entre un 5-10% de los casos son hereditarios.
- Aunque los genes BRCA1/2 siguen siendo los principales genes asociados al cáncer de mama hereditario, otros genes de alto riesgo como PALB2, TP53, PTEN y STK11 se han visto también implicados.
- La incorporación de la Next Generation Sequencing (NGS) en la práctica clínica ha permitido el análisis simultáneo de múltiples genes de predisposición hereditaria al cáncer de manera eficiente y coste-efectiva mediante paneles de genes.
- A las mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1/2 se les recomienda seguimiento específico para la detección precoz del cáncer de mama mediante RM mamaria y mamografía anuales a partir de los 25-30 años respectivamente y se puede valorar la mastectomía bilateral con reconstrucción para la reducción del riesgo.
- Existen tratamientos específicos para pacientes diagnosticados de cáncer de mama avanzado con mutación en los genes BRCA1/2 (olaparib y talazoparib).
- Los genes de moderado riesgo al cáncer de mama (ATM, CHEK2) y los marcadores genéticos de bajo riesgo [Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)], combinados tienen un impacto en el riesgo de cáncer de mama y podrían influir en su manejo médico.
- La puntuación del riesgo poligénico [Polygenic Risk Score (PRS)] podría ser de utilidad para mejorar las estrategias de diagnóstico precoz y prevención del cáncer de mama.

## Bibliografía:

- [1] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78-85.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
- [3] 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.
- [4] King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-6.
- [5] Walsh T, Casadei S, Coats KH et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA.* 2006;295(12):1379-88.
- [6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 2.2017.
- [7] The American Society of Breast Surgeons Consensus Guideline on Hereditary Genetic Testing for Patients With and Without Breast Cancer (revised March 14, 2017). Disponible en: [https://www.breastsurgeons.org/new\\_layout/about/statements/PDF\\_Statements/BRCA\\_Testing.pdf](https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/BRCA_Testing.pdf). Accessed 1 April 2017
- [8] Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer. Retrieved 31 March 2017. Disponible en: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>
- [9] American College of Obstetrics and Gynecologists et al. ACOG Practice Bulletin no. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):957-66.
- [10] Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(12):937-48.
- [11] 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(3):676-89.
- [12] Milne RL, Osorio A, Cajal TR 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(9): 2861-9.
- [13] Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(9):665-76.
- [14] Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A et al. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(6):722-31.
- [15] Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet.* 2013;14(4):295-300.
- [16] Tucker T, Marra M, Friedman JM. Massively parallel sequencing: the next big thing in genetic medicine. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):142-54.
- [17] Johansen Taber KA, Dickinson BD, Wilson M. The promise and challenges of next-generation genome sequencing for clinical care. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):275-80.
- [18] Kurian AW, Hare EE, Mills MA et al. Clinical evaluation of a multiple gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2001-9.
- [19] Tung N, Battelli C, Allen B et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer.* 2015;121(1):25-33.
- [20] LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2000 patients. *Genet Med.* 2014;16(11):830-7.
- [21] Maxwell KN, Wubbenhorst B, D'Andrea K et al. Prevalence of mutations in a panel of breast cancer susceptibility genes in BRCA1/2-negative patients with early-onset breast cancer. *Genet Med.* 2015;17(8):630-8.
- [22] Lincoln SE, Kobayashi Y, Anderson MJ et al. A systematic comparison of traditional and multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer genes in more than 1000 patients. *J Mol Diagn.* 2015;17(5):533-44.
- [23] Llorc G, Chirivella I, Morales R et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(12):956-61.
- [24] Warner E, Plewes DB, Hill KA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004;292(11):1317-25.
- [25] Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004;351(15):427-37.
- [26] Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8469-76.
- [27] Chiarelli AM, Prummel MV, Muradali D et al. Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the Ontario high risk breast screening program. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2224-30.
- [28] Buist DS, Porter PL, Lehman C et al. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1432-40.
- [29] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen- detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(13):1081-7.
- [30] Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer.* 2002;102(1):91-5.
- [31] van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL et al. Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(4):267-71.
- [32] Gilliland FD, Joste N, Stauber PM et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):743-9.
- [33] Cott Chubiz JE, Lee JM, Gilmore ME et al. Cost-effectiveness of alternating magnetic resonance imaging and digital mammography screening in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Cancer.* 2013;119(6):1266-76.
- [34] Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer.* 2011;117(17):3900-7.
- [35] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016;27(supl 5):v103-v110.
- [36] Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(2):77-84.
- [37] Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1633-7.
- [38] Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: Long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3335-44.
- [39] 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. *N Engl J Med.* 2001;345(3):159-64.
- [40] Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1055-62.
- [41] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-73.

- [42] Evans DG, Baildam AD, Anderson E et al. Risk reducing mastectomy: Outcomes in 10 European centres. *J Med Genet.* 2009;46(4):254-8.
- [43] Skytte AB, Crüger D, Gerster M et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet.* 2011;79(5):431-7.
- [44] Lizarraga IM, Sugg SL, Weigel RJ et al. Review of risk factors for the development of contralateral breast cancer. *Am J Surg.* 2013;206(5):704-8.
- [45] Bedrosian I, Yao K. Contralateral prophylactic mastectomy and survival: An ongoing challenge. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3372-4.
- [46] Brewster A, Bedrosian I, Parker P et al. Association between contralateral prophylactic mastectomy and breast cancer outcomes by hormone receptor status. *Cancer* 2012;118(22):5637-43.
- [47] Pesce C, Liederbach E, Wang C et al. Contralateral prophylactic mastectomy provides no survival benefit in young women with estrogen receptor negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(10):3231-9.
- [48] Davies KR, Cantor SB, Brewster AM. Better contralateral breast cancer risk estimation and alternative options to contralateral prophylactic mastectomy. *International Journal of Women's Health.* 2015;7:181-7.
- [49] Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(3):157-66.
- [50] Jakub JW, Peled AW, Gray RJ et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: A multi-institutional study. *JAMA Surg.* 2018;153(2):123-9.
- [51] 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;35(11):1605-14.
- [52] Levine DA, Argenta PA, Yee CJ et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4222-7.
- [53] Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y et al. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer.* 1993;71(9):2751-5.
- [54] Finch AP, Lubinski J, Møller P et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.
- [55] Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Posted to the web site april 2013.
- [56] Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA.* 2006;296(2):185-92.
- [57] 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(31):7804-10.
- [58] Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ et al. Breast Cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: Revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(5). pii:djv033.
- [59] Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2016;109(1). doi: 10.1093/jnci/djw177.
- [60] Terry MB, Daly MB, Phillips KA et al. Risk-Reducing oophorectomy and breast cancer risk across the spectrum of familial risk. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(3):331-4.
- [61] Finch A, Shaw P, Rosen B et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):58-64.
- [62] Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-7.
- [63] Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Eng J Med.* 2002;346(21):1609-15.
- [64] Kemel Y, Kauff ND, Robson ME et al. Four-year follow-up of outcomes following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2005;23(16 suppl):Abstract 1013.
- [65] Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7):1475-9.
- [66] Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Eng J Med.* 2002;346(21):1616-22.
- [67] Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1059-65.
- [68] McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM et al. Opportunistic salpingectomy: Uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):471. e1-11.
- [69] Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: A pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;100(6):1704-8.
- [70] Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Eng J Med.* 2016;374(5):454-68.
- [71] Daly MB, Drescher CW, Yates MS et al. Salpingectomy as a means to reduce ovarian cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(5):342-8.
- [72] Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju091.
- [73] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2 positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
- [74] Tutt A, Ellis P, Kibum L et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer. 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S3-01.
- [75] Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33.
- [76] Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753-63.
- [77] Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497-506.
- [78] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 3.2019.
- [79] Pilarski R. Cowden syndrome: A critical review of the clinical literature. *J Genet Couns.* 2009;18(1):13-27.
- [80] Pilarski R, Burt R, Kohlman W et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1607-16.
- [81] Young EL, Feng BJ, Stark AW et al. Multigene testing of moderate-risk genes: Be mindful of the missense. *J Med Genet.* 2016;53(6):366-76.
- [82] Byrnes GB, Southey MC, Hopper JL. Are the so-called low penetrance breast cancer genes, ATM, BRIP1, PALB2 and CHEK2, high risk for women with strong family histories?. *Breast Cancer Res.* 2008;10(3):208.
- [83] Tung N, Domchek S, Stadler Z et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(9):581-8.
- [84] Rudolph A, Song M, Brook MN et al. Joint associations of a polygenic risk score and environmental risk factors for breast cancer in the Breast Cancer Association Consortium. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):526-36.
- [85] Hall P, Easton D. Breast cancer screening: Time to target women at risk. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2202-4.
- [86] Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(5) pii:djv036.
- [87] Garcia-Closas M, Gunsoy NB, Chatterjee N. Combined associations of genetic and environmental risk factors: Implications for prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11). pii: djv305.
- [88] Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):21-34.

## ► Capítulo 58

# Tratamiento de las recidivas locales.

Carlos A. Fuster Diana, Andrés García-Vilanova Comas.

Se define recidiva del cáncer de mama (CM) como la reaparición del cáncer tras el tratamiento del tumor primario. Incluye la recidiva a distancia y la recidiva local y regional. La recidiva locorregional supone la reaparición del cáncer en la mama operada (como verdadera recidiva o segundo tumor primario), en el área de cicatriz de mastectomía, en la regiones ganglionares axilares, supraclaviculares o cervicales. Para homogeneizar conceptos por la falta de uniformidad en la literatura, la Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research<sup>1</sup> la clasifica en 4 categorías.

### Tabla 58.1

Los cambios terapéuticos en las últimas décadas han influido en la disminución del número de recidivas locorregionales y en las metástasis, especialmente en los casos de tumores precoces. Pero la aparición de estas recidivas supone un efecto devastador para el paciente y un reto terapéutico para los profesionales sanitarios porque la recidiva parece interpretarse como un marcador de metástasis a distancia y

necesita un tratamiento multidisciplinar coordinado. La aparición de una recidiva locorregional es considerada como un factor pronóstico adverso y disminuye el índice de supervivencia en las pacientes<sup>2</sup>.

### 1. Riesgo de recidiva después del tratamiento del cáncer de mama.

Se considera que el riesgo anual de recidiva locorregional es del 1.0-1.5% en un periodo de 15-20 años, llegando al 10-15% a los 20 años. La incidencia anual de recaída local ipsilateral es 0.6% frente a la del segundo primario en la mama contralateral, que es 0.5%<sup>2</sup>.

El riesgo es mayor durante los 2 primeros años post-tratamiento, alcanzando la máxima probabilidad durante el segundo año (hasta un 13% en algunas series). Ocurre preferentemente en pacientes triple negativos y es de peor pronóstico. Posteriormente, el riesgo va disminuyendo hasta el 5º año, y entre el 5º y el 20º año el riesgo de recidiva disminuye todavía más.

1	2	3	4
Evento local	Segundo CM primario	Evento regional	Evento a distancia
<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; CM epitelial o Carcinoma Ductal <i>in situ</i> (CDIS) en tejido mamario ipsilateral.</li> <li>&gt; CM en cicatriz quirúrgica.</li> <li>&gt; CM en tracto de biopsia.</li> <li>&gt; CM en la piel y tejido subcutáneo de la misma mama y en pared torácica ipsilateral.*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; CM epitelial en la mama contralateral (con o sin ganglios linfáticos afectados en ese lado).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; CM ipsilateral en ganglios de regiones:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Axilar</li> <li>· Infraclavicular</li> <li>· Supraclavicular</li> <li>· Mamaria interna o paraesternal</li> <li>· Intramamaria</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; CM en cualquier otro órgano que no sea la mama.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Incluye cualquier evento de CM que involucre el hueso esternal</li> <li>· Incluye el CM en ganglios linfáticos contralaterales (axilar, infraclavicular, supraclavicular y mamaria interna), en ausencia de afectación sincrónica ipsilateral,</li> </ul> </li> </ul>

\* No debe incluir: Carcinoma lobulillar in situ (LCIS), tumores phyllodes, cualquier lesión benigna de mama o cualquier CM que incluya afectación ósea del esternón).

Tabla 58.1. Clasificación de la recidiva locorregional según la Maastricht Delphi consensus on event Definitions for classification of recurrence in Breast cancer research.

Las recidivas tras 20 años de seguimiento suelen ocurrir principalmente en pacientes con receptores hormonales positivos. En los casos de neoplasias avanzadas, la incidencia a 5 años está sobre 5-8% si se hizo tratamiento conservador, mientras que asciende al 7-10% tras mastectomía.

Para evaluar el tratamiento postoperatorio en los casos donde se ha resecaado todo el tumor identificable, en vez de la Supervivencia Global (SG) se emplea con frecuencia la variable subrogada Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) que identifica la proporción de pacientes sin recidiva de la enfermedad.

### 1.1. Recidiva después de cirugía conservadora.

Tras el tratamiento conservador, la tasa de recidiva anual es aproximadamente del 1%, llegando a una tasa acumulada del 14 % a los 20 años (esta tasa alcanza el 39% cuando no se ha realizado tratamiento con radioterapia). El tiempo medio de aparición es 3-4 años, aunque se alarga a 5-7 años si se realizó tratamiento sistémico adyuvante<sup>3</sup>.

La recidiva tras tratamiento conservador parece tener mejor pronóstico y se asocia a un menor riesgo de recidiva regional o metástasis a distancia que la recidiva tras mastectomía. Parece ser más un marcador pronóstico que una causa de posterior metástasis. El tipo de recidiva más frecuente en estos casos, entre el 57 y 88%, ocurre en el lugar del tumor primario, probablemente por unos márgenes inadecuados. El segundo tipo en frecuencia, entre el 22 y el 28% de los casos, es el que se produce dentro del mismo cuadrante, pero no en el lugar del tumor inicial.

El tercer tipo, que supone entre el 10 y el 12% de los casos, es el que se produce en un cuadrante diferente al del tumor inicial y de hecho se trataría de un segundo tumor primario.

Tras el tratamiento de un tumor primario infiltrante, el 80% de las recidivas son infiltrantes y el resto *in situ*, mientras que, tras el tratamiento de un tumor no infiltrante, el 59% de las recidivas lo son en forma de tumor invasivo.

Las pacientes con recaída local ipsilateral presentan diferencias en el pronóstico y se cree que se deben a dos tipos distintos de enfermedad: recidivas locales verdaderas y nuevos tumores primarios ipsilaterales. Pero es muy difícil, a veces imposible, diferenciar estos dos tipos de recidiva, que presentan diferente pronóstico y por tanto pueden precisar de esquemas terapéuticos diferentes<sup>4</sup>.

Estudiando piezas de mastectomía, Sakai ha descrito 4 subtipos de recaída local ipsilateral de diferente pronóstico, basándose en 3 criterios histológicos estrictos: distancia entre el nuevo tumor y la cicatriz previa, el estado del margen quirúrgico inicial y la presencia o no de lesiones *in situ* en la recaída, lo que implica origen intraductal. **Tabla 58.II**<sup>5</sup>

Yi et al. clasificaron las recaídas locales ipsilaterales como verdadera recaída o nuevo primario en función de la localización del tumor, subtipo histológico, estado del receptor de estrógeno (RE) y estado HER2. Tanto la SG como la SLE fueron mejores en las pacientes clasificadas como nuevos primarios y permitió determinar la estrategia terapéutica más adecuada para la recaída local ipsilateral<sup>4</sup>.

	1	2	3	4
▷ Tipo de recidiva	Nuevos primarios estrictos	Nuevos primarios cerca de cicatriz	Recidiva local verdadera desde ca. invasor residual	Recidiva local desde ca. <i>in situ</i> residual
▷ Distancia de la cicatriz	Lejos	Cerca	Cerca o lejos	Cerca
▷ Presencia de <i>in situ</i> en recidiva actual	Si	Si	No	Si
▷ Margen afecto previo	Negativo o positivo	Negativo	Positivo o negativo	Positivo
▷ Pronóstico	Mejor pronóstico que recidivas	Peor pronóstico que nuevo primario		

Tabla 58.II. Subtipos de recaída local ipsilateral con valor pronóstico<sup>5</sup>.



## 1.2. Recidiva después de mastectomía.

La tasa de recidiva tras mastectomía oscila entre 5-15% a los 10 años con un tiempo medio de aparición de 2-3 años o superior si han recibido quimioterapia adyuvante<sup>6</sup>. El 80-90% aparecen en los 5 primeros años y prácticamente casi todas en los primeros 10 años<sup>7</sup>. Aparecen asociadas a recidiva regional el 30% de los casos. Aproximadamente el 50% desarrollará metástasis<sup>7</sup>. Tiene peor tener pronóstico y se asocia más con recidiva regional o metástasis a distancia que la recidiva tras tratamiento conservador. Entre los mecanismos implicados en esta recidiva se ha propuesto la embolización de células tumorales desde el tumor hacia los vasos linfáticos de la piel y el tejido celular subcutáneo. Pero el factor que mejor se relaciona con la recidiva local tras la mastectomía es la cantidad de tejido mamario que persiste en los colgajos, tras extirpación insuficiente.

Los factores que aumentan el riesgo de recidiva son los descritos en la **Tabla 58.III**.

No se ha podido demostrar que la práctica de reconstrucciones inmediatas o diferidas se correlacione con una probabilidad aumentada de recidiva.

## 2. Prevención.

Se ha intentado explicar la aparición de la recidiva locorregional por diferentes mecanismos que incluyen la excisión incompleta del tumor primario, no detectar enfermedad multifocal o multicéntrica, implante de células tumorales durante la cirugía, atrapamiento de células tumorales en linfáticos obstruidos o implantación local a través de células circulantes en sangre. En la manera en que se pueda actuar sobre estos mecanismos se reducirá el riesgo de recidiva.

### 2.1. Antes de la cirugía.

Planificación correcta de la cirugía realizando un estudio genético si está indicado y de imagen con RM/ Tomosíntesis de los casos con más riesgo de multicentricidad: BRCA positivos, carcinomas lobulillares y lesiones multifocales/multicéntricas en el diagnóstico. Además se debe intentar la estadificación axilar correcta preoperatoria.

Es conveniente conocer lo antes posible el resultado del test genético porque las pacientes portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2 positivas tienen mayor riesgo de recidiva local y cáncer contralateral si se realiza tratamiento conservador en vez de mastectomía, pero este riesgo disminuye si se les realiza quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia adyuvantes valorando la indicación de la ooforectomía<sup>8</sup>.

Factores que aumentan riesgo de recidiva	Tras tratamiento conservador	Tras mastectomía
Relacionados con paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Edad joven</li> <li>&gt; Mutaciones BRCA1 y 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Edad joven</li> </ul>
Relacionados con tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Tamaño tumoral</li> <li>&gt; Receptor de estrógeno negativo</li> <li>&gt; HER2 positivo</li> <li>&gt; Ki67&gt;20%</li> <li>&gt; Alto grado histológico</li> <li>&gt; Componente intraductal extenso</li> <li>&gt; Márgenes de resección afectos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Afectación histológica de los ganglios axilares</li> <li>&gt; HER2 positivo</li> <li>&gt; Cáncer triple negativo</li> <li>&gt; Tamaño tumoral</li> <li>&gt; Extensión extraganglionar</li> <li>&gt; Invasión de la fascia pectoral profunda</li> <li>&gt; Alto grado histológico</li> <li>&gt; Invasión linfovascular</li> <li>&gt; Receptor de estrógeno negativo</li> </ul>
Relacionados con tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; No recibir tratamiento sistémico adyuvante</li> <li>&gt; No recibir radioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; No recibir tratamiento sistémico adyuvante</li> <li>&gt; No recibir radioterapia cuando exista riesgo</li> </ul>

Tabla 58.III. Factores que aumentan el riesgo de recidiva locorregional.

## 2.2. Durante la cirugía.

- Resección con límites libres en cirugía conservadora, realizando técnicas oncoplasticas si se precisan y realización de mastectomías sin dejar parénquima mamario. Los límites deben de estar libres de carcinoma *in situ* o infiltrante. No confiar en el control local mediante quimioterapia o radioterapia adyuvante.
- Correcta indicación de la realización de ganglio centinela y vaciamiento axilar.

## 2.3. Tras la cirugía.

Completar tratamientos adyuvantes de radioterapia y quimioterapia. En el caso de los tumores iniciales que han recibido tratamiento conservador, la incidencia a 10 años está sobre 3-5% mientras que si no se recibieron radioterapia (RT) se incrementa al 35%.

Es especialmente importante completar el tratamiento locoregional y sistémico adyuvante en los subtipos triple negativo y HER2 positivo, que son considerados desde el punto de vista clínico, genético y molecular de alto riesgo. Comparados con los subtipos luminales tienen mayor índice de recaída local y de manera más temprana, especialmente el triple negativo, con un alto porcentaje en los primeros dos años de seguimiento.

## 3. Diagnóstico de la recidiva.

### 3.1. Diagnóstico clínico.

Con la exploración clínica podemos detectar signos de recidiva local o regional.

#### **A** Signos de Recidiva Local:

Los signos y síntomas de la reaparición local en la misma mama tras tratamiento conservador incluyen la aparición de nueva tumoración palpable en la mama, cambios en la piel, inflamación o enrojecimiento de una zona de piel y derrame mamario. Los signos y síntomas de la reaparición local en la pared torácica después de una mastectomía incluyen la presencia de una nueva tumoración palpable o engrosamiento en área de la cicatriz de la mastectomía o cerca de ella, uno o más nódulos indolores palpables con afectación o no de piel. Puede extenderse de modo extenso en la piel formando lo que se conoce como carcinoma en coraza.

#### **B** Signos de Recidiva Regional:

Más frecuentemente: Dolor o un bulto por la inflamación de los ganglios linfáticos en las siguientes localizaciones: Axilar, infraclavicular, supraclavicular y cervical. Otros menos frecuentes son plexopatía braquial, linfedema de nueva aparición sin masa asociada o aparición de tumoración o masa palpable en esternón por infiltración desde ganglios de mamaria interna.

### 3.2. Diagnóstico por la imagen.

El estudio de la mama y la pared torácica mediante ecografía o resonancia magnética ayuda a definir la extensión total de la recidiva para planificar las resecciones quirúrgicas curativas o identificar pacientes que se consideran irreseccables.

En una mama operada e irradiada, que mamográficamente se presenta con la arquitectura distorsionada la RM parece ser más sensible que la mamografía (91-100% frente a 50-67%), aunque es menos específica (88%). La PET-TC es más sensible y tiene una superioridad en la evaluación de lesiones ganglionares y a distancia, mientras que la resonancia magnética por difusión tiene un posible papel superior en la evaluación de las lesiones locales de mama<sup>9</sup>.

### 3.3. Biopsia.

La lesión de nueva aparición sospechosa de recidiva, debe ser biopsiada para su confirmación y la determinación del perfil molecular. Entre el 14-40% de las recidivas existe inestabilidad del subtipo molecular, con tendencia hacia la negativización de los receptores hormonales y se ha relacionado con peores supervivencias<sup>10</sup>.

### 3.4. Reestadificación.

Una vez confirmada la recidiva se debe reestadiar de nuevo a la paciente para distinguir las que se presentan con recidivas locoregionales de las que se presentan con afectación sistémica. Se debe realizar TC de tórax y abdomen y rastreo óseo. Aunque el uso de reestadificación con PET-TC ha demostrado mejoría en un alto número de pacientes (sensibilidad 85-97% y especificidad 52-100%)<sup>11</sup>, las guías sólo la recomiendan en caso de hallazgos dudosos de las técnicas de imagen convencionales.

#### 4. Tratamiento de la recidiva local.

La recidiva del cáncer de mama debe abordarse de un modo multidisciplinar con tratamientos locales (cirugía y radioterapia) o sistémicos (quimioterapia, hormonoterapia y tratamientos biológicos).

Los objetivos del tratamiento son controlar la enfermedad, prolongar la vida y mejorar la calidad de vida. Cada paciente debe decidir por sí misma qué significa “calidad de vida” y qué calidad de vida quiere.

##### 4.1. Tratamiento de la recidiva mamaria:

###### A Tratamiento de la mama:

Se debe valorar la mastectomía de rescate o una segunda cirugía conservadora.

- **Mastectomía de rescate:** Es el tratamiento estándar de la recidiva local tras tratamiento conservador, en ausencia de enfermedad a distancia, presentando un 10% de segundas recidivas. Se considera que son operables entre 85-90%. La supervivencia a 10 años oscila entre 39-85%. La mastectomía se realizará necesariamente tras la terapia neoadyuvante en las recidivas inflamatorias.

Se ha notificado la realización de reconstrucción simultánea con colgajos miocutáneos, mastectomías ahorradoras de piel y mastectomías conservadoras de pezón sin mayor número de complicaciones ni recidivas posteriores<sup>12</sup>. Tras mastectomía las tasas de recaída local de la pared torácica se pueden reducir aproximadamente de un 23% a 28% añadiendo radioterapia adyuvante<sup>13</sup>.

- **Segunda cirugía conservadora:** En los últimos años se está produciendo un cambio en el planteamiento terapéutico de la recidiva local tras tratamiento conservador. Como la mayoría de las recidivas se diagnostican precozmente, cerca del lecho quirúrgico y son menores de 2 cm permiten la realización de un segundo tratamiento quirúrgico conservador con buen resultado estético, pero la ausencia de RT en este segundo tratamiento supuso inicialmente tasas de segundas recidivas del 20-30%.

La experiencia actual con irradiación parcial de la mama en los tumores de riesgo favorable plantea la posibilidad de un segundo tratamiento conservador seguido de RT. Los criterios serían los mismos del tratamiento primario y se podría utilizar cualquier técnica, aunque es preferible, por la adecuación al volumen que se va a irradiar, el uso de braquiterapia y de la RT intraoperatoria. En los diferentes estudios publicados de estos tratamientos con reirradiación la tasa de segundas recidivas se reduce a cifras de 7 a 19%, con una toxicidad crónica aceptable<sup>14</sup>. En casos seleccionados se puede realizar, explicando al paciente el riesgo mayor de nueva recidiva. No se ha encontrado diferencias de supervivencia para la mastectomía de rescate en relación a la segunda cirugía conservadora<sup>15</sup>.

En casos de relación tamaño tumoral/volumen mamario desfavorable, multicentricidad, bilateralidad, microcalcificaciones múltiples, etc habrá que recurrir a mastectomías para extirpaciones oncológicas completas.

###### B Tratamiento de la axila:

Si previamente se realizó biopsia selectiva de ganglio centinela sin vaciamiento axilar se puede intentar repetir. Con un valor predictivo negativo de 96.5%, este nuevo ganglio centinela parece ser altamente específico, con ventajas sustanciales sobre el vaciamiento axilar completo ipsilateral<sup>16</sup>. Si ya se hizo vaciamiento axilar previo y no hay sospecha de afectación axilar se trata sólo la recidiva mamaria.

#### 4.2. Tratamiento de la recidiva en pared torácica tras mastectomía.

Se pretende la extirpación completa toda la recidiva con un margen de seguridad, incluyendo en profundidad el músculo o la resección del espesor total de la pared torácica. Se planifica valorando la localización, el tamaño y el número de las recidivas, la profundidad de la resección, existencia de recidivas previas y el estado de los colgajos cutáneos resultantes.

La resección de las recidivas en la pared torácica de todo su espesor puede proporcionar claramente un beneficio de supervivencia con morbilidad y mortalidad aceptables. Las pacientes con enfermedad resecable quirúrgicamente y sin evidencia de metástasis pueden considerarse para el tratamiento local agresivo. La extirpación de la recidiva de la pared torácica puede incluir la resección de la piel, el músculo pectoral, el músculo intercostal, las costillas y el esternón y dar lugar a un defecto grande y de espesor total que incluye tejidos blandos y estructuras de soporte esqueléticas subyacentes. Se debe abordar con precaución a las pacientes con indicadores de mal pronóstico, que incluyen los subtipos triple negativo o HER2, enfermedad avanzada en el diagnóstico original e intervalos cortos sin enfermedad, ya que el beneficio potencial de una resección de la pared torácica de espesor completo puede ser limitado<sup>17</sup>. La reconstrucción se puede realizar con la colocación de mallas o construcciones más rígidas. Para la cobertura de tejidos blandos del tórax a menudo se requieren colgajos cutáneos o musculocutáneos o injertos libres. Las opciones locales para la cobertura de la pared torácica incluyen colgajos de rotación toracoepigástrico y toracoabdominal que pueden cubrir grandes defectos de la pared torácica. Pero si estos tejidos no se pueden utilizar por daño o la irradiación previa hay que valorar las opciones regionales, que incluyen colgajos musculares como los músculos dorsal ancho y recto. El colgajo de latissimus dorsi se considera el colgajo fundamental de la reconstrucción de la pared torácica<sup>18</sup>. Cada vez se utiliza menos el epiplón o la transferencia de tejido libre, que se reservan como una opción de rescate cuando los colgajos musculares han fallado o no están disponibles<sup>17</sup>.

La irradiación también mejora significativamente la supervivencia libre de metástasis a distancia y la supervivencia global en pacientes tratadas por recidivas de la pared torácica. La extirpación completa de la recidiva con márgenes negativos junto con la irradiación de la pared torácica homolateral completa y los ganglios linfáticos regionales se relaciona con las tasas más altas de supervivencia libre de enfermedad<sup>19</sup>.

La recidiva de pared torácica inoperable se puede tratar con RT, aunque las series reportadas son heterogéneas con respecto al paciente. Otros tratamientos que pueden ayudar a mejorar los resultados, combinados con la RT, son la terapia fotodinámica y la hipertermia.

#### 4.3. Tratamiento sistémico en recidiva local.

La evidencia de tratamientos adyuvantes en el contexto de la recidiva de la enfermedad es limitada y está discutido el tratamiento sistémico óptimo para la recidiva aislada local o regional del cáncer de mama. El ensayo más conocido sobre este tema es el ensayo CALOR (quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama localmente recurrente) que respalda la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes con recidivas locorregionales con receptores negativos, pero mucho menos su uso en pacientes con receptores positivos<sup>20</sup>.

Aunque los datos son limitados, la terapia endocrina ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad post-recidiva en pacientes con receptores positivos. El estudio SAKK 23/82 (Swiss Group for Clinical Cancer Research), realizó un ensayo randomizado a largo plazo de tamoxifeno frente a observación en pacientes con recaída locorregional después de tratamiento con cirugía y radioterapia y demostró menor tasa de segundas recidivas locales y mayor SLE en el grupo de tamoxifeno (61% frente al 40%), sobre todo en pacientes postmenopáusicas, pero no hubo mejora en la supervivencia global<sup>21</sup>.

El régimen de quimioterapia exacto estará determinado por el historial de tratamiento de la paciente, su historial médico y una valoración de los riesgos frente a los beneficios de los tratamientos, junto con sus efectos secundarios comunes y los regímenes de dosificación adecuados.

La hormonoterapia dependerá del estado hormonal de la paciente y su tratamiento previo pudiéndose administrar, tamoxifeno, inhibidores de aromataasa, análogos LHRH, fulvestrant, etc. En pacientes HER2 positivo se ofrece tratamiento HER2 dirigido (trastuzumab, pertuzumab y lapatinib)<sup>22</sup>.

El tratamiento adyuvante debería mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad que obligara a su retirada. No hay un tiempo determinado por evidencia.

Pocos ensayos han evaluado la terapia neoadyuvante en estos casos. Se usa para disminuir la carga tumoral y aumentar las posibilidades de resección completa para conseguir el tratamiento óptimo y potencialmente curativo.

Cuando aparezcan simultáneamente la recidiva loco-regional y la enfermedad metastásica el tratamiento debe ser sistémico y el objetivo es la paliación, no la curación. En estos casos la cirugía en la mama normalmente se reserva para casos localmente avanzados con ulceración y sobreinfección o sangrantes en los que sólo se pretende mejorar la calidad de vida. Pero incluso en casos con metástasis a distancia, cuando sea factible, se recomienda cirugía de rescate, ya que proporciona un control local superior y disminuye el riesgo de enfermedad local descontrolada (carcinoma en coraza) en comparación con la terapia sistémica de rescate sola.

## 5. Tratamiento de la recidiva regional.

La incidencia de recidiva regional oscila entre 1 a 10%. Si no coincide con metástasis a distancia se puede intentar un tratamiento curativo.

### 5.1. Recidiva axilar.

La recidiva axilar aparece entre 1-3 % tras el correcto manejo de la enfermedad axilar.

En general se recomienda, en los casos en que previamente se hizo vaciamiento axilar completo, realizar una exéresis quirúrgica amplia de la recidiva y en los casos en que solo se realizó exéresis de ganglio centinela completar el vaciamiento axilar. Si la paciente no hubiera recibido previamente radioterapia se recomienda añadirla a la cirugía por el alto riesgo de nueva recidiva axilar y en caso de mastectomía previa además mejora el control local.

No se han encontrado ensayos randomizados en el manejo de la recidiva axilar, pero estudios retrospectivos recomiendan tratamiento multimodal combinando cirugía con tratamiento sistémico adyuvante para conseguir control prolongado de la enfermedad<sup>23</sup>.

Para las recidivas axilares irresecables se recomienda la terapia sistémica y plantear si es factible la reirradiación.

El pronóstico, en general, de las pacientes con recidiva axilar es mejor que para aquellos con recaídas mamarias internas o supraclaviculares (menor riesgo de metástasis a distancia y mayor supervivencia).

### 5.2. Recidiva supraclavicular.

El manejo de las recidivas supraclaviculares y en mama interna se realiza con terapia sistémica, irradiación y, a veces, cirugía para fines diagnósticos o curativos, pero el resultado es dudoso a pesar de los tratamientos.

Los resultados de M.D. Anderson Cancer Center de tratamiento multidisciplinar para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con recidiva supraclavicular (sin metástasis a distancia) apoyan el tratamiento con intención curativa: con un seguimiento de 11.6 años, la SLE a 10 años y SG fue del 32% y 31%, respectivamente<sup>24</sup>. La extirpación quirúrgica de los ganglios supraclaviculares también mostró buenos resultados de la enfermedad en pacientes con recidiva supraclavicular, con respuesta completa en el 76% de las pacientes sometidas a exéresis quirúrgica, 67% con combinación de terapia locoregional y sistémica y 48% con solo terapia sistémica<sup>25</sup>. La exéresis quirúrgica fue un factor pronóstico significativamente mejor para la SG.

Los resultados del tratamiento de la recidiva supraclavicular aislada parecen ser comparables a los de la recidiva local aislada, por lo que deben ser tratadas con intención curativa.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La recidiva del cáncer de mama es la reaparición del cáncer tras el tratamiento del tumor primario. Incluye la recidiva a distancia y la recidiva local y regional.
- Los cambios terapéuticos en las últimas décadas han influido en la disminución del número de recidivas locoregionales y en las metástasis, especialmente en los casos de tumores precoces, pero su aparición es un factor pronóstico adverso y disminuye el índice de supervivencia.
- El riesgo anual de recidiva locoregional es del 1.0-1.5% durante, al menos, unos 15-20 años. Los pacientes con recidiva mamaria ipsilateral presentan diferencias en el pronóstico y se cree que se deben a dos tipos distintos de enfermedad: recidivas locales verdaderas y nuevos tumores primarios.
- La recidiva en pared torácica, tras mastectomía, tiene peor tener pronóstico y se asocia más con recidiva regional o metástasis a distancia que la recidiva tras tratamiento conservador.
- En el diagnóstico de las recidivas la RM parece ser más sensible que la mamografía aunque menos específica. La PET-TC es más sensible y tiene superioridad en la evaluación de lesiones ganglionares y a distancia.
- La lesión de nueva aparición sospechosa de recidiva debe ser biopsiada para su confirmación y la determinación del perfil molecular.
- El tratamiento debe abordarse de un modo multidisciplinar con tratamientos locales (cirugía y radioterapia) y sistémicos (quimioterapia, hormonoterapia y tratamientos biológicos).
- La recidiva mamaria se tratará con mastectomía de rescate o segundo tratamiento conservador.
- En las recidivas de pared torácica, axilar y supraclavicular se valorará la exéresis con límites libres siempre que no haya metástasis a distancia.

## Bibliografía:

- [1] Moossdorff M, van Roozendaal LM, Strobbe LJ, et al. Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(12).pii: dju288.
- [2] Spronk I, Schellevis FG, Burgers JS, et al. Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *Breast.* 2018;39:70-9.
- [3] van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1143-50.
- [4] Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, et al. Classification of ipsilateral breast tumor recurrences after breast conservation therapy can predict patient prognosis and facilitate treatment planning. *Ann Surg.* 2011;253(3):572-9.
- [5] Sakai T, Nishimura S, Ogiya A, et al. Four types of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: classification of IBTR based on precise pathological examination. *Pathol Int.* 2015;65(3):113-8.
- [6] Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg.* 2006;203(4):469-74.
- [7] Tennvall-Nittby L, Tengrup I, Landberg T. The total incidence of loco-regional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage II. The South Sweden Breast Cancer Trial. *Acta Oncol.* 1993;32(6):641-6.
- [8] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):287-96.
- [9] Rezk M, Nars I, Ali I, et al. Comparative study between 18F FDG-PET/CT and whole body MRI DWIBS in assessment of recurrent breast cancer (Prospective, comparative, cross-sectional study design). *Indian J Nucl Med.* 2019;34(2):1-9.
- [10] Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: A single-institution analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(1):101-8.
- [11] Jung NY, Yoo IR, Kang BJ, et al. Clinical significance of FDG-PET/CT at the postoperative surveillance in the breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2016;23(1):141-8.
- [12] Murphy BL, Boughey JC, Hieken TJ. Nipple-sparing mastectomy for the management of recurrent breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(4):e209-e13.
- [13] Skinner HD, Strom EA, Motwani SB, et al. Radiation dose escalation for loco-regional recurrence of breast cancer after mastectomy. *Radiat Oncol.* 2013;8:13.
- [14] Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO breast cancer working group. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):226-31.
- [15] Komoike Y, Motomura K, Inaji H, et al. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. Preliminary results. *Oncology.* 2003;64(1):1-6.
- [16] Walstra CJEF, Schipper RJ, Poodt IGM, et al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2019. Pii: S0748-7983(19)30277-X. Epub ahead of print.
- [17] Arciero C, Thompson P, Meisel JL, et al. Multidisciplinary approaches to chest wall recurrences of breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2018;32(8):392-6.
- [18] Hameed A, Akhtar S, Naqvi A, et al. Reconstruction of complex chest wall defects by using polypropylene mesh and a pedicled latissimus dorsi flap: a 6-year experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(6):628-35.
- [19] Bedwinek JM, Fineberg B, Lee J, et al. Analysis of failures following local treatment of isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(5):581-5.
- [20] Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, et al. Efficacy of chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive isolated locoregional recurrence of breast cancer: Final analysis of the CALOR trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1073-9.
- [21] Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol.* 2003;14(8):1215-21.
- [22] Chacon Lopez-Muniz JJ, de la Cruz Merino L, Gavila Gregori J, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):31-45.
- [23] Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg.* 2000;180(4):252-6.
- [24] Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):628-33.
- [25] Pedersen AN, Møller S, Steffensen KD, et al. Supraclavicular recurrence after early breast cancer: a curable condition? *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(3):815-22.

## ► Capítulo 59

# Técnicas de reconstrucción mamaria.

Antonio Tejerina Bernal, Gregorio J. Gómez Bajo.

En la actualidad, no se concibe el tratamiento integral del cáncer de mama sin ofrecer la posibilidad de reconstrucción mamaria a la mujer que vaya a ser mastectomizada. La paciente tiene el derecho de ser adecuadamente informada de todas las opciones terapéuticas actuales, de sus ventajas y sus inconvenientes. Sólo entonces, la paciente podrá decidir si desea o no reconstruirse y el tipo de reconstrucción de mama ideal para ella consensuada dentro de todas las opciones y técnicas actuales.

El objetivo principal de la reconstrucción mamaria es conseguir una restauración morfológica lo más similar posible a una mama natural, con el menor sacrificio anatómico y funcional para la mujer y con un resultado cosmético adecuado lo más duradero posible. Es indiscutible que las Unidades de Mama reúnen todas las condiciones ideales para tratar a las mujeres con cáncer de mama en un ambiente multidisciplinar y por ello los cirujanos plásticos deben estar integrados en ellas para garantizar el tratamiento integral del cáncer de mama.

A pesar de estos hechos las estadísticas indican que las tasas globales de reconstrucción mamaria están alrededor del 20-40%. De igual modo, el tipo de reconstrucción también varía según las unidades, e incluso el momento en que se lleve a cabo. Estas cifras indican que aún nos queda mucho camino hasta conseguir aumentar estos porcentajes. Della Croce y Wolfe<sup>1</sup> consideraban que los motivos son una falta de información de la paciente de las opciones reconstructivas y de una dificultad en los circuitos de remisión de las pacientes a la consulta de cirugía plástica. Con la filosofía actual de las Unidades de Mama, estos hechos han cambiado y en la actualidad las tasas globales de reconstrucción son más altas. La paciente valora muy positivamente en el proceso de reconstrucción mamaria la calidad de la información recibida, siendo este hecho determinante a la hora de valorar su satisfacción con el resultado global y la sensación general de bienestar<sup>2</sup>.

Las opciones quirúrgicas terapéuticas actuales ofrecen múltiples técnicas, debiendo individualizarse la elección de la cirugía más idónea para cada paciente, según sus condiciones físicas, las características de su enfermedad, así como sus deseos y expectativas. El resultado óptimo es fruto de una adecuada formación y experiencia en la totalidad de las técnicas para poder optimizar el tratamiento. En multitud de ocasiones estas técnicas deben combinarse para conseguir resultados realmente satisfactorios.

Shaw, en 1984, sugirió los criterios que debería cumplir el método ideal de reconstrucción mamaria<sup>3</sup>:

► Ser técnicamente seguro.

► Intervenciones concretas y definidas en un intervalo corto de tiempo.

► Resultados duraderos.

► Resultado satisfactorio en lo referente al contorno y a la consistencia mamaria.

► Simetría con la mama restante.

► Mínima morbilidad cicatricial y funcional de la zona donante.

Pese al tiempo transcurrido desde esta publicación, y lo mucho que han variado las técnicas, estos postulados permanecen vigentes.



## 1. Tipos de reconstrucción.

### 1.1. Según el momento en que se realiza.

#### A Reconstrucción mamaria inmediata:

Debería ser la más utilizada hoy en día. De hecho, es un importante factor que se valora en las acreditaciones de las Unidades de Mama. Se inicia el proceso de la reconstrucción en el mismo momento en que se efectúa la cirugía oncológica. Reduce las secuelas físicas y psíquicas de la amputación mamaria y reduce el número de intervenciones a las que se deberá someter la paciente. Si se prevé que la paciente pueda recibir radioterapia postoperatoria deberá tenerse en cuenta que las complicaciones de la reconstrucción con implantes pueden aumentar un 50%<sup>4</sup> y, por tanto, la paciente deberá estar informada. En los casos de reconstrucción en dos tiempos, debe planificarse adecuadamente el momento del recambio del expansor por el implante<sup>5</sup>. No obstante, experiencias más recientes realizadas en pacientes en reconstrucciones inmediatas con tejido autólogo sometidas posteriormente a tratamiento con radioterapia, han presentado a los 1 y 2 años resultados satisfactorios similares a las pacientes sometidas a reconstrucción diferida. Además, presentan la ventaja añadida de los beneficios psicosociales y físicos que la reconstrucción inmediata conlleva. No obstante, hay que ser extremadamente cauto en este tipo de reconstrucción.

#### B 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 han aceptado periodos de un mínimo de 6 meses una vez finalizada la quimioterapia o de 1 año si se ha recibido radioterapia. No obstante, estos intervalos de tiempo varían en función de las condiciones individuales de cada paciente.

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 del que pueda recibir a posteriori.

También de las características físicas individuales, de sus antecedentes patológicos y, sobretodo, en función de sus deseos, preferencias y expectativas cosméticas. 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.

### 1.2. Según las técnicas de reconstrucción mamaria.

#### A Técnicas basadas en implantes mamarios:

##### 1 Implantes mamarios directos:

La indicación ideal son los casos de mastectomía subcutánea bilateral o de mastectomía ahorradora de piel en mujeres con mamas de tamaño medio o pequeñas y sin ptosis asociada. La reconstrucción inmediata bilateral con prótesis directa exige un cuidado minucioso de los colgajos de mastectomía para minimizar las posibles complicaciones, así como una cuidadosa disección del bolsillo submuscular para obtener un resultado cosmético óptimo. Este tipo de intervenciones ofrecen un claro beneficio para las pacientes ya que se realiza la reconstrucción en un único tiempo quirúrgico. En la actualidad, sus indicaciones han aumentado por el incremento de las mastectomías conservadoras de piel siempre y cuando el tumor no esté cerca de la piel, y gracias al uso creciente de las matrices dérmicas acelulares<sup>6</sup>. De hecho, recientes revisiones al respecto plantean que la reconstrucción basada en la colocación directa de un implante obtiene unos excelentes resultados estéticos y altas tasas de satisfacción en las pacientes. Se ha observado que presentan resultados estéticos más duraderos, sin una mayor tasa de complicaciones y una relación coste-beneficio favorable. Por ello, la reconstrucción mediante la ubicación prepectoral del implante asociando la colocación de una matriz acelular dérmica presenta como ventajas una menor deformidad por contracción del músculo, un menor dolor en el postoperatorio, menor contractura capsular del polo inferior.

En general hay una menor tasa de complicaciones, aunque la ubicación del implante resultaría claramente más superficial y palpable. En cualquier caso, la selección de pacientes ha de ser muy cuidadosa<sup>7-10</sup> ya que la reconstrucción prepectoral puede dificultar el seguimiento y el diagnóstico precoz ante una posible recaída local en contacto con el músculo. **Fig. 59.1**

## 2 Implantes expansores definitivos tipo Becker:

Este tipo de implantes están especialmente indicados en mujeres de edad avanzada que no deseen someterse a una reconstrucción en dos tiempos. Estos implantes de gel de silicona tienen en su interior un compartimento rellenable de suero salino mediante una válvula. Su principal ventaja es que permite la reconstrucción en un solo tiempo quirúrgico. Sus indicaciones son limitadas, ya que los resultados a medio y largo plazo son inferiores a la reconstrucción en dos tiempos. No obstante, su uso, debido al auge de las anteriormente descritas técnicas de reconstrucción directa prepectoral con implante y matriz acelular, ha ido disminuyendo progresivamente, siendo una técnica mínimamente citada en las revisiones más recientemente publicadas<sup>8,10-12</sup>.

## 3 Expansores tisulares:

Es aún la técnica más comúnmente empleada en la reconstrucción mamaria<sup>13-15</sup>. Este tipo de reconstrucción se realiza en dos tiempos. En el primer tiempo se coloca el expansor por debajo del músculo pectoral mayor. Para conseguir una expansión completa del polo inferior<sup>16</sup> propusieron la desinserción del borde inferior del pectoral mayor manteniendo la cobertura del implante respetando íntegra la fascia del recto. Este tipo de dispositivo es rellenable con suero fisiológico a través de una válvula a la que se puede acceder de manera percutánea. De manera habitual, si la calidad de la piel y los tejidos que circundan al expansor lo permiten, se procede al relleno intraoperatorio parcial del expansor, habitualmente una tercera parte de su capacidad. A las 2-3 semanas de implantarlo, en función de la calidad de la cicatriz y del estado cutáneo post mastectomía, se continúa con el proceso de expansión y suele finalizar entre 8-10 semanas tras la cirugía. Una vez finalizada la expansión se podrá realizar al cabo de unos meses el segundo tiempo de la reconstrucción, para proceder al recambio del expansor por el implante definitivo. En múltiples ocasiones, este recambio se acompaña de una capsulotomía para ajuste morfológico del contorno mamario y conseguir cierta ptosis y por tanto mayor naturalidad. La simetría de la mama contralateral puede realizarse en el momento de la reconstrucción inmediata o en tiempos sucesivos. **Fig. 59.2** véase pág. 457

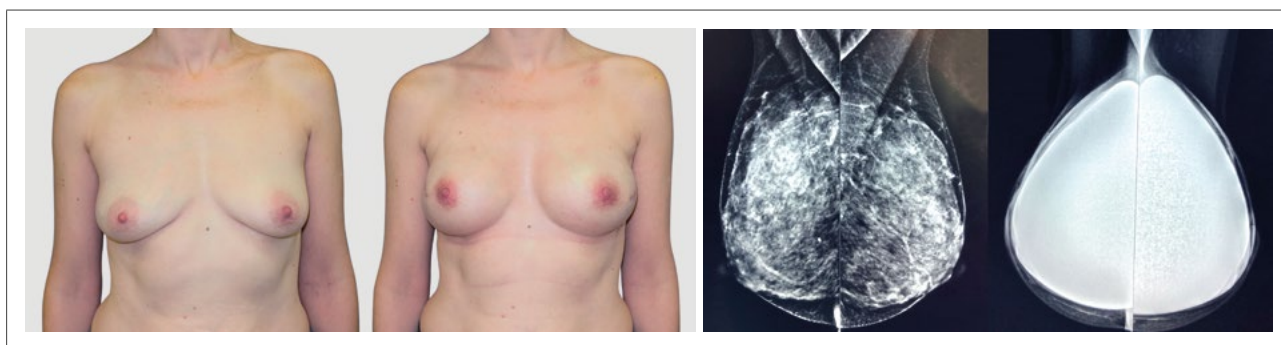


Figura 59.1. Mastectomía subcutánea bilateral con reconstrucción con implantes anatómicos submuscular.

La principal ventaja de la reconstrucción mamaria en dos tiempos 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 la paciente va a recibir radioterapia postoperatoria; la sensación, sobre todo en pacientes delgadas, de frialdad en la zona; el tacto diferente frente a la mama contralateral cuando no se realiza una simetrización de la mama sana; la dificultad para obtener una ptosis mamaria normal y la temporalidad del resultado, que no acompañará a los cambios que sufrirá la mama contralateral. Sus principales contraindicaciones, extensibles a las dos técnicas anteriores, son la presencia de tejido irradiado previo, cobertura cutánea deficiente por piel muy fina o alterada por distintas enfermedades cutáneas, mama contralateral muy grande (relativa: Puede reducirse la mama sana), índice de masa corporal elevado y ausencia o alteración del músculo pectoral mayor.

## B Técnicas basadas en tejido autólogo:

### 1 Colgajo TRAM:

La técnica del colgajo TRAM (Transverse Rectus Abdominis Muscle) introdujo en la década de los 80 por Hartrampf<sup>17</sup> 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 infraumbilical 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 se realiza a expensas de la vascularización superior del recto anterior (vasos epigástricos profundos superiores) que no es el 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 del colgajo TRAM libre, en el que se extirpa piel, grasa y parte de la musculatura y se transfiere mediante microcirugía al tórax anastomosándolo a vasos receptores en tórax. Habitualmente la pastilla muscular es reducida y el daño a la pared abdominal es más reducido que en el TRAM pediculado. Hoy en día es una técnica que ha perdido mucho predicamento por el daño tisular que genera en las pacientes, siendo de elección otras opciones reconstructivas microquirúrgicas menos lesivas.

### 2 Colgajo DIEP y otros colgajos de perforantes:

Los avances en el conocimiento anatómico de los territorios cutáneos, y el perfeccionamiento de la técnica microquirúrgica alcanzados durante los años 90<sup>18</sup>, condujeron a la microcirugía basada en vasos perforantes, ofreciéndonos nuevas posibilidades de reconstrucción mamaria. De entre los muchos colgajos de perforantes destaca, por su aplicación en cirugía mamaria, el DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) y el SGAP (Superior Gluteal Artery Perforator).



Figura 59.2.

A Mastectomía y reconstrucción con expansor izquierda. B Recambio de expansor por implante y mamoplastia de aumento Tatuaje en 3D.

De ellos, el que más predicamento ha encontrado ha sido 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 utiliza la piel y el tejido graso subcutáneo, vascularizados a través de 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 íntegra 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 tóraco-dorsales. La cirugía con colgajos de perforantes ha ido aumentando progresivamente. Una revisión llevada a cabo por el propio Allen tras 20 años de experiencia microquirúrgica en la reconstrucción<sup>19</sup> mostraba que su casuística seguía mostrando el colgajo DIEP como el más frecuentemente utilizado, seguido del SGAP, SIEA (Superficial Inferior Epigastric Artery), IGAP (Inferior Gluteal Artery) y el grácil transverso. Una alternativa infrecuente es el colgajo IMAAP (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 microquirúrgica. Su interés es más bien descriptivo<sup>20</sup>.

### 3 Injerto autólogo de grasa o lipotransferencia:

La cirugía reconstructiva de mama es, probablemente, el campo en el que la aplicación de injertos de tejido adiposo más se ha desarrollado. Su aplicación se remonta al año 1893, cuando Neuber describió la implantación de una pequeña porción de grasa del brazo para corregir una depresión cicatricial en la cara. La lipotransferencia según la técnica descrita por Coleman<sup>21</sup> ha demostrado ser segura, reproducible y con una tasa baja de complicaciones. Su utilidad en reconstrucción mamaria es innegable. Se ha descrito su utilización para mejoría cosmética de la reconstrucción con implantes, como técnica exclusiva de reconstrucción mamaria en 3-4 sesiones en pacientes con mamas de tamaño medio o pequeño y como paso previo a la reconstrucción mamaria para conseguir mejorar los tejidos finos e irradiados gracias al efecto regenerador producido por el factor vascular estromal (SVF) y por las células madre adultas (ASC) presentes en el tejido adiposo. Otras de las indicaciones de la lipotransferencia es la mejoría de los hundimientos y retracciones tras un tratamiento conservador de mama, tratamiento de las alteraciones congénitas del desarrollo como las mamas tuberosas. A pesar de la preocupación que en su momento generó en cuanto a la seguridad oncológica, podemos asegurar que es una técnica segura y no existe un aumento de recaídas locales estadísticamente significativas en pacientes con cáncer de mama<sup>22</sup>. **Fig. 59.3**



Figura 59.3. 1 sesión de lipofilling 140 cc en mama izquierda.

**C Técnicas combinadas, reconstrucción híbrida:****1 Colgajo dorsal ancho con expansores 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 al 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 colocan por debajo del músculo para conseguir el volumen y proyección de la mama reconstruida. Sus principales inconvenientes son: La distinta coloración y textura de la isla cutánea, más gruesa y de tamaño limitado; la pérdida de volumen por atrofia muscular secundaria; la cicatriz en la zona donante con posible asimetría del contorno de la espalda (aunque la mayoría de los casos presentan cicatrices aceptables ocultables con el sujetador). La reconstrucción con colgajo dorsal debe ser considerada una técnica reservada para cuando no se puede realizar una reconstrucción tipo DIEP, así como en pacientes irradiadas en las que no es aconsejable realizar expansión tisular directa de la piel dañada. Podemos decir también que la reconstrucción con colgajo de dorsal ancho debe considerarse una técnica de rescate para cuando otro tipo de reconstrucción autóloga o reconstrucción basada en implantes haya fracasado. **Fig. 59.4**

**2 Implantes e injertos de grasa autóloga:**

La reconstrucción con expansores o prótesis asociados al relleno adicional con grasa autóloga la denominamos reconstrucción híbrida. Es un método seguro, capaz de obtener resultados altamente satisfactorios. En caso de precisar radioterapia tras una reconstrucción inmediata, algunos autores<sup>23</sup> combinan la sustitución del expansor con lipofilling, 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 se emplea en reconstrucción diferida en pacientes que han sido irradiadas previamente y presentan colgajos cutáneos finos, para mejorar la calidad del tejido y poder realizar una reconstrucción con implantes cuando existe alguna contraindicación para realizar una reconstrucción autóloga exclusiva.



Figura 59.4. Reconstrucción con dorsal ancho e injerto de grasa autóloga.

## 2. Otras consideraciones.

### 2.1. Reconstrucción parcial de la mama tras cuadrantectomía.

La cirugía conservadora representa el 70% de los casos de cáncer de mama. Los detractores de la cirugía conservadora critican los resultados cosméticos presentes en algunas ocasiones. La cirugía conservadora ha demostrado unos excelentes resultados oncológicos gracias a la radioterapia y su evolución en los últimos 20 años ha sido satisfactoria.

Una planificación cuidadosa y la realización de técnicas oncoplásticas asociadas han mejorado los resultados cosméticos del tratamiento conservador. Existen múltiples técnicas que van desde procedimientos sencillos con colgajos locales dermoglandulares a colgajos más complejos o patrones de reducción o rotación, que permiten conseguir resecciones oncológicas amplias favoreciendo los resultados cosméticos y permitiendo realizar cirugías conservadoras en pacientes que de entrada no serían candidatas a una cirugía conservadora<sup>24</sup>.

 **Ver capítulo 37 / página 302**

*Evolución del tratamiento quirúrgico de la mama.*

### 2.2. La importancia de la simetrización.

Una reconstrucción mamaria favorable debe alcanzarse teniendo en cuenta que la mama es un órgano par, y por tanto la meta debe ser conseguir el equilibrio entre la mama reconstruida y la mama sana. La importancia de este paso de la reconstrucción mamaria no ha sido considerada hasta la última década. En la actualidad representa una premisa indispensable en el contexto de la reconstrucción mamaria<sup>25</sup>. El objetivo fundamental de la reconstrucción mamaria es conseguir simetría. Los factores que influyen en la simetrización contralateral de una mama sana son: Optimización de la simetría, motivación y satisfacción de la paciente, consideraciones técnicas e implicaciones financieras y políticas sanitarias.

El momento de la simetrización es controvertido. Desde la perspectiva de la paciente, la situación ideal sería que se realizara al mismo tiempo que la reconstrucción. Pero ello conlleva una serie de problemas, ya que la mama reconstruida como la simetrizada cambian postoperatoriamente a veces de forma impredecible.

Además, si la paciente recibe tratamiento quimioterápico o, sobre todo, radioterápico, se debe diferir la simetrización hasta el final de ésta.

**Fig. 59.2** véase pág. 457

### 2.3. Creación Complejo Areola Pezón (CAP).

El último escalón de la reconstrucción mamaria incluye un sin fin de técnicas y opciones tanto para el pezón como la areola. La práctica más habitual es crear un pezón mediante colgajos locales y la areola mediante tatuaje<sup>1</sup>. Cuando la reconstrucción es bilateral, la mejor opción es realizar un tatuaje tridimensional bilateral con efecto volumétrico.

## 3. Conclusiones.

Un diálogo fluido entre la paciente y el equipo humano que la trata, dedicando el tiempo necesario para valorar y discutir las diversas opciones reconstructivas y el momento ideal para poder realizarlas, junto con una interrelación y coordinación óptima entre los diversos profesionales implicados (cirugía, ginecología, oncología, radioterapia, cirugía plástica, psicooncología, asistencia social, etc...) son claves para alcanzar la excelencia en reconstrucción mamaria y elevar el número de reconstrucciones que se realizan en nuestro país. Las posibles carencias del sistema no deberían limitar 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. Toda paciente tiene el derecho a recibir la atención más especializada y de calidad.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La mujer tiene el derecho de ser informada de las opciones actuales de reconstrucción mamaria tras una indicación de mastectomía.
- Debe ofrecerse, siempre que sea posible, la posibilidad de realizar una reconstrucción inmediata.
- Las Unidades de Mama deben contar con un equipo multidisciplinar integrado por cirujanos oncológicos y cirujanos plásticos para ofrecer un tratamiento integral a la mujer con cáncer de mama.
- Las opciones reconstructivas deben decidirse en función del tipo de tumor, índice de masa corporal, tipo y forma de la mama y, sobre todo, teniendo en cuenta los deseos de la paciente.
- La posibilidad de radioterapia posterior puede dificultar el proceso de reconstrucción con implantes, pero no por ello debe estar contraindicada la reconstrucción inmediata si se planifica de manera adecuada.
- La reconstrucción autóloga es la opción ideal en pacientes mastectomizadas que se han sometido a radioterapia y en aquellas que muestren rechazo al empleo de implantes. Es la opción que consigue mejores resultados duraderos en el tiempo.

## 📖 Bibliografía:

- [1] DellaCroce FJ, Wolfe ET. Breast Reconstruction. *Surg Clin North Am* 2013;93(2):445-54.
- [2] Yip JM, Watson DI, Tiggemann M, et al. Determinants of breast reconstruction outcome: How important is volume symmetry? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(5):679-85.
- [3] Shaw WW: Microvascular free flap breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1984;11(2):333-41.
- [4] Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B et al. The impact of postmastectomy radiotherapy on two-stage implant breast reconstruction: An analysis of long-term surgical outcomes, aesthetic results, and satisfaction over 13 years. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4):588-95.
- [5] Algara M, Piñero A, Salinas J, et al. Radioterapia y técnicas de reconstrucción mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2013;26(1):25-32.
- [6] Cateson S, Carty MJ, Helliwell LA, et al. Evolving options for breast reconstruction. *Curr Probl Surg* 2015;52(5):192-224.
- [7] Bertozzi Ni, Pesce M, Santi P, et al. 2017. One-Stage immediate breast reconstruction: A concise review. *Biomed Res* 2017;2017:6486859.
- [8] Salibian AA, Frey JD, Karp NS. 2019. Strategies and considerations in selecting between subpectoral and prepectoral breast reconstruction. *Gland Surg* 2019;8(1):11-8.
- [9] Vu MM, Kim JY. Current opinions on indications and algorithms for acellular dermal matrix use in primary prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg* 2015;4(3):195-203.
- [10] Wagner RD, Braun TL, Zhu H et al. A Systematic Review of Complications in Prepectoral Breast Reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019;Pii:S1748-6815(19)30173-1.
- [11] Casella D, Di Taranto G, Onesti MG et al. A retrospective comparative analysis of risk factors and outcomes in direct-to-implant and two-stages prepectoral breast reconstruction: BMI and radiotherapy as new selection criteria of patients. *Eur J Surg Oncol* 2019;Pii:S0748-7983(19)30278-1.
- [12] Riggio E, Toffoli E, Tartaglione C, et al. Local safety of immediate reconstruction during primary treatment of breast cancer. Direct-to-implant versus expander-based surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019;72(2):232-42.
- [13] van Bommel AC, Mureau MA, Schreuder K et al. Large Variation between Hospitals in Immediate Breast Reconstruction Rates after Mastectomy for Breast Cancer in the Netherlands. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017;70(2):215-21.
- [14] Jiménez-Puente A, Maañón-di Leo JC, Lara-Blanquer A. Breast reconstruction post-mastectomy in the public health system of Andalusia, Spain. *Rev Esp Salud Pública* 2016;90:E4.
- [15] Panchal H, Matros E. Current trends in post-mastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(5):75-135.
- [16] Serra-Renom JM, Fontdevila J, Monner J et al. Mammary reconstruction using tissue expander and partial detachment of the pectoralis major muscle to expand inferior breast quadrants. *Ann Plast Surg*. 2004;53(4):317-21.
- [17] Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(2):216-25.
- [18] Allen RJ, Treece P: Deep inferior epigastric perforator for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994;32(1):32-8.
- [19] Healy C, Allen RJ Sr. The evolution of perforator flap breast reconstruction: Twenty years after the first DIEP flap. *J Reconstr Microsurg* 2014;30(2):121-5.
- [20] 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 Plast Surg*. 2011;35(5):928-32.
- [21] Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(3):775-85.
- [22] Kronowitz S, Mandujano K, Liu J et al. Lipofilling of the Breast does not increase the risk of recurrence of breast cancer: A matched controlled study. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(2):385-92.
- [23] 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.
- [24] Clough KB, Kaufman CJ, Nos C et al. Improving breast cancer surgery: A classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1375-91.
- [25] Yip JM, Watson DI, Tiggemann M, et al. Determinants of breast reconstruction outcome: How important is volume symmetry? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(5):679-85.

## ► Capítulo 60

# Medicina personalizada genómica en cáncer de mama: Farmacogenética de la terapia hormonal.

Cristina Arqueros Nuñez, David Páez López-Bravo.

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. La tasa de mortalidad por cáncer de mama en la Unión Europea ha disminuido de forma importante, de 17.9 por cada 100.000 habitantes en el 2002 a 15.2 en el 2012<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>.

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, pertuzumab, T-DM1 y el lapatinib, agentes anti-VEGF como el bevacizumab y la llegada más reciente de los inhibidores de quinasas dependientes de las ciclinas (CDK 4/6). Sin embargo, a pesar de pertenecer al mismo subgrupo histológico, la respuesta a estos tratamientos así como la toxicidad a los mismos no es uniforme, lo que traduce la existencia de una heterogeneidad en el cáncer de mama que exige disponer de biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta y/o toxicidad.

Los indicadores clínico-patológicos clásicos pronósticos de los pacientes incluyen el tamaño del tumor, el subtipo y grado histopatológico, los receptores hormonales, la presencia de metástasis ganglionares y la invasión linfovascular. La expresión del HER2 como marcador ha representado el paradigma para la identificación de aquellos pacientes que se beneficiarían de fármacos como el trastuzumab y/o pertuzumab, 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<sup>3</sup>.

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<sup>4</sup>.

En los últimos años, el desarrollo y la implementación de la tecnología genómica posibilita la detección tanto de variaciones de nucleótido único, como de múltiples alteraciones genéticas gracias al empleo de técnicas de secuenciación del alto rendimiento o NGS (Next-Generation Sequencing). La dimensión y complejidad de los datos generados supone una oportunidad para diferenciar distintos fenotipos tumorales que no se consiguen con los métodos tradicionales<sup>5</sup>.



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.

A continuación se describen algunos de los polimorfismos de los agentes terapéuticos hormonales más frecuentemente referenciados 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 (RE) 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-hidroxi-N-desmetil-tamoxifeno/4HT), que es unas 100 veces más potente que el tamoxifeno en cuanto a actividad antiestrogénica<sup>6</sup>. Posteriormente los metabolitos del tamoxifeno son inactivados vía conjugación por las sulfotransferasas (SULT1A1) o vía glucuronidación 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 ultra-rápido. Entre un 5 y un 10% de la población caucásica son metabolizadores pobres, siendo el alelo más frecuente el CYP2D64 (70-90%)<sup>7</sup>.

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<sup>8,9</sup>. Sin embargo, en otros trabajos han reportado resultados contradictorios<sup>10</sup>. Debido a las limitaciones de estos estudios (análisis retrospectivo, número de pacientes relativamente pequeño, diferentes dosis y duración de tratamiento, número limitado de SNPs analizados, falta de información sobre la medicación concomitante) se ha diseñado un estudio prospectivo CYPTAM (The Netherlands National Trial Register: NTR1509) con el objetivo de explorar la relación entre las concentraciones de endoxifeno, los genotipos de CYP2D6 y los resultados clínicos en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadio localizado y que reciben tratamiento adyuvante con tamoxifeno. En éste estudio, en el que se incluyeron 667 pacientes tanto pre como post-menopausicas se concluye que no existe asociación entre las concentraciones de endoxifeno, el genotipo de CYP2D6 y la supervivencia libre de recaída<sup>11</sup>.

Paralelamente, el Consorcio Internacional de la Farmacogenómica del tamoxifeno ha publicado un resumen de las indicaciones terapéuticas en cuanto a la prescripción de tamoxifeno en base al fenotipo de CYP2D6. Se recomienda que los metabolizadores ultrarápidos (MU) y los metabolizadores normales (MN) alcancen concentraciones terapéuticas de endoxifeno tras la administración de tamoxifeno y por lo tanto se les debería administrar las dosis estándares. Los metabolizadores pobres (MP) y los metabolizadores intermedios (MI) suelen alcanzar concentraciones de endoxifeno menores comparados con los MN y por lo tanto tienen mayor riesgo de recurrencia por cáncer de mama, derivando a peor supervivencia libre de evento comparado con los MN. En los MP consensuaron recomendar un tratamiento hormonal alternativo como por ejemplo un inhibidor de aromatasa (IA) para mujeres postmenopausicas o bien la combinación de un un IA con supresión de la función ovárica para las mujeres premenopausicas<sup>12</sup>.

Además, se ha reportado que variaciones farmacogenéticas en otros genes de la familia de CYP450 como el CYP2C9, el CYP3A4 o el CYP3A5 están asociadas, aunque con menor magnitud, con las concentraciones de 4-hydroxy-tamoxifen (4HT) y endoxifeno. El genotipo de CYP2C19 también se ha correlacionado con resultados terapéuticos, donde los MI y los MP muestran un aumento en la supervivencia, además de observarse efectos directos en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno y tamoxifeno en plasma<sup>13,14</sup>. Un metanálisis ha demostrado en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno una asociación entre el genotipo de CYP2C19 e incremento en supervivencia, sin embargo, en el análisis del Consorcio Internacional del Tamoxifeno no se observaron dichos resultados por lo que actualmente el papel clínico del genotipo de CYP2C19 es controvertido<sup>15,16</sup>.

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<sup>17</sup>. Los resultados en un estudio reciente de una cohorte de 960 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadios I-III demostraron que el tratamiento durante 6 o más meses con inhibidores de CYP2D6 concomitante con tamoxifeno no se asociaba con un aumento del riesgo de recurrencia o un segundo primario de cáncer de mama o mortalidad por cáncer de mama ni tampoco se constataron variaciones en el fenotipo metabólico de CYP2D6<sup>18</sup>.

#### ► 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<sup>19</sup>.

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 hormono-dependiente. 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. Es posible que 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 del cáncer de mama.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- A pesar de los avances genómicos y tecnológicos, los indicadores clínico-patológicos clásicos pronósticos de los pacientes en el cáncer de mama no nos permiten predecir la toxicidad y/o respuesta a las distintas terapias.
- 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, en términos de eficacia y toxicidad.
- Los estudios farmacogenéticos pretenden averiguar el papel de variaciones genéticas heredadas en relación al metabolismo, transporte, distribución y mecanismo de acción de los medicamentos.
- En cuanto a la terapia hormonal en el cáncer de mama, y concretamente con tamoxifeno, los estudios concluyen que los distintos genotipos de CYP2D6 influyen en los resultados de supervivencia de éstas pacientes.
- Se desaconseja el tratamiento concomitante con paroxetina en las pacientes tratadas con tamoxifeno.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast* 2017;36:89-95.
- [2] Gasparini G, Longo R, Torino F et al. Therapy of breast cancer with molecular targeting agents. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 4):iv28-36.
- [3] Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791-800.
- [4] Ciccolini J, Fanciullino R, Serdjebi C et al. Pharmacogenetics and breast cancer Management: current status and perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(5):719-29.
- [5] Massagué J. Sorting out breast-cancer gene signatures. *N Engl J Med* 2007;356(3):294-7.
- [6] 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(3):1062-75.
- [7] Tan SH, Lee SC, Goh BC et al. Pharmacogenetics in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):8027-41.
- [8] 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(33):5187-93.
- [9] Goetz MP, Knox SK, Suman VJ et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(1):13-21.
- [10] Brauch H, Schwab M. Prediction of tamoxifen outcome by genetic variation of CYP2D6 in post-menopausal women with early breast cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(4):695-703.
- [11] Sanchez-Spitman A, Dezentjé V, Swen J et al. Tamoxifen pharmacogenetics and metabolism: Results from the prospective CYPTAM Study. *J Clin Oncol* 2019;37(8):636-46.
- [12] Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(5):770-7.
- [13] Lim JS, Sutiman N, Muerdter TE et al. Association of CYP2C19\*2 and associated haplotypes with lower norendoxifen concentrations in tamoxifen-treated Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jun;81(6):1142-52.
- [14] Powers JL, Buys SS, Fletcher D et al. Multigene and Drug Interaction Approach for Tamoxifen Metabolite Patterns Reveals Possible Involvement of CYP2C9, CYP2C19, and ABCB1. *J Clin Pharmacol* 2016;56(12):1570-81.
- [15] Bai L, He J, He GH et al. Association of CYP2C19 polymorphisms with survival of breast cancer patients using tamoxifen: results of a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(19):8331-5.
- [16] Damkier P, Kjærsgaard A, Barker KA et al. CYP2C19\*2 and CYP2C19\*17 variants and effect of tamoxifen on breast cancer recurrence: Analysis of the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium dataset. *Sci Rep* 2017 10;7(1):7727.
- [17] 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.
- [18] Mayer SE, Weiss NS, Chubak J et al. CYP2D6-inhibiting medication use and inherited CYP2D6 variation in relation to adverse breast cancer outcomes after tamoxifen therapy. *Cancer Causes Control* 2019;30(1):103-12.
- [19] Artigalás O, Vanni T, Hutz MH et al. Influence of CYP19A1 polymorphisms on the treatment of breast cancer with aromatase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015;13:139.

## ► Capítulo 61

# Enfermería oncológica en cáncer de mama. Hospital de Día.

Ana Arbona Rovira, Gemma Fierro Barrabés, María Teresa Aguinaga Aizcorreta, Mercedes Martínez Lorenzo.

La atención de las pacientes afectas de cáncer de mama debe realizarse preferentemente en unidades multidisciplinarias, 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<sup>1-3</sup>.

### 1 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 este 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.

### 2 Función Docente:

- Aplicación del programa de educación sanitaria dirigido a la paciente y al cuidador principal.
- Proporcionar una información precisa y suficiente que disminuya la ansiedad y el estrés generadores de miedo y depresión.
- Dedicación a la docencia de las alumnas de la Escuela Universitaria de Enfermería.

### 3 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).

### 4 Función Investigadora:

- Proyectos de investigación relacionados con las patologías que trata la Unidad.
- Participación en la ejecución de ensayos clínicos donde el personal de enfermería juega un rol importante<sup>4</sup>.
- 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.

## 1. 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 antes de cualquier tratamiento.
- 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: Tensión arterial, pulso, temperatura.
- Control de los apósitos y vendajes.
- Drenajes: Volumen y tipo de secreción.
- Valoración del nivel del dolor.
- Inicio de la fisioterapia.
- 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 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.
- Valorar la movilización de la extremidad afectada mejorando el posible dolor y limitaciones funcionales.
- 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 socio-emocional de la paciente. Control y tratamiento del posible seroma. Control y prevención del linfedema. Coordinación con el departamento de fisioterapia. Soporte en el seguimiento de las pacientes tratadas con tratamiento sistémico y/o radioterapia y sus posibles secuelas.

### ► Educación sanitaria:

Si se mantiene a la paciente y su familia informados de los cambios que se irán produciendo como consecuencia de los diferentes tratamientos, se reducirá la morbilidad física y psicológica relacionada con el proceso y se ayudará a controlar las reacciones adversas que puedan ir apareciendo, adaptándolas a las características propias de cada paciente. Se valorarán 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.
  - Informar de las asociaciones de soporte a pacientes con cáncer de mama.

- Recomendaciones de estilo de vida (dieta, ejercicio físico e Índice de Masa Corporal).
- Reinicio de las 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, trámites para la adquisición de la prótesis de silicona definitiva.

#### ► Hospital de Día Oncológico (HDO):

El personal de enfermería tiene un papel fundamental en la coordinación del HDO y debe estar cualificado en los procedimientos y cuidados de los diferentes procesos que se vayan a realizar.

Se puede definir el HDO como un área asistencial en régimen ambulatorio, con un modelo organizativo que ofrece a las 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 de la paciente (atención médica y de enfermería), realización de curas, toracocentesis, paracentesis, punciones lumbares, biopsias de médula ósea y mantenimiento de catéteres. Se tratan también las toxicidades inmediatas y agudas y 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<sup>5,6</sup>.

#### ► Criterios de funcionamiento en el Hospital de Día Oncológico:

El circuito óptimo para el primer día de quimioterapia y sucesivos debe ser:

- Recepción de la 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 de la paciente que recibe quimioterapia.
- Protocolo en caso de extravasación de quimioterapia.
- Protocolo de administración de antieméticos.
- Protocolo de hidratación para el tratamiento con cisplatino ambulatorio.
- Protocolos generales de tratamiento de cada tipo tumoral.

#### ► Cuidados de enfermería asociados a los procedimientos:

- Inserción de catéteres de acceso venoso periférico.
- Cuidados de los catéteres vasculares centrales.
- Cuidados de los reservorios subcutáneos.

## 2. Tratamientos oncológicos sistémicos.

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:

- **Tratamiento neoadyuvante, de inducción o primario:** Valorar la respuesta de la lesión tumoral al tratamiento, reducir el tamaño tumoral, posibilitar una cirugía conservadora sobre la mama y aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.
- **Tratamiento adyuvante:** Actuar sobre las posibles micrometástasis microscópicas que pueden existir tras la resección quirúrgica.
- **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.
- **Tratamiento locoregional:** Control local de las recidivas locoregionales metastásicas. Se realiza por la administración directa de fármacos en la zona tumoral (intratecal, quimioembolización)<sup>7</sup>.

### ➔ Según su modo de actuación:

- **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.
- **Terapia biológica e inmunoterapia:** Terapia dirigida a las peculiaridades genéticas del tumor. Existen varios tipos de inmunoterapia<sup>8,9</sup>:
  - Anticuerpos monoclonales: Proteínas del sistema inmunitario creadas en el laboratorio. Son partículas diseñadas para unirse a un único tipo de antígeno.
  - Inmunoterapias no específicas: Este tipo de terapia ayuda al sistema inmune a destruir células tumorales.
  - Tratamiento locoregional: Control local de las recidivas locoregionales metastásicas. Se realiza por la administración directa de fármacos en la zona tumoral (intratecal, quimioembolización)<sup>7</sup>.
  - Terapia con virus oncolíticos: Modificar genéticamente un virus para que estos eliminen a las células tumorales.
  - Terapia con células T: Para este tipo de inmunoterapia se utilizan las células T propias del cuerpo. Estas se modifican en el laboratorio para que reconozcan las células tumorales y las destruyan.
  - Vacunas contra el cáncer: Estimulan o restauran la función del sistema inmunitario de combatir infecciones o enfermedades exponiéndolo a un antígeno específico, como un antígeno de una célula tumoral.
  - 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<sup>10</sup>.

### 3. 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 se encuentran:

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.**

Suelen ser toxicidades que oscilan entre grado 1-3 y suelen revertir<sup>11</sup>.

Con la incorporación de nuevos fármacos como los inhibidores EGFR, trastuzumab por vía subcutánea, pertuzumab, TDM-1, combinaciones como capecitabina más lapatinib, la piel adquiere una gran relevancia en el tratamiento de las toxicidades por ser uno de los órganos que se verá más afectado y un manejo adecuado de estos efectos tóxicos permitirá mejorar la imagen corporal de la paciente.

### 📌 Take-Home messages: Ideas a retener.

- La atención de las pacientes afectas de cáncer de mama debe realizarse preferentemente en unidades multidisciplinarias, la creación de estas introduce el concepto de una enfermería especializada.
- La consulta de enfermería de la unidad de mama contribuye a la continuidad de todo el proceso asistencial y tiene como objetivo ofrecer una asistencia integral e integradora.
- El personal de enfermería tiene un papel fundamental en la coordinación del Hospital de Día Oncológico (HDO) y debe estar cualificado para ofrecer a las pacientes una asistencia sanitaria especializada en la administración de los tratamientos quimioterápicos, biológicos y de inmunoterapia y sus posibles toxicidades y efectos secundarios.

### 📖 Bibliografía:

- [1] Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3): 581-92.
- [2] Richards M. EUROCARE-4 studies bring new data on cancer survival. *The Lancet Oncol*; 8(9):752-3.
- [3] Izquierdo A, González JR, Moreno V et al. Time trend of breast cancer incidence in Catalonia. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(8):286-9.
- [4] Zabalegui Yáñez A, Gallart Fernández-Puebla A, Cabrera Torres E, et al. Estrategias para la investigación de enfermería oncológica en el siglo XXI. *Index Enferm (on-line)*.2004;13(47). ISSN impresa 1132-1296.
- [5] Hospital de Día. Estandares y Recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;2009. NIPO: 351-09-045-1. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/305331263\\_Hospital\\_de\\_Dia](https://www.researchgate.net/publication/305331263_Hospital_de_Dia)
- [6] Henderson IC. Cáncer de mama. En Murphy GP, Wand Lenhard (Jr) R. *Oncología Clínica. Manual de la American Cancer 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* (Tomol). 1ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
- [8] Cancer.Net. Que es la inmunoterapia. ASCO. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/inmunoterapia/qué-es-la-inmunoterapia>
- [9] Tratamientos de inmunoterapia. Disponible en: <https://rochepacientes.es/tratamiento-inmunoterapia/>
- [10] Perez Liones JM, Subirós Ausoalde I, Figueras Alsina J, *Enfermería Oncológica*. En: Cortes-Funes H, Colomer Bosch R, *Tratado de Oncología* (Tomo I). 1ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
- [11] National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.Version 4.0. US Department of health and human services. v4.03: 2010.



## ► Capítulo 62

# Enfermería Oncológica en unidades de mama. Gestora de casos. Data manager. Investigación clínica.

Gemma Fierro Barrabés, Mercedes Martínez Lorenzo,  
Ana Arbona Rovira, María Teresa Aguinaga Aizcorreta

El cáncer, como conjunto complejo de enfermedades, requiere de un sistema integrado de atención, de forma que se tenga en cuenta el curso completo del proceso. De esta forma, resulta fundamental que los nuevos modelos organizativos apuesten por el avance hacia la integración de los dispositivos asistenciales, promoviendo un uso eficiente de los recursos y una mayor satisfacción de las personas que sufren esta enfermedad.

En este sentido, se debe tener en cuenta las diferentes estrategias que se están desarrollando en el control del cáncer y cómo la profesión de enfermería adopta nuevos modelos de práctica profesional en los que desarrollar, lo más ampliamente posible, el conocimiento experto o especializado de los cuidados, para contribuir de forma significativa en los resultados clínicos<sup>1</sup>.

No cabe duda de que las nuevas líneas de gestión sanitaria determinan la necesidad de desarrollar nuevos instrumentos de eficacia y eficiencia en las prestaciones sanitarias, que permitan aumentar no solamente la calidad asistencial sino también las expectativas y el bienestar de los ciudadanos que con frecuencia se quejan de la fragmentación de estos servicios. En este contexto surgió en Estados Unidos en la década de los 60-70, el concepto de Gestión de Casos para dar respuesta desde las administraciones de cuidados de salud a estas demandas. En un primer momento la Gestión de Casos se aplicó en los centros de salud mental, posteriormente a aquellas personas con situaciones de salud de alto riesgo y alto coste, con el objetivo de mejorar la eficiencia y disminuir la variabilidad. Finalmente, después de varios estudios, esta metodología se reveló también muy resolutiva en los pacientes oncológicos o con patologías crónicas.

En nuestro país la primera comunidad en implantar este modelo fue Andalucía y aunque en muchos casos su rol no está claramente definido por las administraciones sanitarias, lo cierto es que esta figura del gestor de casos existe formal o informalmente en muchas de nuestras comunidades<sup>2-6</sup>.

Diferentes estudios justifican la necesidad de que exista un profesional de referencia para pacientes con un proceso oncológico que coordine los distintos servicios y realice el seguimiento, identificación de problemas, apoyo y asesoramiento, dando respuesta a sus necesidades.

### 1. Objetivos.

#### ► Generales:

- Ayudar a la paciente y a su familia a recorrer el sistema sanitario con eficiencia, mejorando la calidad asistencial de los cuidados y prestaciones con el objetivo de minimizar la fragmentación de la atención.
- Ofrecer un entorno centrado en la persona y no en la enfermedad.

#### ► Específicos:

- Valorar e identificar los problemas que pueda presentar la paciente y vehicular las posibles soluciones.
- Garantizar su máximo bienestar físico, emocional y psicológico, minimizando el sufrimiento de la paciente y de su familia.
- Actuar como vehículo agilizador de todo el proceso, tanto sanitario como social.
- Fomentar las vías de comunicación entre los diferentes miembros del equipo multidisciplinar<sup>7-8</sup>.

## 2. Intervenciones de la gestora de casos.

### ▶ Asistenciales<sup>9-11</sup>:

- Planifica y coordina la programación de todas las visitas y pruebas complementarias de la paciente, tanto en el diagnóstico como en el estudio de extensión de la enfermedad, así como la globalidad de los recursos asistenciales.
- Informa a la paciente de la correcta preparación a seguir en cada una de las pruebas complementarias.
- Informa al facultativo de las posibles interferencias o imprevistos que se puedan producir durante el proceso.
- Informa a la Dirección Médica y de Enfermería de las incidencias y puntos de mejora.
- Asiste y participa activamente en los comités planificando los pacientes a presentar, coordinando después la canalización de las decisiones acordadas.

### ▶ Organizativas:

#### • Identifica:

- Los indicadores de riesgo social que puedan interferir en el proceso.
- Los posibles problemas físicos y emocionales que puede presentar la paciente.
- Las posibles interferencias en los fluxogramas establecidos.

#### • Deriva:

- A la trabajadora social del hospital o de su centro de referencia aquellos casos en los que se ha detectado una posible intervención social.
- A la consulta de psicología a la paciente o familiar que soliciten apoyo psicológico en cualquier fase del proceso.

#### • Colabora:

- Con los diferentes miembros del equipo multidisciplinar y áreas de referencia para optimizar los recursos físicos, personales y materiales del sistema.

#### • Registra:

- Todos los datos relacionados con el proceso de la paciente.

#### • Agiliza:

- La realización de pruebas diagnósticas y la continuidad del proceso asistencial, favoreciendo la coordinación entre los profesionales de distintos niveles y sectores con el objetivo de potenciar una respuesta única y más eficiente en la atención integral de la paciente, dado el elevado consumo de recursos que se precisan y la complejidad de las medidas organizativas necesarias para su control. De esta forma, se logra disminuir temporalidades y se garantiza el nivel de calidad durante todo el proceso, pero sobre todo se consigue disminuir la morbilidad psicológica que toda persona experimenta en estas circunstancias y por tanto se mejora la calidad global del proceso asistencial<sup>12,13</sup>.

#### • Atiende los derechos de la paciente y de su familia.

- Empatiza con la paciente identificando sus posibles motivos de preocupación o angustia, clarificando todas las dudas que puedan surgir.
- Informa tanto a la paciente como a su familia de las diferentes fases del proceso en las que se encuentra.
- Evita desplazamientos innecesarios al hospital consiguiendo así que se afronte la situación de una forma más positiva y se adapten a ella.
- Ayuda a controlar las diferentes reacciones adversas que puedan aparecer disminuyendo los llamados acontecimientos estresantes<sup>14-17</sup>.

### 3. Investigación de enfermería en oncología.

La investigación clínica tiene como objetivo la generación de conocimientos y la solución de problemas para poder aplicarlos después a la práctica diaria, siendo la paciente el principal benefactor de los progresos científicos.

El Ensayo Clínico (EC) es la herramienta más utilizada en la investigación intrahospitalaria. Viene definido como **“proceso o evaluación experimental de una sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica aplicada en seres humanos, que pretende valorar su eficacia y seguridad, que está orientado a resolver dudas sobre diferentes aspectos de la enfermedad (prevención, diagnóstico, tratamiento y calidad de vida), y, que sus resultados son fundamentales para el desarrollo de nuevas formas de lucha contra el cáncer”**.

Los EC comprenden 4 fases:

▸ **Fase I:** Seguridad farmacocinética y farmacodinámica de seres humanos. Máxima dosis tolerable.

▸ **Fase II:** Eficacia en términos de remisiones parciales (RP) y remisiones completas (RC). Búsqueda de dosis óptima y establecer relación dosis-respuesta del fármaco. Incluye grupo control.

▸ **Fase III:** Demostrada la eficacia de un Fase II, se compara con el tratamiento estándar para objetivar la superioridad.

▸ **Fase IV:** Se realiza después de la comercialización, evaluando eficacia, nuevas formulaciones o vías de administración<sup>18</sup>.

Para realizar un EC se requiere la aprobación tanto del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del centro como la de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Con el fin de asegurar la calidad de la realización de los EC, las autoridades exigen el cumplimiento de las normas establecidas de Buena Práctica Clínica (BPC). Los preceptos de la BPC vienen recogidos en la Declaración de Helsinki y garantizan públicamente los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos, además de la credibilidad de los resultados obtenidos en un EC<sup>19</sup>.

### 4. Enfermería y ensayos clínicos.

La figura de enfermería en un EC surge por el auge de la investigación clínica, al ser real la necesidad de profesionales especializados en esta materia. Más allá de actividades relacionadas directamente con la administración del tratamiento, algunos miembros del personal de enfermería asumen habitualmente tareas de coordinación de los ensayos clínicos, entrevista inicial de los pacientes, colaboración en los procesos de consentimiento informado, gestión de casos (especialmente en los estudios iniciales y la selección de candidatos para el estudio), educación de las pacientes sobre efectos adversos y signos de alarma, atención telefónica urgente y recogida y documentación de la toxicidad del tratamiento, actuando así como personal de enfermería de investigación, que es el elemento central en muchas Unidades de Ensayos Clínicos.

El personal de enfermería no solo aporta al equipo investigador, la ejecución de ciertas habilidades técnicas, también aporta una labor de cuidador. La figura de enfermería en ensayos clínicos no está contemplada desde las instituciones académicas, colegiales y administrativas como un ámbito específico de actuación profesional<sup>20</sup>.

El trabajo de enfermería se podría dividir globalmente en dos grandes grupos:

① **Gestión y coordinación: Data Manager.**

② **Cuidados de enfermería: Nurse Research.**

### 1 Funciones de la/el Data Manager:

- Estar presente en la presentación del estudio y en todas las visitas de seguimiento y finalización.
- Asistir al Investigador Principal (IP) en la inclusión de pacientes en los diferentes EC (screening, randomizaciones, peticiones de pruebas, citas...).
- Facilitar las visitas de monitorización (preparar los historiales, cumplimentación de datos en los cuadernos de recogida de datos (CRD) y atender al monitor del ensayo en su visita).
- Mantener actualizada la Base de Datos (BD) sobre el número de ensayos y sus respectivos pacientes.
- Facilitar la comunicación entre el promotor, las normas de BPC y la legislación vigente.
- Conocer los diferentes EC así como los calendarios de pruebas y los procedimientos que requiere cada uno de ellos.
- Resolver las discrepancias (Querys).
- Cumplir con los cortes de bases de datos (análisis intermedios).
- Informar de los Acontecimientos Adversos Graves (SAE) al promotor antes de 24 horas.
- Asistir a las reuniones de investigadores.
- Custodiar las muestras biológicas (sangre, tejido, bloques de parafina...) y conocer las normas de envío de dichas muestras (IATA).

### 2 Funciones de la/el Nurse Research:

- Estar especializada/o en agentes citostáticos y/o biológicos.
- Conocer el protocolo del EC: Constantes vitales, extracciones sanguíneas, manipulación del fármaco (preparación, administración), efectos secundarios...
- Cuestionarios de Calidad de Vida (QoL).
- Ayudar en la educación sanitaria, reforzando las diferentes informaciones dadas a pacientes y familias.
- Como requisitos valorables para desempeñar estas funciones, son importantes:
- Capacidad de trabajo independiente y en equipo.
- Habilidad de organización y comunicación.
- Capacidad de resolver problemas<sup>21</sup>.
- El EC es una buena opción para la realización de tratamientos oncológicos. Es un trabajo complejo y delicado que genera una gran motivación personal y profesional, ya que se está participando en el cambio y mejora de expectativas de las pacientes con cáncer.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Es necesario desarrollar nuevos instrumentos de eficacia - eficiencia en las prestaciones sanitarias que permitan aumentar la calidad asistencial, expectativas y bienestar de los ciudadanos.
- Se precisan profesionales de referencia para pacientes con un proceso oncológico que coordinen los distintos servicios y realicen el seguimiento, identificación de problemas, apoyo y asesoramiento, dando respuesta a sus necesidades.
- Se debe fomentar la investigación clínica como generación de nuevos conocimientos y solución de problemas para la práctica diaria.
- El personal de enfermería aporta a la investigación habilidades técnicas y de cuidados.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Enfermera de Práctica Avanzada en Procesos Oncológicos Complejos. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud;2018. Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/.../epa oncologia.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/.../epa oncologia.pdf).
- [2] Gómez Sánchez MC. Intervención de la enfermera gestora de casos durante el ingreso hospitalario de pacientes con infección VIH. Rev.Esp. Salud Pública 2011;85(3). ISSN impresa1135-5727.
- [3] Manual de gestión de casos en Andalucía: Enfermeras gestoras de casos en el hospital. Junta de Andalucía, Servicio Andaluz de Salud. Revisado 2006. Disponible en: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0246.pdf>
- [4] Davies RJ, Ewings P, Welbourn R, et al. A prospective study to assess the implementation of a fast-track system to meet the two-week target for colorectal cancer in Somerset. Colorectal Dis 2002;4(1):28-30.
- [5] Andersen BL, Cacioppo JT. Delay in seeking a cancer diagnosis: delay stages and psychophysiological comparison processes. Br J Social Psychol 1995;34 (Pt1): 33-52.
- [6] Manual de la gestión de casos en Andalucía: Enfermeras gestoras de casos en el hospital. Junta de Andalucía, Servicio Andaluz de Salud. Revisado 2007. Disponible en: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0245.pdf>
- [7] Porta Serra M, Belloc Calmet J, Malats Riera N. Estudios españoles sobre la demora diagnóstica y terapéutica en el cáncer. Revisiones en Salud Pública 1989;1:197-226.
- [8] Fernández V, Moreno A, Perejón I, et al. Enfermeras hospitalarias de enlace (Gestoras de casos). Enferm Global. 2007;10:1-11
- [9] Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de Cuidados paliativos. 2013. Disponible en: <http://www.secpal.com/%5C%5CDocumentos%5CPaginas%5Cguiacp.pdf>
- [10] Teixidor M. "Rol de la enfermera en la definición y activación de las trayectorias clínicas y la gestión por casos". El ejercicio de la dirección desde la perspectiva del cuidar. Revista Todo Hospital,2006;231:591-605.
- [11] Prades J, Borràs JM. Roles en los equipos multidisciplinares. En: Atención multidisciplinaria en cáncer. Barcelona: Elsevier Masson. 2011
- [12] Ferro T. Gestión de casos en atención oncológica. En: Atención multidisciplinaria en cáncer. Barcelona: Elsevier Masson; 2010.
- [13] National Lymphedema Network. NLN Medical Advisory Committee. Position Statement of the National Lymphedema Network. REvisado 2012. Disponible en: <http://klosetraining.com/wp-content/uploads/2015/05/NLNpractices.pdf>
- [14] La enfermera gestora de casos en un modelo de cuidado integrado. Disponible en: [http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1737/28/00280030\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1737/28/00280030_LR.pdf)
- [15] Gacia-Abad MP. Enfermera gestora de casos: clave para la continuidad de cuidados. Reduca. 2010. Disponible en: <http://www.revistareduca.es/index.php/reduca-enfermeria/article/viewFile/217/239>
- [16] García Perez E. La gestión de casos en la Clasificación de Intervenciones de Enfermería. Ventajas de su inclusión en los Sistemas de Información de Enfermería. Metas de Enfermería 2009;12(4):50-7.
- [17] Durán I, Muñoz M, Dávila S, et al. Cuidar en casa: la enfermera gestora de casos de pacientes paliativos hematológicos en el domicilio. Biblioteca Lascasas, 2009; 5(2). Disponible en: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0410.php>
- [18] Jiménez M, Romero N, Cabrera FJ, et al. Investigar en hospitales asistenciales: ¿lujo o necesidad?. Cardiacore 2011;46(4):125-6.
- [19] Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. Disponible en: <http://www.cnrha.mscbs.gob.es/documentacion/bioetica/pdf/Helsinki.pdf>
- [20] Morales M. El papel de la enfermería en los ensayos clínicos de pacientes infectados por el VIH. Hospital 12 de Octubre Madrid. <https://studylib.es/doc/457649/el-papel-de-la-enfermeria-en-los-ensayos-clinico>
- [21] Spilsbury K, Petherick E, Cullum N, et al. The role and potential contribution of clinical research nurses to clinical trials. J Clin Nurs 2008;17(4):549-57.

## ► Capítulo 63

# Atención psicológica en cáncer de mama.

Eva Rodríguez Bruzos, Sandra García Lumbreras, Pilar Barreto Martín.

El diagnóstico de un cáncer de mama genera muchas emociones, desde incredulidad, ansiedad, miedo, tristeza, dificultades para dormir, etc<sup>1-3</sup>.

El proceso de adaptación de la mujer se verá influido por variables físicas y psicológicas como: El estadio de la enfermedad, el tratamiento oncológico, el apoyo sociofamiliar, la edad y/o el momento del ciclo vital, las estrategias de afrontamiento que utilice habitualmente y los antecedentes personales del estado del ánimo.

El estado emocional también varía en función de la fase de la enfermedad en la que se encuentre la paciente. En el momento de las pruebas es habitual sentir dudas y ansiedad; en el diagnóstico, impacto y miedo; durante el tratamiento, preocupación por los efectos secundarios; en la etapa libre de enfermedad, miedo a la recaída; si hubiera una recidiva, tristeza y desesperanza; y si la mujer llegara a la fase avanzada de la enfermedad, suele aparecer apatía y distanciamiento emocional.

El apoyo psicológico ayudará en el proceso de adaptación de estas emociones que son normales y no podemos considerarlas como un trastorno psiquiátrico. En realidad, solo una de cada tres mujeres cumple criterios de trastorno psicopatológico<sup>4-5</sup>.

### 1. Evaluación psicológica.

En la actualidad disponemos de instrumentos psicológicos específicos utilizados en oncología<sup>6,7</sup> para valorar el estado de ánimo, la calidad de vida y las estrategias de afrontamiento de la paciente, como son:

- Cuestionarios de calidad de vida como el Cuestionario de calidad de vida para cáncer de mama de la EORTC<sup>8</sup>.
- Escalas de valoración de las estrategias de afrontamiento como el Cuestionario de Ajuste Mental al cáncer (MAC)<sup>9-11</sup>.
- Cuestionarios de valoración del estado emocional como la Escala de evaluación de ansiedad y depresión en el hospital (HAD)<sup>12-13</sup>.

### 2. Intervención psicológica.

El objetivo principal de la intervención psicológica es disminuir el malestar emocional tras el diagnóstico de una enfermedad oncológica, tanto para asimilar el impacto de la noticia, como para abordar los efectos secundarios de los tratamientos, como el miedo a la recidiva tras finalizar los mismos. En definitiva, el apoyo pretende mejorar el proceso de adaptación y calidad de vida de la paciente.

Otros objetivos son disminuir la ansiedad, el miedo, la tristeza, la rabia, el estado de ánimo deprimido, el dolor, mejorar autoestima y mejorar la comunicación con el entorno<sup>14,15</sup>.

Generalmente se han utilizado tratamientos cognitivos y conductuales, incluyendo terapias como la relajación, visualización, reestructuración cognitiva, detención del pensamiento, planificación de actividades, terapia de solución de problemas, entrenamiento en estrategias de afrontamientos y meditación.

Existen diferentes modalidades de intervención psicológica que clasificamos en la **Tabla 63.1** véase pág. 477.

### 3. Tratamientos complementarios.

Cada vez más, se dispone de otras intervenciones no psicológicas, pero que también permiten conseguir el objetivo principal que es mejorar el estado emocional y la calidad de vida de la paciente oncológica. Por ejemplo, el ejercicio físico<sup>26,27</sup> y las terapias complementarias. Actualmente se investigan este tipo de terapias, dado que entre un 48 y 80% de las mujeres con cáncer de mama las utilizan<sup>28</sup>.

### 4. Supervivencia.

La mejora conseguida en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama ha permitido que se dé más importancia a las necesidades no atendidas. Por ello, cada vez se realizan más estudios en este sentido. La revisión de Fiszer et al.<sup>29</sup> muestra que las preocupaciones de las pacientes se engloban alrededor de las necesidades psicológicas e informativas, siendo la preocupación más destacada el miedo a la recidiva.

Además, en mujeres jóvenes (menos de 40-45 años) conlleva que tengan que convivir durante más tiempo con las secuelas físicas y emocionales derivadas de los tratamientos. Uno de los efectos que puede presentar la paciente es la menopausia precoz, con sofocos, sequedad vaginal, disminución de la densidad mineral ósea y con posible pérdida de fertilidad, que disminuye la calidad de vida de las mujeres.

### 5. Preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas jóvenes.

Aunque la edad es un factor de riesgo para el cáncer de mama, se ha detectado un aumento en la incidencia de esta enfermedad en España en mujeres menores de 45 años (18.6% del total de las mujeres diagnosticadas entre 1998 y 2001)<sup>30</sup>.

Además, España es el país europeo donde más se retrasa la edad del primer embarazo<sup>31-34</sup>. Por todo ello es importante tener en consideración la preservación de la fertilidad. No obstante, los estudios todavía demuestran que los clínicos no dan toda la información necesaria respecto a la preservación de la fertilidad en este tipo de paciente. En una revisión realizada en el 2016, que incluye 23 estudios relevantes, los autores observaron que, aunque muchos médicos están informados del riesgo en la fertilidad para sus pacientes, todavía siguen sin hacer la derivación adecuada<sup>35</sup>. Otro estudio demuestra que, a pesar de las recomendaciones internacionales para informar a los pacientes sobre la preservación de la fertilidad, éstas siguen reportando necesidades de información insatisfechas. Por lo tanto, las ayudas para la toma de decisiones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer pueden servir como complementos efectivos de las prácticas actuales de asesoramiento sobre fertilidad al aumentar la satisfacción de la información<sup>36</sup>.

A nivel psicológico, consideramos que puede ser importante el soporte que se de en este sentido, tanto para la ayuda en la toma de las decisiones, como para posteriormente, acompañar en el proceso elegido.

▸ Intervenciones educativas-informativas (counselling) <sup>16-18</sup> .	Mejorar la información y participación de la paciente en la toma de decisiones y facilitar la aceptación del diagnóstico.
▸ Intervenciones psicoterapéuticas individuales (conductuales, cognitivas, dinámicas, meditación) <sup>19-21</sup> .	Facilitar la adaptación emocional y la expresión o difusión de los aspectos personales y vivenciales.
▸ Intervenciones psicoterapéuticas en pareja <sup>22,23</sup> .	Facilitar pautas de comunicación.
▸ Intervenciones en grupo <sup>24,25</sup> .	Facilitar la comunicación y el aprendizaje vicario de estrategias, el apoyo social y facilitar la adaptación a la vida cotidiana.

Tabla 63.1. Modalidades de intervención psicológica.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Se ha demostrado la eficacia de los servicios de atención psicológica en las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.
- Se aconseja ajustarse a las nuevas realidades a nivel de conocer las terapias complementarias a la psicología.
- Es conveniente acompañar a las mujeres que ya se han curado de la enfermedad, pero que han de adaptarse a su vida manteniendo tratamientos durante años que les pueden generar limitaciones físicas y psicológicas.
- Es necesario asesorar y apoyar en su decisión a las mujeres jóvenes que se planteen realizar preservación de la fertilidad.

## 📖 Bibliografía:

- [1] Cimprich B. Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nurs*.1999;22(3):185-94.
- [2] Compas BE, 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. *J Psychosoc Oncol*. 2002;20(1):37-59.
- [4] Mehnert A, Lehmann C, Graefen M, et al. Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(6):736-45.
- [5] Ruíz M<sup>a</sup>A, Garde S, Asuncion N, et al. Intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Anales Sis San Navarra*. 1998;21(3):119-24.
- [6] Badia X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. 3a. edición. Barcelona. Edimac; 2002.
- [7] Gutiérrez T, Raich RM, Sánchez D, et al. Instrumentos de evaluación en Psicología de la Salud. Madrid. Alianza Editorial; 2003. ISBN:978-84-206-8813-8.
- [8] Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment: Guidelines for developing questionnaire modules. *Qual Life Res*. 1993;2(4):287-95.
- [9] Watson M, Greer S, Young J, et al. Development of a questionnaire measure of adjustment to cancer: the MAC Scale. *Psychol Med*. 1988;18(1):203-9.
- [10] Ferrero J, Barreto M, Toledo M. Mental adjustment to cancer and quality of life in breast cancer patients: an exploratory study. *Psycho-Oncology*. 1994;3(3):223-32.
- [11] Ferrero J, Toledo M, Barreto M. Evaluación cognitiva afrontamiento como predictores del bienestar futuro de las pacientes con cáncer de mama. *Rev Lat Psic*. 1995;27(1):87-102.
- [12] Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
- [13] Terol MC, López-Roig S, Rodríguez-Marín J, et al. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Estrés (HAD) en población española. *Ansiedad y Estrés*. 2007;13:163-76.
- [14] Cassileth, BR. The aim of psychotherapeutic intervention in cancer patients. *Support Care Cancer*. 1995;3(4):267-9.
- [15] Weis, J. Support groups for cancer patients. *Support Care Cancer*. 2003;11(12):763-8.
- [16] Matsuda A, Yamaoka K, Tango T, et al. Effectiveness of psychoeducational support on quality of life in early-stage breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Qual Life Res*. 2014;23(1):21-30.
- [17] Jones JM, Cheng T, Jackman M, et al. Getting back on track: evaluation of a brief group psychoeducation intervention for women completing primary treatment for breast cancer. *Psychooncology*. 2013;22(1):117-24.
- [18] Schou Bredal I, Kåresen R, Smeby NA, et al. Effects of a psychoeducational versus a support group intervention in patients with early-stage breast cancer: results of a randomized controlled trial. *Cancer Nurs*. 2014;37(3):198-207.
- [19] Beutel ME, Weißflog G, Leuteritz K, et al. Efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) with depressed breast cancer patients: results of a randomized controlled multicenter trial. *Ann Oncol*. 2014;25(2):378-84.
- [20] Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Nanda JP, et al. Long-term effect of the self-management comprehensive coping strategy program on quality of life in patients with breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Psychooncology*. 2013;22(3):530-9.
- [21] Johannsen M, Farver I, Beck N, et al. The efficacy of psychosocial intervention for pain in breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(3):675-90.
- [22] Brandão T, Schulz MS, Matos PM. Psychological intervention with couples coping with breast cancer: a systematic review. *Psychol Health*. 2014;29(5):491-516.
- [23] Decker CL, Pais S, Miller KD, et al. A brief intervention to minimize psychosexual morbidity in dyads coping with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(2):176-85.
- [24] Rodríguez E, Font A. Eficacia de la terapia de grupo en cáncer de mama: evolución de las emociones desadaptativas. *Psicooncología*. 2013;10(2-3):275-87.
- [25] Thompson J, Coleman R, Colwell B, et al. Preparing breast cancer patients for survivorship (PREP) - a pilot study of a patient-centred supportive group visit intervention. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18(1):10-6.
- [26] Luoma ML, Håkämies-Blomqvist L, Blomqvist C, et al. Experiences of breast cancer survivors participating in a tailored exercise intervention – a qualitative study. *Anticancer Res*. 2014;34(3):1193-9.
- [27] Pinto BM, Dunsiger S, Waldemore M. Physical activity and psychosocial benefits among breast cancer patients. *Psychooncology*. 2013;22(10):2193-9.
- [28] Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, et al. Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;50: 346-58.
- [29] Fiszler C, Dolbeault S, Sultan S, et al. Prevalence, intensity, and predictors of the supportive care needs of women diagnosed with breast cancer: a systematic review. *Psychooncology*, 2014;23(4):361-74.
- [30] Pollán 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.
- [31] Henry C, Ferlay J, Boniol M, et al. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with caucasian majority populations. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1187-94.
- [32] Levi F, Te VC, Maspoli M, et al. Trends in breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1013-4.
- [33] Arroyo A. Fecundidad. En: Arroyo A. Tendencias sociodemográficas durante el siglo XX en España. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2003. p.121-62.
- [34] Soerjomataram I, Pukkala E, Brenner H, et al. On the avoidability of breast cancer in industrialized societies: older mean age at first birth as an indicator of excess breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):297-302.
- [35] Logan S, Perz J, Ussher J, et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psychooncology*. 2018;27(3):748-56.
- [36] Wang Y, Anazodo A, Logan S. Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients. *Psychooncology*. 2019;28(3):459-467.



## ► Capítulo 64

# Autoimagen y calidad de vida durante y después del tratamiento.

Inmaculada Campos Sanz, Judith Mata Monforte,  
Ana Vilamanyà Alegret.

Los posibles cambios que se pueden dar en el aspecto físico durante el tratamiento oncológico en general no son graves clínicamente, pero sí lo son para uno mismo. Cuando la persona se ve bien y está segura con su aspecto, gana en autoestima y seguridad, se siente más fuerte para vivir el día a día, y lo mismo ocurre durante la enfermedad.

### **A Mejoras en la adherencia al tratamiento.**

En 1998, la organización Look Good Feel Better® en Estados Unidos -creada por la fundación del Personal Care Products Council en colaboración con la American Cancer Society y la National Cosmetology Association de Estados Unidos- 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 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 oncológicas.

### **B 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 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<sup>1</sup>. 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 (postratamiento -3 meses postcirugía-, seguimiento -9 meses postcirugía 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 postratamiento, 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 postratamiento 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 cirugía conservadora -cuya frecuencia se ha incrementado en los últimos años- con respecto a 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 se detallan a continuación son orientativos y cambian según cada persona. Es importante que siempre se consulte al oncólogo sobre cualquiera de estos efectos.

► **Piel:** Sequedad, sequedad extrema o xerosis, eritema, hiperpigmentación, erupciones cutáneas, edema, fotosensibilidad y cicatrices quirúrgicas.

► **Alteraciones en el pelo:** Caída del cabello o alopecia (tanto en la cabeza como en cejas, pestañas y el resto de la superficie corporal).

► **Cambios en las uñas:** Están algo más frágiles, se rompen con mayor facilidad. Pueden aparecer estrías horizontales y/o verticales. Incluso puede aparecer un engrosamiento de la lámina ungueal.

► **Sistema circulatorio:** Edemas, entumecimiento, sensación de hormigueo causada por una circulación sanguínea alterada, especialmente en extremidades, tanto superiores como inferiores.

### D 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 y el propanediol, ambos de origen natural y componentes del factor de hidratación natural de la piel, como determinados ácidos (láctico, cítrico), aminoácidos y sales minerales.

#### ► Emolientes:

Los emolientes forman una película sobre la piel que previene la pérdida de agua transepidérmica (TEWL, Transepidermal Water Loss) y ayuda, 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.

#### ► Antioxidantes:

Para proteger la piel del daño ocasionado por los radicales libres, se recomienda usar antioxidantes de origen natural, como los que podemos encontrar en los extractos de té verde y pepita de uva.

#### ► Vitaminas:

Las deficiencias locales de vitaminas pueden compensarse con la aplicación tópica de cantidades suficientes para proporcionar elevadas concentraciones a nivel local. Las vitaminas que más se utilizan en cosmética son: Vitamina E, F, C y la provitamina B5 o pantenol.

#### ► 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.

#### ► Vasoconstrictores/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 en 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 anexos. 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 la cirugía.

▶ **Filtros solares:**

Tanto los queratinocitos como los melanocitos se ven afectados por la quimioterapia y la radioterapia. 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 ultravioleta, son especialmente importantes en estos casos (dióxido de titanio, óxido de zinc).

La **Tabla 64.1** véase pág. 482 es un resumen detallado de 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.

Ⓔ **Pautas de autocuidado.**

La piel es el órgano más extenso que tenemos y nos protege frente a las agresiones externas. En ocasiones, los tratamientos oncológicos pueden afectar a la piel y al aspecto físico en general, produciendo alteraciones cutáneas que en la mayoría de los casos serán transitorias: sequedad, irritación, sensación de picor, erupciones o manchas.

Estas alteraciones o efectos secundarios pueden ser minimizados con algunas pautas de autocuidado<sup>1</sup>. Pueden aplicarse ciertos cuidados a la piel antes, durante y después de los tratamientos, que contribuyen a mantenerla lo más sana posible.

Ⓕ **Higiene e hidratación.**

El primer paso para disminuir los efectos secundarios que los tratamientos médicos pueden producir en la piel es mantener unos buenos hábitos de higiene y de hidratación.

Ⓖ **Rostro, cuello, escote y cuero cabelludo.**

Respecto a la higiene facial, es muy importante limpiar y desmaquillar el rostro cada día, mañana y noche. Aunque no se lleve maquillaje, debe limpiarse para eliminar los restos de polución y de transpiración de la propia piel.

Los limpiadores y tónicos libres de alcohol, a base de extractos botánicos naturales de manzanilla, flor de saúco y té verde, mantienen el equilibrio del pH natural cutáneo, y aportan un efecto calmante y descongestivo.

El producto hidratante y nutritivo que se elija debe aplicarse dos veces al día (mañana y noche), después de la limpieza, en cantidad suficiente. Es importante prestar especial atención a las zonas con mayor tendencia a la sequedad y la irritación, como el contorno de ojos, las aletas de la nariz y la comisura de los labios.

En cuanto al cuero cabelludo, también es necesario limpiarlo con productos delicados e hidratarlo como mínimo una vez al día. Los gorros de algodón ayudarán a proteger la piel de los roces, el frío y el calor.

► Alteración cutánea	► Síntomas	► Activos cosméticos recomendados	► Consejo estético profesional
XEROSIS	Descamación moderada o severa de la piel, asperezas, sensación de tirantez, picor.	<b>Hidratantes:</b> agentes humectantes (glicerina, arginina, ác. láctico, Fermentus glaciarium). <b>Emolientes:</b> manteca mango/karité, aceite de amaranto/aguacate, vitamina F. <b>Regeneradores:</b> alantoína, rosa mosqueta.	Limpiadores suaves e hipoalergénicos. Productos hipoalergénicos hidratantes, emolientes y altamente regeneradores. No frotar enérgicamente. Secar minuciosamente después del baño (nunca prolongado).
HIPERPIGMENTACIÓN	Reacción de citotoxicidad en áreas expuestas a la radiación solar. También es común el oscurecimiento de lengua, encías y uniones interdigitales.	<b>Antiinflamatorios:</b> Pikea robusta, Aloe vera. <b>Vasoconstrictores:</b> Arnica montana. <b>Antioxidantes:</b> pepita uva, vitaminas C y E. <b>Protectores células inmunes:</b> beta-glucanos. <b>Filtros solares:</b> 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.	<b>Vasoconstrictores:</b> Arnica montana. <b>Antiinflamatorios:</b> Pikea robusta, Aloe vera. <b>Emolientes:</b> manteca mango/karité; aceite de amaranto/aguacate, vitamina F. <b>Regeneradores:</b> 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 sanguíneos e inflamación local.	<b>Vasoconstrictores:</b> Arnica montana. <b>Antiinflamatorios:</b> Pikea robusta, Aloe vera. <b>Emolientes:</b> manteca mango/karité, aceite de amaranto/aguacate, vitamina F. <b>Regeneradores:</b> 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 palmoplantar, etc.	<b>Vasoconstrictores:</b> Arnica montana. <b>Antiinflamatorios:</b> Pikea robusta, Aloe vera. <b>Antisépticos:</b> extracto de própolis. <b>Hidratantes:</b> agentes humectantes (glicerina, arginina, ác. láctico, Fermentus glaciarium). <b>Emolientes:</b> 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.
FOTOSENSIBILIDAD	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.	<b>Filtros solares:</b> óxido zinc, dióxido titanio. <b>Antiinflamatorios:</b> Pikea robusta, Aloe vera. <b>Protectores células inmunes:</b> beta-glucanos. <b>Antioxidantes:</b> pepita uva, vitaminas C y E. <b>Emolientes:</b> 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 fotoprotección de amplio espectro.
SECUELAS RADIOTERAPIA	Eritema/quemadura severa en zonas previamente irradiadas como consecuencia de la posterior administración de quimioterapia.	<b>Regeneradores:</b> alantoína, rosa mosqueta. <b>Antiinflamatorios:</b> Pikea robusta, Aloe vera. <b>Vasoconstrictores:</b> Arnica montana. <b>Antioxidantes:</b> 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.	<b>Vasoconstrictores:</b> Arnica montana. <b>Antisépticos:</b> extracto de própolis. <b>Antiinflamatorios:</b> Pikea robusta, Aloe vera. <b>Regeneradores:</b> 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.	<b>Hidratantes:</b> agentes humectantes (glicerina, arginina, ác. láctico, Fermentus glaciarium). <b>Emolientes:</b> manteca mango/karité, aceite de amaranto/aguacate, vitamina F. <b>Filtros solares:</b> 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 64.1. Alteraciones cutáneas, síntomas y recomendaciones<sup>3</sup>.

**H Cuerpo.**

Para la limpieza corporal, se recomiendan duchas no muy prolongadas con agua templada y jabones de pH neutro<sup>2</sup>.

Tras la limpieza de la piel, el siguiente paso es la hidratación. También debe ser diaria (mañana y noche), con sérums, cremas y lociones ricas en manteca de karité y mango. Los aceites de rosa mosqueta y ave-llana, así como el aloe vera y los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), como el aceite de aguacate y las vitaminas E+F, entre otros, poseen un alto poder reparador que ayuda a restaurar el nivel de hidratación cutánea.

Es muy importante hidratar específicamente manos y pies dos veces al día, con cremas ricas en ingredientes que aporten gran suavidad, como la alantoína, el aloe vera, la urea y los aminoácidos de seda. Al aceite de rosa mosqueta, conocido por su gran poder regenerador y nutritivo, se le suman otros aceites compatibles con la piel como el de girasol o de zanahoria.

Los guantes y calcetines de algodón blanco también pueden contribuir a evitar roces durante las actividades diarias (conducir, girar páginas de un libro...).

**I Una buena protección solar.**

Se debe usar una buena protección solar. Algunos de los fármacos que contiene la quimioterapia pueden ser fotosensibles, es decir pueden provocar alguna reacción cutánea al entrar en contacto con el sol. Por ello es necesario protegerse seriamente frente a la radiación solar. Las lociones hipoalergénicas (de alta tolerancia) con filtros solares ayudarán a proteger y reparar la piel de todo el cuerpo; lo más aconsejable es escoger un factor de protección extremo (SPF 50). Las texturas ligeras y de rápida absorción darán un fantástica sensación de comodidad a la piel, manteniéndola perfectamente hidratada.

Recomendamos utilizar una gama de fotoprotectores cuya combinación de filtros garantice la máxima protección frente los efectos nocivos del sol, y que cuiden y traten intensamente la piel.

Algunas precauciones:

- Evita la exposición solar en las horas durante las que los rayos del sol caen en vertical y, por lo tanto, queman más (de las 12 a las 16 h).
- Aplica la protección solar media hora antes de la exposición al sol para dar tiempo a que se absorba y sea efectiva.
- Extrema tus cuidados y protección en cicatrices o zonas que hayan podido ser irradiadas.
- Usa pañuelos o sombreros como complementos a la protección solar.

**J Sequedad en labios y boca.**

En caso de sentir gran sequedad en boca y labios, se debe aumentar el consumo de líquidos. Es importante utilizar cremas ricas en aceite de rosa mosqueta, mantecas de mango y karité o aceite de zanahoria (rico en vitaminas A+B+C+D+E y en minerales).

Los caramelos cítricos sin azúcar también pueden ayudar.

**K La depilación.**

La opción más recomendada es la maquinilla eléctrica, ya que es el tipo de depilación que ofrece menor riesgo de irritación y cortes. Otras opciones como la cera caliente o las cremas depilatorias (que llevan productos químicos) pueden irritar la piel.

**L 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. La dieta 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.

Una dieta equilibrada 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 emocional. 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.

### **M** Organizaciones de apoyo.

El 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.

#### **i** Webs de apoyo a consultar:

[www.lookgoodfeelbetter.org](http://www.lookgoodfeelbetter.org)

Look good feel better. Helping women with cancer. The personal care products council foundation (EEUU).

[www.oncosaludable.es](http://www.oncosaludable.es)

Sociedad Española de Oncología Médica.

[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)

Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos de la Salud de EEUU.

### **📌** Take-Home messages: Ideas a retener.

- Los tratamientos oncológicos pueden generar cambios en la piel, que en la mayoría de los casos serán transitorios: Sequedad, xerosis, eritema, hiperpigmentación, erupciones cutáneas, edema, foto sensibilidad y cicatrices.
- Estos tratamientos médicos también pueden provocar otras alteraciones físicas como: Alteraciones en el pelo, cambios en las uñas y alteraciones en el sistema circulatorio.
- Entre los principios activos más indicados en cosmética oncológica, destacan los ingredientes: Hidratantes, emolientes, antioxidantes, las vitaminas, los protectores biológicos, los activos calmantes, antiinflamatorios, refrescantes, vasoconstrictores, antisépticos, cicatrizantes, regeneradores y los filtros solares.
- Un denominador común para todas las pieles sometidas a tratamientos oncológicos es la de mantener una buena higiene facial y corporal, además de una constante hidratación y protección solar.

### **📖** Bibliografía:

- [1] 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.
- [2] Fundación Ricardo Fisas. Natura Bissé. Cuidado de la piel durante el tratamiento oncológico. Edición propia. Barcelona; 2013. Disponible en: <https://15f8034cdf6595cbfa1-1dd67c28d3aade9d3442ee99310d18bd.ssl.cf3.rackcdn.com>
- [3] Fundación Ricardo Fisas. Natura Bissé. Guía de Estética Oncológica. Edición propia. Barcelona; 2019. Disponible en: <https://www.fundacionricardofisas.org/que-hacemos/estetica-oncologica/>

## ► Capítulo 65

# Linfedema braquial relacionado con el cáncer de mama.

Gemma Pons Playà, Miquel Prats de Puig, Jaume Masià Ayala.

La primera descripción, por parte de Willam Halsted en 1921, define el linfedema secundario de extremidad superior como una complicación de la mastectomía radical y lo relaciona con el vaciamiento ganglionar, denominándolo “**elefantiasis quirúrgica del brazo**”. Posteriormente también se asoció a la radioterapia. No obstante, es importante reseñar que el linfedema braquial secundario al tratamiento del cáncer de mama (LEB) no aparece en todas las pacientes que son sometidas a cirugía axilar y/o a radioterapia axilar. El LEB tras tratamiento de cáncer de mama es el linfedema secundario más frecuente en el mundo desarrollado.

La frecuencia real de esta complicación es difícil de cuantificar, debido a que su registro y medición 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%<sup>2</sup>. La circunferencia braquial, medida en al menos tres puntos, es una de las medidas objetivas más frecuentemente utilizadas. En la mayoría de los estudios existen importantes limitaciones metodológicas, como la ausencia de valores pre-tratamiento y no tener en cuenta las diferencias de volumen entre brazo dominante y no dominante (que son fisiológicas y variables, modificándose también con los cambios de peso y de masa muscular). En la **Tabla 65.1** se recogen las dos clasificaciones clínicas más utilizadas. Existen métodos más sofisticados como la volumetría por desplazamiento de agua, la impedanciometría o la perimetría, pero hasta el momento no se ha aceptado ampliamente 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, sólo en un subgrupo de las pacientes tratadas con cirugía y/o radioterapia axilar. La disminución de calidad de vida, con 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 sólo a aceptar, sino a solicitar una solución tan extrema como la amputación del brazo.

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 y la radioterapia aumentan el riesgo de su aparición, sin causarlo de manera directa. El linfedema afecta únicamente al compartimento supra-fascial, es decir el tejido situado entre la piel y la aponeurosis superficial de la musculatura del brazo. El compartimento subfascial o profundo no se afecta directamente por el vaciamiento axilar. Además, como consecuencia de la linfadenectomía en el brazo afecto se establece 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 aparezca de manera inmediata al tratamiento<sup>3</sup>.

### 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% (<3 cm)
- > Moderado 20-40% (3-5 cm)
- > Severo > 40% (>5 cm)

Tabla 65.1. Clasificación del linfedema.

La **anatomía** del sistema linfático es extraordinariamente variable y era poco conocida hasta los recientes trabajos de Suami<sup>4-6</sup> y otros anatomistas, que revisan unos conceptos anatómicos ya 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<sup>7,8</sup>. Este último vaso debe tenerse en cuenta para hacer una disección cuidadosa y roma de la vena axilar y las tres vías en general para planificar la radioterapia.

Los **factores que rompen el delicado equilibrio de drenaje linfático** en que queda el miembro superior tras el tratamiento del cáncer de mama 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%).<sup>9</sup> 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%. Probablemente sea más importante la técnica quirúrgica (evitar lesiones del vaso linfático paralelo a la vena, disecciones cuidadosas) y factores intrínsecos de cada paciente que el número de ganglios extirpados. La radioterapia hipofraccionada sobre el cuadrante súpero externo, intencionada sobre la región axilar (más si hay un vaciamiento previo) y sin protección de las vías extranodales se ha reportado también como factor de riesgo.

Se ha constatado una reducción constante de la incidencia de LEB en las últimas décadas, coincidente con la adopción de cirugías menos agresivas y mejores técnicas quirúrgicas, esto es especialmente notable desde la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela<sup>9</sup>. Un drenaje superior a 900 cc y/o la necesidad de puncionar el seroma antes de 24 horas tras retirar el drenaje se mostraron también como factores relacionados con mayor riesgo de desarrollar linfedema<sup>10</sup>.

▸ **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, y finalmente la falta de actividad física de la extremidad han demostrado ser factores de aumento de riesgo con significación estadística<sup>3</sup>.

▸ **Otros factores postulados son:** Intervención sobre el brazo dominante, el estadio tumoral avanzado, edad, recibir o haber recibido 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. La toma de presión y la venopunción, 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 volumen 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 (indemne) con el sistema superficial, que es el afectado por el linfedema. En la literatura reciente ha quedado ampliamente demostrado que 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 tras el tratamiento 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 debido a variaciones anatómicas o genéticas que puedan aumentar la predisposición a padecer LEB<sup>11</sup>. 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 hipertrofia grasa y fibrosis intersticial lo cronifican y hacen irreversible<sup>12</sup>. Los episodios de linfangitis aumentan la fibrosis, que a su vez favorece la estasis e infección, con lo que se retro-alimenta 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.

## 1. Prevención.

En primer lugar insistir una vez más en ése Manual del extraordinario valor de discutir cada caso en el Comité Multidisciplinar para garantizar una selección adecuada del tratamiento en cada paciente, reservando los procedimientos más agresivos únicamente para los casos en que exista un claro beneficio: ésta sería la acción preventiva más importante. Hoy en día hay cada vez más pacientes que pese a tener enfermedad axilar pueden no necesitar un vaciamiento axilar quirúrgico. Pese a ello, y a los muchos avances en el diagnóstico y tratamiento, siguen existiendo hoy en día algunas 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 axilar 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<sup>4-8</sup>. 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<sup>13-15</sup>. 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 es una de las acciones que más 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, en algunos estudios se ha demostrado reducción de linfedema en las pacientes físicamente activas. Hay que evitar la ganancia de peso. También insistir en que consulten precozmente. En cuanto a otras recomendaciones comúnmente empleadas, no hay a fecha de hoy suficiente evidencia para sostenerlas, por lo que se deben evitar para no causar más dificultades a las pacientes.

El linfedema percibido es mayor que el medible en las pacientes más informadas y jóvenes, mientras que es inferior al linfedema objetivo en pacientes de más edad y a las que no se ha informado de esta posibilidad<sup>16</sup>. 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 con elefantiasis fue sometida a mastectomía radical y radioterapia y lleva más de cinco años con linfedema.

## 2. Tratamiento.

Actualmente todavía no existe un tratamiento curativo para el linfedema, pero un diagnóstico adecuado y un tratamiento precoz permiten un manejo satisfactorio de esta entidad.

Ante la sospecha de linfedema, el primer tratamiento indicado es la fisioterapia conocida como Terapia Descongestiva Compleja<sup>17,18</sup>. 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 (ver capítulo de fisioterapia del linfedema).

Las limitaciones del tratamiento convencional han llevado al desarrollo de varios procedimientos quirúrgicos, los cuales incluyen el grupo de tratamientos excisionales o reductores de volumen, que disminuyen el tejido fibrótico y graso en estadios tardíos de la enfermedad y el grupo de técnicas reconstructivas que tienen el objetivo de mejorar y restaurar la funcionalidad del sistema linfático dañado. 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 existen consensos ni protocolos definitivos 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.

### 2.1. Cirugía reductora.

Técnica quirúrgica indicada como opción paliativa en casos de linfedema severo. Se basa en el concepto de que en el linfedema se produce una alteración del metabolismo de la grasa que comporta una hipertrofia del tejido subcutáneo, el cual se asocia a un aumento del líquido intersticial, fibrosis y atrofia muscular. El primer caso descrito fue en 1912 por Charles<sup>19</sup>, quien llevó a cabo una cirugía de escisión muy agresiva, en la que resecoó 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 como 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 desaconsejadas.

Más recientemente, Brorson y Svenson<sup>20,21</sup> han introducido la técnica de liposucción para tratamiento quirúrgico del linfedema. Esta técnica tiene el objetivo de extraer la grasa subcutánea (no la linfa, por tanto es imprescindible que la extremidad esté completamente vacía de linfa antes de la cirugía) para reducir el volumen total de la extremidad. Se basa en la aspiración, bajo isquemia temporal, de la grasa subcutánea mediante una cánula metálica que se conecta a un sistema de succión en vacío. La liposucción es efectiva en la reducción del volumen del tejido adiposo hipertrófico, y también se ha demostrado que mejora el índice de transporte del sistema linfático, al reducir el volumen de dicha extremidad permitiendo que los vasos linfáticos profundos sean capaces de drenar de forma más óptima. El post-operatorio debe seguirse de forma estricta durante el primer año mediante el uso diario de manguito de compresión, el cual debe cambiarse cada 2-3 meses. La liposucción está indicada en estadios crónicos y avanzados de linfedema y como complemento en casos de pacientes ya sometidos a cirugía reconstructiva pero que presentan hipertrofia grasa.

### 2.2. Cirugía reconstructiva.

#### A 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<sup>22,23</sup> han llevado a cabo la técnica de derivaciones linfático-linfáticas, basadas en la obtención de vasos linfáticos sanos de la región medial del muslo y su utilización como 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.



**Figura 65.1.**  
Imagen pre-operatoria de paciente de 72 años de edad afectada de linfedema grado III secundario a cáncer de mama.



**Figura 65.2.**  
Imagen post-operatoria 1 año después de cirugía de anastomosis linfático-venosas.

La permeabilidad de las anastomosis ha sido demostrada por los autores mediante linfoscintigrafía 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<sup>25,26</sup> 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 microquirúrgica de anastomosis vascular, sino que consiste en abocar y suturar mediante suturas de 6-0 un grupo de vasos linfáticos y tejido linfático al extremo distal de una vena.

Mediante técnicas de microcirugía, ya en 1960<sup>27</sup> 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 Koshima<sup>28-31</sup>, permite trabajar con estructuras vasculares de 0.3 a 0.8 mm

(vasos linfáticos y vénulas subdérmicas) y crear finas conexiones entre ellas, conocidas como anastomosis linfático-venulares (ALV). **Fig. 65.1** y **Fig. 65.2**

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 anastomosarán 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 obtenidos mediante esta técnica para el tratamiento del linfedema son satisfactorios, sobretudo en los casos de linfedema con diagnóstico precoz donde se localizan vasos linfáticos todavía funcionantes.

En casos de linfedema grado I o subclínico, incluso se ha llegado a conseguir una restauración completa de la extremidad.

#### **B** Transferencia Tisular.

Se han utilizado varios tejidos ricos en vasos linfáticos, como el omento, colgajos locales y colgajos músculo-cutáneos, 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, como el del colgajo epiploico, no está exento de morbilidad.

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<sup>32</sup> 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<sup>33</sup> han empleado una técnica similar, pero el colgajo ha sido transferido a la región de la muñeca.

El concepto de esta técnica se basa en la hipótesis de la linfangiogénesis que se origina entre el tejido microvascular rico en ganglios linfáticos y la región receptora afecta de linfedema. Mediante esta neo-linfangiogénesis 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.

#### ▼ Nuestra estrategia en el tratamiento quirúrgico del linfedema.

Ante un paciente afecto de linfedema, el punto clave es analizar el estado funcional y morfológico del sistema linfático de la extremidad afecta para poder enfocar la estrategia terapéutica adecuada.

Para ello pre-operatoriamente y siempre tras una evaluación clínica detallada, se lleva a cabo un estudio mediante técnicas de diagnóstico de imagen que nos permitirán conocer el estado funcional del sistema linfático. Nuestro protocolo de actuación incluye las siguientes pruebas de diagnóstico de imagen:

#### ● **C Linfografía con verde de Indocianina:**

Es la prueba diagnóstica esencial para conocer la funcionalidad del sistema linfático y según su resultado se planificarán más pruebas diagnósticas. Se basa en la inyección subcutánea en el espacio interdígital de ambas extremidades de 0.1-0.2 ml de Verde de Indocianina (ICG). Este colorante es capturado y transportado por vasos linfáticos funcionantes, los cuales se visualizan en tiempo real como canales fluorescentes en un monitor al utilizar una cámara de infrarrojos. Aporta información acerca del número de canales linfáticos funcionantes, su localización y capacidad de transporte. Esta información es básica para llevar a cabo técnicas reconstructivas mediante anastomosis linfático-venosas, ya que nos permitirá diseñar el mapa del sistema linfático de la paciente y planificar los puntos exactos donde llevaremos a cabo las ALV. En caso que tras la inyección de ICG no se observen canales linfáticos funcionantes se considera que la paciente no es candidata a técnica reconstructiva.

#### ● **D Linfoscintigrafía:**

Prueba de imagen utilizada de forma clásica para el estudio del sistema linfático. Aporta información global de la funcionalidad del sistema linfático y permite evaluación post-operatoria. Sin embargo carece de información morfológica detallada del sistema linfático, irradia y es técnico-dependiente, motivo por el cual actualmente está siendo sustituida por ICG-linfografía.

#### ● **E Linfo-Resonancia Magnética:**

Permite reconstrucciones 3D de toda la extremidad y muestra tanto el sistema linfático superficial como el profundo. Permite visualizar el sistema linfático cuando ICG-linfografía es negativa. La información obtenida permite una evaluación detallada del sistema linfático (localización, calibre, profundidad, morfología) y ayuda a seleccionar los vasos linfáticos más adecuados para llevar a cabo anastomosis linfático-venosas, detectar malformaciones y llevar a cabo una evaluación global del sistema linfático<sup>34</sup>.

#### ● **F CT angiografía:**

Esta prueba se realiza cuando se planifica la cirugía de autotransplante de ganglios linfáticos. Permite evaluar la zona donante de los vasos epigástricos inferiores superficiales y minimizar la morbilidad de la zona donante. Ayuda a seleccionar el número y localizar los ganglios linfáticos que serán incluidos en nuestro colgajo así como el pedículo vascular que los nutrirá.

En el manejo quirúrgico del linfedema es crucial individualizar el tratamiento para cada paciente, independientemente del estadio clínico del linfedema y su evolución en el tiempo. Un completo estudio pre-operatorio permitirá determinar cual es la opción terapéutica más efectiva en función de los hallazgos. Los resultados obtenidos por ICG-linfografía, linfoscintigrafía y MR-linfografía nos permitirán tomar la decisión apropiada.

Actualmente nuestro algoritmo de acción terapéutica es conocido como BLAST<sup>35</sup> (Barcelona Lymphedema Algorithm for Surgical Treatment) y se basa en **Fig. 65.3**:

1 Si el estudio mediante ICG-linfografía y LinfoRM muestra que no hay evidencia de canales linfáticos funcionantes y el linfedema es avanzado y sin fóvea, la indicación terapéutica es la técnica reductora de liposucción basada en la técnica de H. Brorson.

2 Si el estudio mediante ICG-linfografía y LinfoRM muestra que no hay evidencia de canales linfáticos funcionantes y existe fóvea, hay que llevar a cabo terapia de rehabilitación intensiva para disminuir el acúmulo de linfa y revalorar posteriormente la posibilidad de técnica quirúrgica reductora.

3 Si el estudio mediante ICG-linfografía y LinfoRM muestra que hay evidencia de canales linfáticos funcionantes, optamos por una técnica reconstructiva en función del daño localizado en el sistema linfático axilar:

- Si el sistema linfático axilar no está dañado, indicaremos cirugía de ALV a nivel de la extremidad afecta.
- Si el sistema linfático axilar está dañado, indicaremos cirugía de autotransplante de ganglios linfáticos en la región axilar tras la liberación y resección del tejido fibrótico e irradiado de región axilar. Esta técnica se complementará con cirugía de ALV a nivel de la extremidad.
- Si la paciente precisa tratamiento simultáneo de reconstrucción mamaria y linfedema, se indicará la técnica TBAR (Total Breast Anatomy Restoration) que consiste en la reconstrucción mamaria mediante colgajo de perforantes tipo DIEP que incluirá ganglios linfáticos que se trasplantarán en la axila. Al mismo tiempo se complementará con ALV a nivel distal de la extremidad.

Basándonos en nuestra experiencia, podemos asegurar que si se indica la técnica quirúrgica apropiada para cada paciente según el grado de lesión de su sistema linfático, podemos mejorar objetivamente el grado de linfedema y los síntomas subjetivos. Los mejores resultados se logran cuando el tratamiento reconstructivo microquirúrgico se lleva a cabo en estadios precoces de la enfermedad, siempre que un estudio preoperatorio preciso nos confirme una funcionalidad mínima del sistema linfático, condición necesaria para llevar a cabo cirugía reconstructiva mediante ALV y/o LNT. Por el contrario, aquellas pacientes con fibrosis e hipertrofia grasa importante de la extremidad y sin funcionalidad del sistema linfático se beneficiarán de procedimientos reductores como la liposucción.

### 2.3. 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 resecaos 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 responsables del drenaje linfático del brazo.

Esta reconstrucción funcional y fisiológica preventiva es una oportunidad excelente para evitar el desarrollo de linfedema. Sin embargo tan solo aquellas pacientes con factores de riesgo tales como la obesidad y que presenten un patrón de sistema linfático insuficiente determinado pre-operatoriamente por ICG-linfografía podrán beneficiarse de este procedimiento preventivo. Los resultados preliminares obtenidos hasta el momento son prometedores, sin embargo falta determinar cual es la población con riesgo real de linfedema, la cual se podría beneficiar de estas técnicas preventivas.

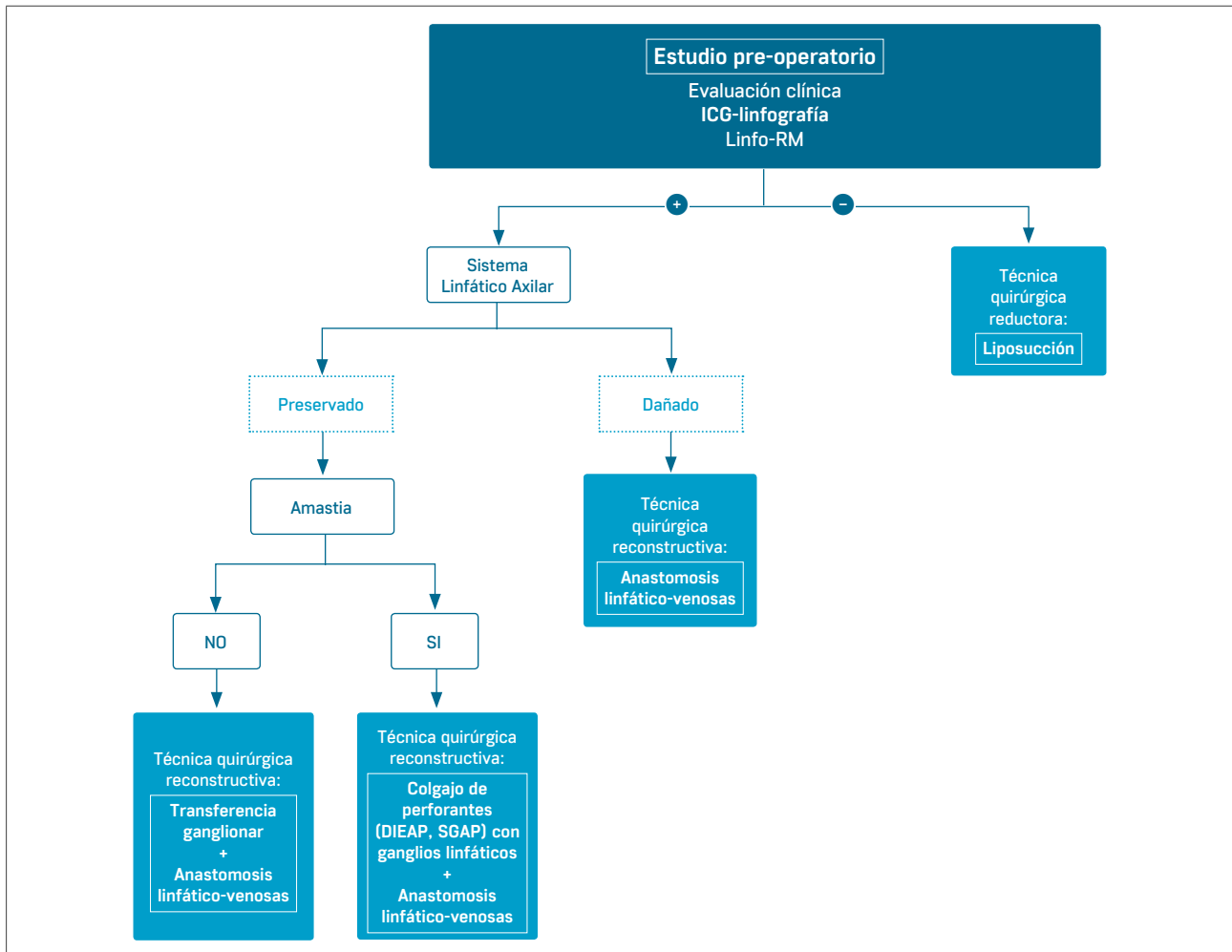


Figura 65.3. Algoritmo BLAST para el manejo quirúrgico del linfedema.

### 3. Conclusión.

El LEB es una enfermedad que abre cuestiones apasionantes. Necesitamos un sistema estandarizado y reproducible de medida y gradación del linfedema. Deben realizarse registros amplios de esta complicación. En el momento actual, 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 disponibles.

Los casos cronicados 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 reductoras, hasta el 54,9% mediante técnicas de reconstrucción linfática y hasta 47,6% mediante transferencia tisular<sup>36</sup>. No obstante, para conseguir resultados satisfactorios, es crucial una rigurosa selección de las pacientes, evaluando la posible morbilidad asociada a cada procedimiento. En el estudio pre-operatorio deben incluirse nuevos métodos diagnósticos, como la linfografía con fluorescencia (ICG-linfografía) o la linfo- resonancia magnética. Estas pruebas diagnósticas nos permiten una evaluación del sistema linfático de cada paciente y en consecuencia definir las estrategias óptimas en cada caso. 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, actualmente se conoce que dentro de la población normal existe un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar LEB tras recibir tratamiento por un cáncer de mama. Mediante ICG-linfografía podemos identificar estos patrones anatómicos, siendo dichas pacientes 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 solución 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 como 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. Las publicaciones más recientes insisten en la prevención mediante información y educación a la paciente, seguimiento para diagnóstico precoz y tratamiento en función de la situación clínica, haciendo también hincapié en los beneficios del ejercicio físico tal y como hemos descrito en éste capítulo<sup>37-40</sup>.

#### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Origen del linfedema: Lesión de las vías linfáticas principales del brazo (afecta espacio supra-fascial), espacio sub-fascial indemne, extensión de la cirugía axilar y mamaria, extensión de la radioterapia axilar y factores individuales.
- Prevención del linfedema: Indicación estricta de vaciamiento (buena selección de pacientes), técnica adecuada y cuidadosa, buen cuidado post-operatorio, educación e información de la paciente (control de peso corporal, mantener la extremidad activa mediante ejercicio, evitar y tratar precozmente infecciones del brazo afecto), diagnóstico precoz y actuación rápida y control y cuidado de las secuelas.
- 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.
- 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.

## Bibliografía:

- [1] Halsted W S. 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. Arch Phys Med Rehabil 2011;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. Ann Surg Oncol 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. Plast Reconstr Surg 2007;120(4):982-91.
- [6] Suami H, Taylor GI, Pan WR. The lymphatic territories of the upper limb: anatomical study and clinical implications. Plast Reconstr Surg 2007;119(6):1813-22.
- [7] Latorre J, Ciucci JL, Rosendo A. Anatomía del sistema linfático del miembro superior. An Cir Card Cir Vasc 2004;10(3):84-198.
- [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. Eur J Surg Oncol 2012;38(5):390-4.
- [9] SchÜnemann H, Willich N. Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases. Dtsch Med Wochenschr 1997;122(17):536-41.
- [10] Tadych K, Donegan WL. Postmastectomy seromas and wound drainage. Surg Gynecol Obstet. 1987;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. Clin Cancer Res 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. Ann Surg Oncol 2012;19(11):3410-5.
- [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 Res Treat 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. J Clin Oncol 2008;26(32): 5213-9.
- [17] The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus document of International Society of lymphology. Lymphology 2009;42:51-60.
- [18] National Lymphedema 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(4):199-210.
- [21] Brorson H. Liposuction in arm lymphedema treatment. Scand J Surg 2003;92(4):287-95.
- [22] Baumeister RG, Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: what is proved? Plast Reconstr Surg. 1990;85(1):64-74.
- [23] Baumeister RG, Frick A, Hofman T. 10 years experience with autogenous microsurgical lymphvessel-transplantation. Eur J Lymphol. 1991;2(6):62-7.
- [24] Campisi C, Boccardo F. Role of microsurgery in the management of lymphoedema. Int Angiol. 1999;18(1):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(4):143-7.
- [26] Campisi C, Davini D, Bellini C, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. Microsurgery 2006;26(1):65-9.
- [27] Yamada Y. Studies on lymphatic venous anastomosis in lymphedema. Nagoya J Med Sci. 1969;32:1-21.
- [28] 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(6):437-42.
- [29] 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(4):209-15.
- [30] Koshima I, Inagawa K, Urushibara K et al. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment fo lymphedema in the upper extremities. J Reconstr Microsurg 2000;16(6):437-42.
- [31] Koshima I, Nanba Y, Tsutui T, 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.
- [32] Becker C, Assouad J, Riquet M, et al. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. Ann Surg. 2006;243(3):313-5.
- [33] 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(4):1265-75.
- [34] Pons G, Clavero JA, Alomar X, et al. Preoperative planning of lymphaticovenous anastomosis: the use of magnetic resonance lymphangiography as a complement to indocyanine Green lymphography. J Plast Reconstr 2019;72(6):884-91.
- [35] Masià J, Pons G, Rodríguez-Bauzá E. Barcelona lymphedema algorithm for surgical treatment of breast cancer-related lymphedema. J Reconstr Microsurg 2016;32(5):329-35.
- [36] Cornier JN, Rourke L, Crosby M, et al. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). Ann Surg Oncol 2012;19(2):642-51.
- [37] Rockson SG. Lymphedema after breast cancer treatment. N engl J Med 2018;379(20):1937-44.
- [38] Koelmeyer LA, Borotkanics RJ, Alcorso J et al. Early surveillance is associated with less incidence and severity of breast cancer-related lymphedema compared with a traditional referral model of care. Cancer 2019;125(6):854-62.
- [39] Michelotti A, Invernizzi M, Lopez G, et al. Tackling the diversity of breast cancer related lymphedema: Perspectives on diagnosis, risk assessment, and clinical management. Breast 2019;44:15-23.
- [40] Baumann FT, Reike A, Reimer V, et al. Effects of physical exercise on breast cancer - related secondary lymphedema: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2018;170(1):1-13.



## ► Capítulo 66

# Tratamiento de fisioterapia en el cáncer de mama.

Sonia Carrera Portusach, Mónica Mallafré Mercadé.

Un tratamiento de fisioterapia precoz ayudará a mejorar la autonomía y la calidad de vida de la paciente<sup>1</sup>. El tratamiento de fisioterapia tiene como objetivos tanto preservar, mantener, desarrollar y restaurar la integridad de los sistemas linfocinéticos como prevenir y tratar las secuelas derivadas del proceso oncológico.

### 1. Fisioterapia en la cirugía oncoplástica.

Las pacientes sometidas a cirugía de mama necesitan un tratamiento de fisioterapia individualizado, unos consejos y ejercicios específicos y sobretodo un seguimiento personalizado. Antes de la cirugía de mama se realizará una valoración de:

- 1 Balance muscular y articular.
- 2 Linfedema en extremidades superiores (EES).
- 3 Dolor.
- 4 Alteraciones posturales.
- 5 Actividades de la vida diaria.

#### ➔ Tratamiento:

Preparar la piel y los músculos de acuerdo con la técnica quirúrgica prevista para optimizar el procedimiento quirúrgico, en caso de adherencias y fibrosis post-radioterapia, intentar liberar las adherencias y dar elasticidad a la piel con tratamiento miofascial. Realizar educación para la salud (ejercicios de reeducación postural e informar del tipo de cirugía y preparación).

#### ➔ En el post-operatorio inmediato (1 semana):

- Enseñar ejercicios respiratorios: expansivos torácicos y ejercicios diafragmáticos.
- Ejercicios de relajación.
- Ejercicios de la extremidad superior afecta a 90° de flexión y abducción.

Los siguientes ejercicios se pueden hacer en planta desde el primer día después de la cirugía (siempre sin dolor, e iniciándoles a 45° de abducción y flexión e ir aumentando hasta superar los 90°). Estos ejercicios evitan la rigidez del hombro homolateral. Las imágenes de los ejercicios que se describen a continuación han sido modificadas de Exercises after breast reconstruction surgery using muscle from your back. En: [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)

**Fig. 66.1** véase pág. 496

#### ➔ Segunda fase (a partir de la 3ª semana):

Tener en cuenta las alteraciones posturales a la hora de pautar los ejercicios.

De forma progresiva aumentar la amplitud de los movimientos hasta conseguir la movilidad completa (excepto en la mastectomía y reconstrucción inmediata que la harán a las 6 semanas) siempre sin dolor.

**Fig. 66.2** véase pág. 497

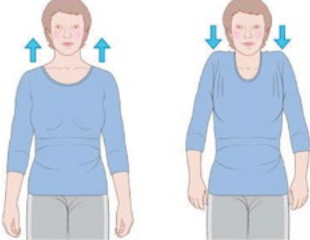
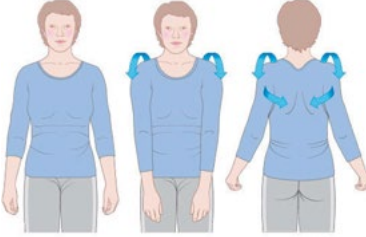
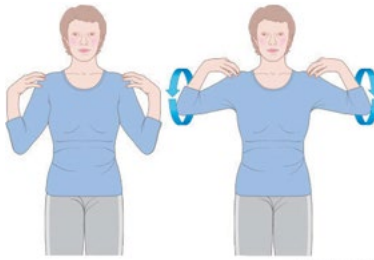

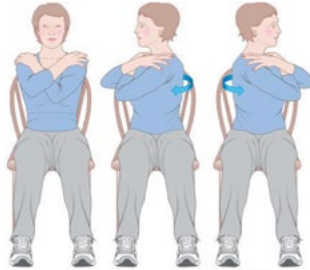
1	 <p style="text-align: center; font-size: small;">Cancer Research UK</p>	<p style="text-align: center;"><b>Subir y bajar hombros</b></p>	<p>Levante los hombros hacia las orejas lenta y suavemente. Luego relaje lentamente hacia abajo.</p>
2	 <p style="text-align: center; font-size: small;">Cancer Research UK</p>	<p style="text-align: center;"><b>Hombros hacia delante y hacia atrás</b></p>	<p>Mover los hombros hacia delante y luego poco a poco hacia atrás intentando acercar los omóplatos a la columna vertebral.</p>
3	 <p style="text-align: center; font-size: small;">Cancer Research UK</p>	<p style="text-align: center;"><b>Hombros hacia delante y hacia atrás con abducción progresiva hasta 90°</b></p>	<p>Colocar manos en los hombros y subir lentamente el codo y mover los hombros hacia delante y luego poco a poco hacia atrás intentando acercar los omóplatos a la columna vertebral. Tratar de aumentar poco a poco la abducción hasta llegar a 90°.</p>
4	 <p style="text-align: center; font-size: small;">Cancer Research UK</p>	<p style="text-align: center;"><b>Ejercicios de Codman</b></p>	<p>Con el brazo colgando ligeramente por delante o al lado, dibujar lentamente círculos y líneas imaginarias en el suelo. Comience con círculos pequeños y aumentar el tamaño.</p>
5	 <p style="text-align: center; font-size: small;">Cancer Research UK</p>	<p style="text-align: center;"><b>Rotaciones de tronco (no con dorsal ancho)</b></p>	<p>Cruzar los brazos sobre el cuerpo para que las manos se colocan suavemente sobre los hombros. Girar hacia la izquierda y luego hacia la derecha.</p>

Figura 66.1. Ejercicios postquirúrgicos inmediatos.


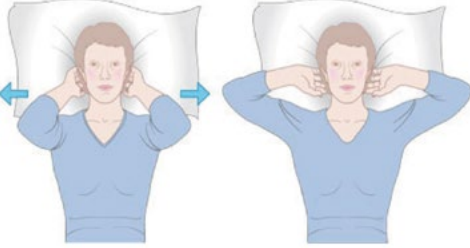
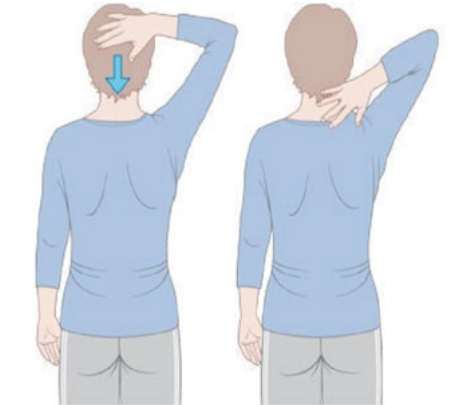
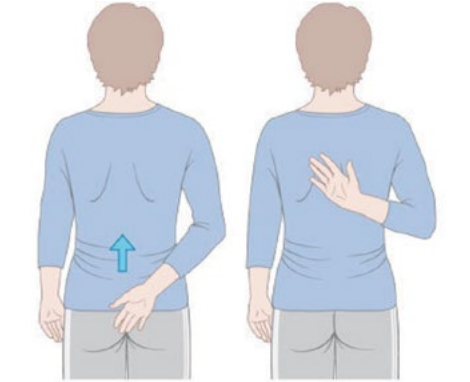
1	 <p>Cancer Research UK</p>	<p><b>Levantar el brazo afecto por encima de la cabeza</b></p>
2	 <p>Cancer Research UK</p>	<p><b>Manos detrás de cuello</b></p>
3	 <p>Cancer Research UK</p>	<p><b>Mano detrás de la cabeza. Rotación externa del hombro</b></p>
4	 <p>Cancer Research UK</p>	<p><b>Mano detrás de la espalda. Rotación interna del hombro</b></p>

Figura 66.2. Ejercicios postquirúrgicos a partir de la tercera semana.

⇒ Tercera fase (a partir del mes de la cirugía y hasta la 6ª semana):

Se harán ejercicios sencillos de las actividades de la vida diaria (peinarse, limpiar e polvo, cocinar) y las actividades de la vida diaria pesada se harán con el miembro no afecto.

⇒ A partir de la 6ª semana:

Se puede realizar todos los ejercicios propuestos añadiendo peso progresivo, siempre ha de ser una actividad cómoda y tolerable. Para iniciar el resto de deportes se recomienda a partir de los dos meses de cirugía. El objetivo final es obtener una rutina 3 veces por semana de 20 a 30 minutos de ejercicios y de 20 a 30 minutos de ejercicio aeróbico (bicicleta, natación, jogging, actividad siempre con una intensidad cómoda y tolerable), 50-85% de intensidad de la carga cardíaca y con una intensidad de consumo de oxígeno máximo del 50-75%. Se recomienda:

- No conducir hasta la segunda semana.
- No dormir en decúbito prono hasta pasada la 4 semana.
- Evitar el sol durante dos meses y en la cicatriz de 10 a 12 meses

## 2. Tratamiento de las secuelas de la cirugía de mama.

### A Alteraciones posturales:

La más común es la rotación e inclinación de la cabeza, elevación del hombro, elevación de la pelvis, inclinación del tronco, contractura muscular del trapecio y en menos ocasiones síndrome compresivo de la fosa supraclavicular<sup>2</sup>.

#### ⇒ Tratamiento:

Reeducación postural global, método rolfing<sup>3</sup>, liberación miofascial, cinesiterapia y pilates.

### B Alteraciones funcionales del complejo escapulo-humeral:

Acortamiento del musculo pectoral, adherencias de la pared torácica, acortamiento del músculo subescapular<sup>4</sup>.

### C Pérdida de movilidad articular:

Dolor a la flexión, rotación externa y abducción del hombro homolateral como postura antiálgica post-cirugía. En la reconstrucción mamaria en algunas pacientes adoptan una posición antiálgica con flexión anterior del tronco y provocan algias en el raquis. En la reconstrucción la hipotonía del serrator mayor y pectoral mayor provocan una compensación muscular y discinesia escapulo-humeral que origina limitación de la movilidad en flexión, abducción, rotación externa e interna y dolor.

#### ⇒ Tratamiento:

- Educación sanitaria (reeducación respiratoria).
- Cinesiterapia activo-asistida: Ejercicios descritos con anterioridad, es importante que la paciente esté cómoda a 100° de abducción y flexión de la extremidad homolateral para realizar el tratamiento de radioterapia<sup>5</sup>.
- Movilización gleno-humeral, escapulotorácica y esternoclavicular. Realizar circunducción en ambos sentidos, tracciones suaves con aumento de la abducción de forma progresiva, método kabat y movilización escapular. Estiramientos de las tres porciones del trapecio, estiramiento del pectoral de forma suave con diferentes grados de aducción. **Fig. 66.3** y **Fig. 66.4**



Figura 66.3. Movilización escapular en decúbito lateral.



Figura 66.4. Movilización de la articulación glenohumeral en decúbito supino.

**D Tratamiento miofascial de la fascia axilar, fascia del pectoral mayor y fascia claviculo-pectoral, trabajo diafragmático y abdominal, masaje oncológico:**

➔ **Dolor:**

- Síndrome del dolor posmastectomía<sup>6</sup>.
- Dolor neuropático puro.
- Dolor de los puntos gatillo.
- Hipertonía muscular.
- Dolor miofascial.

➔ **Tratamiento:**

- Ejercicios de neurodinamia, terapias de neuromodulación.
- Terapia de láser de baja frecuencia<sup>7</sup>.
- Drenaje linfático.
- Masaje oncológico.
- Terapia miofascial.

**E Seroma:**

Acumulación de grasa líquida, suero y linfa tras la cirugía. Es muy importante su tratamiento precoz ya que la paciente no puede empezar el tratamiento de radioterapia con seroma.

➔ **Tratamiento:**

- Movilizaciones activo asistidas del miembro superior respetando los grados de movilidad.
- Drenaje linfático.
- Parche de compresión.

**F Linfocele axilar:**

Acumulo de linfa en la cavidad axilar lo trataremos con drenaje linfático.

### G Cordón axilar:

Trombosis del vaso linfático, fibrosis, aparece dolor y tirantez en la zona axilar y flexura del codo. Algunas veces son palpables cordones dolorosos fijos que al llevar la extremidad superior a la extensión de codo, abducción de hombro y rotación externa, aparece un dolor agudo en codo y hombro.

#### ➔ Tratamiento:

- Movilización de la piel.
- Estiramientos.
- Terapia manual que ayudaran a dar flexibilidad a los cordones linfáticos. **Fig. 66.5 - Fig. 66.6**

### H Contractura capsular de las prótesis:

La contractura capsular es una consecuencia del engrosamiento de la capsula periprotésica de fibrina alrededor de la prótesis, que provoca un endurecimiento en el tacto de la mama.

### I Prevención de la contractura capsular:

El tratamiento consiste en la movilización precoz de los implantes mamarios con masajes suaves, regulares y continuos a las 48 horas de la cirugía. El masaje está contraindicado cuando existe seroma, hematoma o dificultades de cicatrización. La finalidad de este masaje es movilizar los implantes en el perímetro de la bolsa que se ha creado de manera que los desplace suavemente con firmeza y mantenga la presión durante unos segundos en toda la extensión del bolsillo con un movimiento regular y continuo.

#### ➔ Tratamiento:

- Automasaje de toda la mama tres veces al día.
- Ejercicios del hombro que se deben realizar una vez al día.

### J Cicatrices adheridas y fibrosis:

- Hidratar las cicatrices de pecho y espalda para evitar que estas se endurezcan y limiten la movilidad del brazo y el hombro.
- En las zonas de cicatrices y alrededor de estas es frecuente notar alteraciones sensitivas y dolor.
- Tratar el área de las cicatrices de la mama, la axila y alrededor del omoplato con la técnica de masajes suaves. **Fig. 66.7**

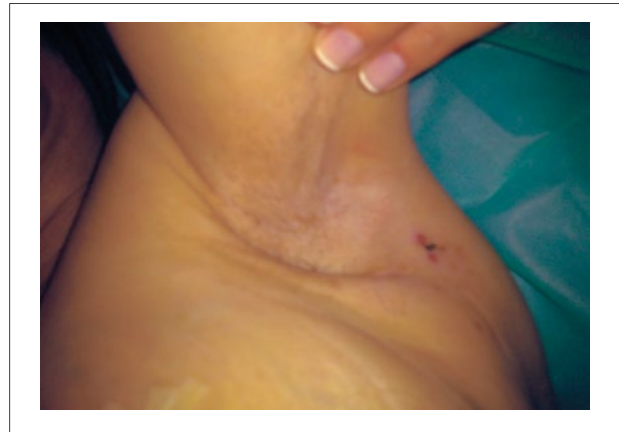


Figura 66.5. Obstrucción linfática. Cicatriz de linfadenectomía axilar.



Figura 66.6. Obstrucción linfática.



Figura 66.7. Masaje cicatriz areolar y cicatriz en T.

**K Afectaciones nerviosas postquirúrgicas.**

- Neuropatía del nervio intercostal, latísimo del dorso y nervio torácico largo.
- Nervio torácico largo inerva el serrator mayor su lesión provoca escapula alada poco frecuente.
- Nervio intercostobraquial, rama cutánea lateral del 2º nervio intercostal, son nervios que brindan la inervación sensitiva a la cara interna del brazo y el piso de la axila. La paciente debe saber que la sensibilidad de la zona axilar quedará alterada y tener cuidado con las depilaciones y el frío y calor intensos.
- Nervio latísimo del dorso inerva al dorsal ancho. Lesión poco frecuente.

**⇒ Tratamiento:**

- Ejercicios de neurodinamia.
- Terapia de neuromodulación.

**3. Linfedema secundario.**

El linfedema se define como un aumento anormal del líquido hiperproteico 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. 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. La prevención del linfedema comprende los diferentes puntos:

**► 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.
- 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.

- Debemos entregar a nuestros pacientes un esquema con dibujos. **Fig. 66.8** véase pág. 502

**► Medidas de higiene personal y cuidados:**

Se le explica a la paciente y se le entrega una hoja con las recomendaciones pertinentes. Es importante aplicarlas de manera precoz y de por vida, ya que es una patología crónica que puede aparecer en cualquier momento.

**► 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.
- 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.
- 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.
- En la alimentación:
  - Evitar el sobrepeso y limitar la ingesta de sal.

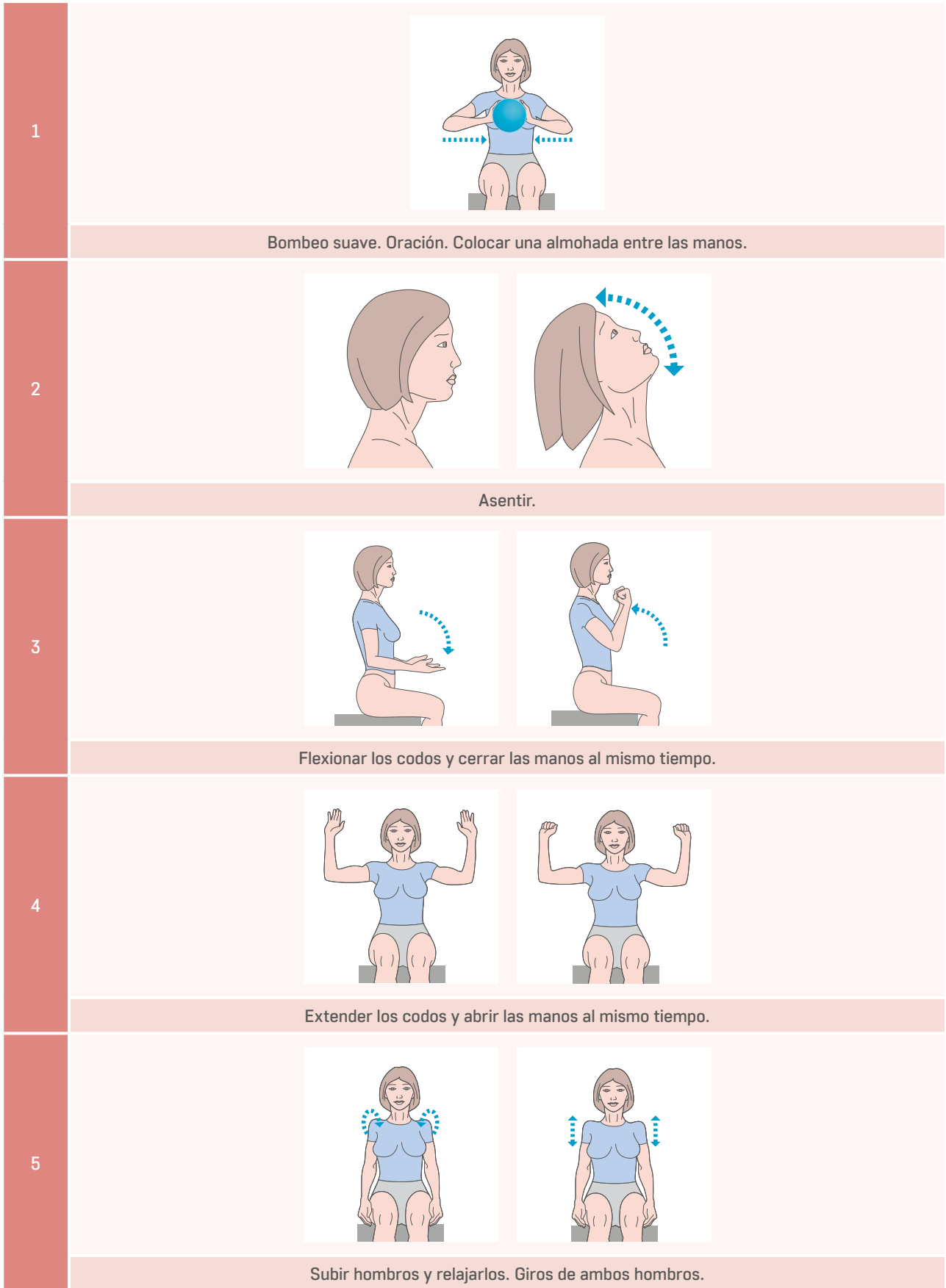


Figura 66.8. Esquema de ejercicios post operatorio inmediato.



### ► Tratamiento del linfedema:

El tratamiento del linfedema debe ser precoz, conservador y de por vida. 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. 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 las 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. Para que sea apreciable debe ser al menos de un 10%. Con circunferencia comparando con la otra extremidad superior.

► **Los objetivos del tratamiento son:** Disminuir el volumen de la extremidad, mantener y favorecer la funcionalidad del miembro, prevenir el desarrollo de complicaciones y drenar los acúmulos proteicos tisulares.

► **La terapia física compleja (TFC):** 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, vendajes de baja elasticidad y presoterapia neumática secuencial e intermitente). Existen numerosos estudios donde se muestra que no hay diferencia a medio o largo plazo entre la TDC y otras técnicas menos complejas o incluso en no hacer nada<sup>8,9</sup>. Sin embargo estudios más recientes demuestran que la TDC ayuda a retrasar la evolución del linfedema y que pacientes con el mismo tiempo de evolución presentan estadios inferiores y mejor calidad de vida<sup>10,11</sup>.

► **Las contraindicaciones de la TFC son:** Insuficiencia cardíaca 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.

► **Otras terapias:** Laser-terapia de baja intensidad, hidroterapia, microcirugía y fármacos.

### 3.1. Descripción de las actuaciones terapéuticas en el linfedema.

#### ► 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. Para la práctica del drenaje linfático hay diferentes escuelas de linfología en todo el mundo y han desarrollado sus diferentes técnicas de drenaje y protocolos como son el de Foldi<sup>12</sup>, Leduc<sup>13</sup>, Vodder<sup>14</sup> o más recientemente Godoy<sup>15</sup>. Hasta el momento no existen estudios con suficiente evidencia para poder concluir que un método es mejor que otro.

Las contraindicaciones para realizar un DLM son: Flebitis o trombosis subclavia, insuficiencia cardíaca (riesgo de aumentar la carga cardíaca), infecciones agudas, neoplasias activas y síndrome del seno carotideo.

#### ► Métodos de compresión externa:

Se basan en el incremento del flujo intersticial que se produce bajo compresión, así como en la deformación de la matriz colágeno 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. 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 regulara el tiempo de uso y la presión, siendo muy importante el cumplimiento por parte de la paciente.

▶ **Presoterapia Neumática Secuencial Intermitente (PNSI):**

Son aparatos que crean un gradiente de presión en sentido distal a proximal. Pueden ser uni o multi-compartimentales en ciclos y secuencias. En linfedema de grado II y III 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.

▶ **Kinesiterapia y tratamiento postural:**

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. 66.9.

▶ **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.

▶ **Fármacos:**

No se ha encontrado pruebas fehacientes para recomendar el uso de los linfofármacos (diuréticos y benzopironas).

▶ **Dieta:**

Bien equilibrada, rica en fibra y sin exceso de grasas.

▶ **Terapias físicas:**

La laser-terapia de baja intensidad en tejido endurecido y fibrótico.

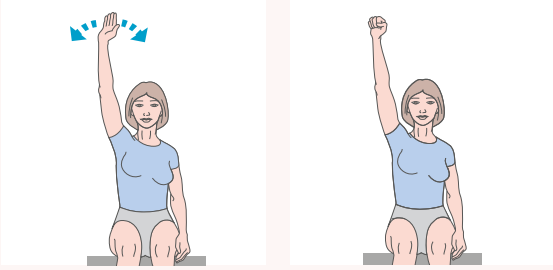
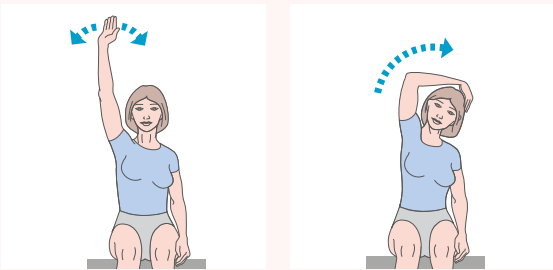
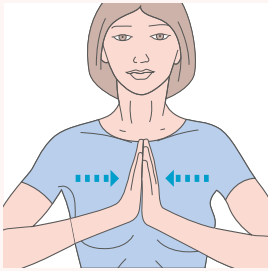
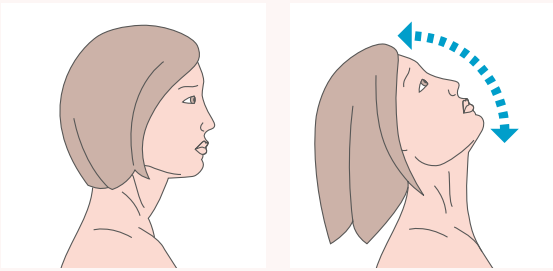
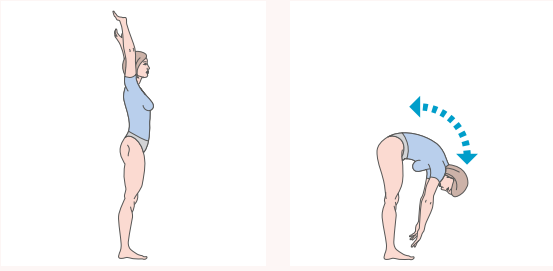
▶ **Hidroterapia:**

Con el baño de mar o en agua salina se consigue un efecto beneficioso por la acción de la presión hidrostática y el efecto osmótico antiedematoso. Hidromasaje, baño de contraste.

▶ **Cirugía:**

Se realizan trasposiciones de ganglios linfáticos y anastomosis linfático-venosas mediante microcirugía. Las técnicas ablativas o reductoras se basan en la reducción del volumen mediante la resección del tejido cutáneo-adiposo. Posteriormente a las técnicas quirúrgicas se realiza drenaje linfático, medidas de contención, ejercicios linfocinéticos y posteriormente ejercicio físico. Siguiendo los tiempos indicados por el cirujano.

Las terapias físicas solo 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 valido 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

EN SEDESTACIÓN		
1		<p>Realizar una flexión-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.</p>
2		<p>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.</p>
3		<p>Apretar las manos una contra la otra a la altura del pecho, mantener esta postura durante 6 segundos y a continuación relajar los brazos.</p>
4		<p>Flexo-extensión del cuello, decir que si mirando al techo.</p>
5		<p>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 quisieras tocar los pies.</p>

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 66.9. Ejercicios de Kinesiterapia.

#### 4. Tratamiento de fisioterapia en las secuelas de los tratamientos de hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia.

Si con la hormonoterapia se provoca a la paciente una menopausia precoz dependiendo de la edad, pueden aparecer mialgias, artralgias y sofocos. Las secuelas de la quimioterapia pueden ser linfedema por taxanos, afectación de la mucosas, neuropatía periférica por toxicidad, náuseas y vómitos, dispareunia, vaginismo, cambios en la piel y uñas, cardiotoxicidad y fatiga. Las secuelas por radioterapia pueden ser radiodermatitis/quemaduras, retracción de las cicatrices, acortamiento de la musculatura dando problemas funcionales en el miembro superior, fatiga, dolor, linfedema y neuropatías.

##### A Tratamiento de fisioterapia:

Debe realizarse una historia clínica de la paciente y estar informados del tratamiento que realiza y en qué fase se encuentra, del estado emocional, los parámetros de analítica y realizar los test de valoración de fatiga anterior y posterior a los tratamientos.

Debe realizarse educación sanitaria informando de las posibles secuelas del tratamiento, aconsejando una actividad suave, constante y progresiva para prevenir la atrofia muscular y mantener la capacidad cardio-respiratoria para una mayor calidad de vida. Es muy importante motivar a la paciente para evitar la inactividad, procurar introducirlas en grupos de actividades aeróbicas y ejercicio terapéutico.

Para el dolor y afectación miofascial realizaremos masaje oncológico y terapia miofascial.

##### B Masaje oncológico:

Es un masaje sensitivo de tacto curativo y seguro<sup>16</sup> adaptado a las necesidades de la paciente oncológica. Se da acompañamiento en todas las fases del cáncer: Diagnóstico, tratamiento, recuperación, supervivencia y cuidados paliativos.

Es una técnica manual donde se utiliza la totalidad de la mano para mantener el contacto con los contornos de los tejidos del paciente. Se realizaran diferentes presiones según el estado clínico, desde el tacto suave a presiones más profundas. Es imprescindible la acomodación de la paciente en la camilla, que se sienta cómoda, segura, relajada y sin dolor,

y se adaptará el tiempo del masaje al estado clínico de cada persona.

Ventajas del masaje oncológico:

- Proporciona una sensación de bienestar, paz y calma, aumenta la positividad<sup>17,18</sup>.
- Relaja las fascias y los tejidos musculares, dilata los vasos sanguíneos y no es un drenaje linfático aunque respeta las vías linfáticas y ayuda a la derivación de la linfa.
- Disminuye el ritmo cardíaco.
- Disminuye la frecuencia respiratoria.
- Aumenta **“la conexión humana”**, alivia el miedo al abandono, las personas al borde de la muerte sienten miedo de abandono más que el sufrimiento del proceso de la enfermedad en sí<sup>19,20</sup>.
- Cambia la neuroquímica<sup>21</sup> provocando una respuesta de relajación MO genera la producción de endorfinas, libera serotonina y dopamina a través de los mismos mecanismos biológicos que la meditación y el ejercicio moderado<sup>17,18,22,23</sup>.

El masaje oncológico reduce los efectos secundarios causados por los tratamientos convencionales del cáncer y los síntomas del proceso de la enfermedad misma. Las conclusiones del estudio realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York a 1290 pacientes durante tres años han sido concluyentes con la aplicación de este masaje<sup>24</sup>:

▸ 42% mejora en niveles de fatiga.

▸ 47% mejora en los niveles de dolor.

▸ 51% mejora de las náuseas.

▸ 59% mejora en los niveles de ansiedad.

▸ 48% mejora en los informes de depresión.

▸ 48% mejora en otros síntomas como sequedad de boca, falta de respiración, problemas de memoria o sueño interrumpido.

##### C Terapia miofascial:

Son estiramientos suaves y presiones sostenidas con un posicionamiento especial para lograr cambios mecánicos en el cuerpo

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Las pacientes cada vez necesitan de un tratamiento de fisioterapia precoz, desde el diagnóstico inicial hasta la recuperación, supervivencia y cuidados paliativos para mejorar la autonomía y la calidad de vida.
- El tratamiento de fisioterapia debe ser individualizado y personalizado. Una breve historia clínica informará del tratamiento de la paciente, en qué fase se encuentra, así como de su estado emocional y los parámetros analíticos y de fatiga.
- Es necesario restaurar lo antes posible la movilidad articular del complejo escapula-humeral.
- En el tratamiento del linfedema, la terapia descongestiva compleja (TDC) ayuda a retrasar la evolución del mismo y mejora la calidad de vida.
- Para realizar drenaje linfático se utilizan diferentes técnicas de drenaje y protocolos. Hasta el momento no existen estudios con suficiente evidencia científica para poder concluir que un método es mejor que otro.
- Las terapias físicas solo 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.
- Se debe lograr que la paciente realice una rutina de ejercicios de 20 a 30 minutos diarios, así como ejercicios de aeróbic durante 20 a 30 minutos con el 50-85% de intensidad de carga cardíaca y un consumo de oxígeno máximo del 50-75%.

### ☞ Bibliografía:

- [1] Gamis. Grup d'Ajuda Mama i Salut. Tejero J, Gironés M. Protocolo de rehabilitación en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. Disponible en: [www.gamisaassociacio.org/docs/fichas/protocolo\\_rehabilitacion\\_cas.pdf](http://www.gamisaassociacio.org/docs/fichas/protocolo_rehabilitacion_cas.pdf)
- [2] Ciesla S, Malgorzata B. The effect of breast reconstruction on maintaining a proper body posture in patients after mastectomy. InTech; 2012. ISBN 978-953-307-982-0.
- [3] Rolf IP. Rolfing La integração das estruturas humanas. 2ª ed. Sao Paulo: Martins Fontes; 1999.
- [4] Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, et al. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: A systematic review. PLOS One 2014;9(5):e96748.
- [5] Asociación FEFOC para el soporte en el cáncer de mama. 11 de marzo de 2012. <http://www.cancerdemama.org/doc.php?op=rehabilitación>
- [6] Smith WC, Bourne D, Squair J et al. A retrospective cohort study of post mastectomy pain síndrome. Pain 1999;83(1):91-5.
- [7] Zumaquero-Pérez, Jorge. Efectividad de la terapia laser de baja frecuencia en el tratamiento del linfedema posterior a una mastectomía por cáncer de mama. Una revisión sistemática. Trabajo de fin de grado en fisioterapia. Facultad de Ciencias de la Salud. Jaén; 2016. Disponible en: <http://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/3172/1/TFG%20Zumaquero-P%3%A9rez,%20Jorge.pdf>
- [8] McNeely ML, Magge DJ, Lees AW, et al. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: A randomized controlled trial. Breast Cancer Res Treat. 2004;86(2):95-106.
- [9] Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA et al. Randomized trial of descongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2013;31(30):3758-63.
- [10] Buagadda S, Alhusaini AA, Melam GR et al. Effect of complete descongestive therapy and a home program for patients with post mastectomy lymphedema. J Phys Ther Sci. 2015;27(9): 2743-8.
- [11] Zhang L, Fan A, Yan J, et al. Combining manual lymph drainage with physical exercise after modified radical mastectomy effectively prevents upper limb lymphedema. Lymphat Res Biol. 2016;14(2):104-8.
- [12] Földi E, Földi M, Weissleder H. Conservative Treatment of Lymphoedema of the limbs Angiology. 1985;36(39):171-80.
- [13] Leduc O, Leduc A, Bourgeois P, et al. The physical treatment of upper limb edema. Cancer. 1998;83(12 Suppl):2835-9.
- [14] Wittlinger H, Wittlinger D. Wittlinger A et al. Dr.Vodder's Manual Lymph Drainage: A Practical Guide. Stuttgart:Georg thieme Verlag; 2010. ISBN: 978-3-13-143191-2.
- [15] De Godoy JM, de Gody MF, Godoy & Godoy technique in the treatment of lymphedema for under-privileged populations. Int J Med Sci. 2010;7(2):68-71.
- [16] Oyston E, McGee M. Oncology massage research and training update. JATMS. J Australian Traditional Medicine Society 2012;18:11-4.
- [17] Rapaport MH, Schettler P, Bresee C. A preliminary study of the effects of a single session of Swedish massage on hypothalamic-pituitary-adrenal and immune function in normal individuals. J altern complement Med 2010;16(10):1079-88.
- [18] Ironson G, Field T, Scafidi F, et al. Massage therapy is associated with enhancement of the immune system's cytotoxic capacity. Int J Neurosci. 1996;84(1):205-17.
- [19] MacDonald, G. Medicine Hands: Massage Therapy for People with Cancer. 2nd ed. Findhorn Press Ltd; 2007.
- [20] Cassileth BR, Vickers AJ, Massage Therapy for symptom control: Outcome study at a major cancer centre. J Pain Symptom Manage 2004;28(3):244-9.
- [21] Moraska A, Pollini RA, Boulanger K et al. Physiological adjustments to stress measures following massage therapy: A review of the literature. Evid Based Complement Alternat Med. 2010;7(4):409-18.
- [22] Field T, Hernandez-Reif M, Diego M, et al. Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. Int J Neurosci 2005;115(10):1397-413.
- [23] Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, et al. Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy. J Psychosom Res. 2004;57(1):45-52.
- [24] Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. J Pain Symptom Manage. 2004 Sep.;28(3):244-9.

## ► Capítulo 67

# Tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Ane Zumárraga Cuesta, Elena Galve Calvo,  
Antonio L. Seral Gajón, M<sup>a</sup> Purificación Martínez del Prado.

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Según datos recientes se estiman 26.730 casos nuevos de cáncer de mama y 6.477 muertes/año<sup>1</sup>. El cáncer de mama metastásico continúa siendo una enfermedad incurable, con una mediana de supervivencia global de aproximadamente 2 años. En este contexto, los dos objetivos principales del tratamiento son incrementar la supervivencia y la calidad de vida de estas pacientes<sup>2</sup>.

El tratamiento ha de ser individualizado, valorando la situación global de la paciente, las características biológicas del tumor, así como los factores pronósticos y predictivos de respuesta. Para optimizar el tratamiento, es recomendable realizar un estudio histológico tanto en la recaída como al debut metastásico ya que hasta en un 20-30% se produce un cambio en el fenotipo tumoral<sup>3</sup>.

### 1. Tratamiento en el cáncer de mama metastásico / recurrente receptores hormonales positivos, HER2 negativo.

En estas pacientes el tratamiento de elección es la hormonoterapia en la mayoría de los casos (Tabla 67.1), excepto en aquellas pacientes con afectación visceral. Ésta, se define como una disfunción orgánica grave valorada según los signos y síntomas, los estudios de laboratorio y la rápida progresión de la enfermedad. La presencia de afectación visceral por sí sola no es una contraindicación para el uso de hormonoterapia<sup>4</sup>.

El tratamiento hormonal (TH) está dirigido bien a reducir la producción estrogénica o bien a bloquear su acción a nivel del receptor, pudiendo administrarse en monoterapia o asociado a otros fármacos implicados en las vías de resistencia hormonal como el inhibidor mTor o los inhibidores de ciclinas dependientes de kinasas CDK 4 / 6 (vía del ciclo celular).

► Mecanismo de acción	Clase	Agente
► Bloqueo del receptor estrogénico	Modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM)	Tamoxifeno, toremifeno
	Antagonista del receptor estrogénico (SERD)	Fulvestrant
► Deprivación estrogénica	Ablación ovárica	Cirugía, radioterapia
	Supresión ovárica	Goserelina, Triptorelina, Leuprolide
	Inhibidores no esteroideos de la aromatasa	Exemestano
	Inhibidores esteroideos de la aromatasa	Anastrozol, letrozol
► Desconocido	Progestageno	Acetato de megestrol
	Estrógenos a altas dosis	Dietilestilbestrol

Tabla 67. 1. Tratamiento hormonal más frecuente.

La selección del tratamiento hormonal (TH) dependerá del tratamiento recibido en la neoadyuvancia, el intervalo libre de enfermedad, respuesta al TH previo, el estado menopáusico de la paciente así como sus comorbilidades y preferencias.

### 1.1. Mujeres menopáusicas.

#### 1.1.1. Primera línea hormonal.

Los inhibidores de la aromatasas (IA), tanto esteroideos como no esteroideos, son superiores al tamoxifeno en términos de supervivencia libre de progresión, pero no en supervivencia global y sin existir diferencias en eficacia entre ellos<sup>5</sup>.

Fulvestrant a altas dosis ha demostrado una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) comparado con anastrozol, sin objetivarse diferencias en supervivencia global (SG), en pacientes no previamente tratadas con hormonoterapia (HT – naive)<sup>6</sup>.

La combinación de un IA no esteroideo o fulvestrant con los inhibidores de ciclinas CDK 4/6 (palbociclib, abemaciclib, ribociclib) incrementa la SLP en 10 meses aproximadamente en comparación a la HT<sup>7-9</sup>.

El tamoxifeno también podría ser considerado en casos seleccionados<sup>2,5,6,10</sup>.

Cualquiera de estas opciones son adecuadas para la primera línea de tratamiento hormonal, siendo la combinación de HT más inhibidores de ciclinas CDK 4/6 la preferida si no existen contraindicaciones para ello<sup>7-9</sup>.

#### 1.1.2. Segunda línea hormonal.

En pacientes tratadas previamente con un IA, la combinación de inhibidores de CDK 4/6 y fulvestrant es la terapia más óptima ya que ha demostrado un incremento en SLP en comparación con fulvestrant en monoterapia (11.2 vs. 4.6 meses)<sup>7,8</sup>. Si existen contraindicaciones para los inhibidores de ciclinas, fulvestrant a altas dosis sería la opción más razonable<sup>11</sup> pudiendo considerarse también un cambio en la clase de IA, de esteroideo a no esteroideo o viceversa, ya que existe una resistencia parcial no cruzada entre ambos<sup>12</sup>.

La combinación de inhibidor de mTOR (everolimus) con IA no esteroideo (exemestano), tras progresión a un IA en monoterapia aumenta la SLP (6.9 vs. 2.8 meses) en comparación con exemestano en mono-

terapia<sup>13</sup>, sin poder demostrarse un incremento en supervivencia global y sí una mayor toxicidad.

En pacientes tratadas en 1a línea con tamoxifeno, fulvestrant parece ser al menos tan efectivo como anastrozol<sup>14</sup>.

En las pacientes tratadas previamente con inhibidores de CDK 4/6 no existen datos para definir la mejor estrategia terapéutica.

#### 1.1.3. Tercera línea hormonal y sucesivas.

Existen pocos datos de ensayos prospectivos en pacientes tratadas con 2 líneas de TH. En aquellos casos en los que se haya conseguido una prolongada supervivencia libre de progresión con los tratamientos hormonales, se podría valorar la utilización de otro tratamiento hormonal que no se haya utilizado previamente<sup>2,10</sup>.

### 1.2. Mujeres premenopáusicas.

El tratamiento óptimo consiste en inducir una supresión ovárica con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH) o ablación ovárica (quirúrgica o rádica) y posteriormente añadir una HT aplicando las recomendaciones dadas para las mujeres menopáusicas<sup>2,10</sup> (apartado 1.1).

Recientemente se han publicado los datos del estudio MONALEESA-7 donde se demuestra una reducción del riesgo de muerte del 29% al añadir ribociclib al tratamiento hormonal de primera línea.

Para aquellas pacientes que no deseen la supresión ovárica, el tamoxifeno es una opción razonable.

### 1.3. Tratamiento hormonal en varones.

La castración química con análogos del eje hipotálamo - hipofisario GnRH junto con HT, al igual que en mujeres menopáusicas.

En aquellos pacientes que no desean castración, el tamoxifeno es una opción razonable<sup>2</sup>.

El tratamiento hormonal debe utilizarse como primera opción y en líneas sucesivas siempre que exista un beneficio al mismo, salvo en pacientes que presenten una enfermedad rápidamente progresiva / crisis visceral o en caso de que exista evidencia de resistencia hormonal.

## 2. Tratamiento en el cáncer de mama metastásico / recurrente HER2 positivo.

El tratamiento inicial en esta situación consiste en una combinación de tratamiento quimioterápico junto con terapia anti HER2<sup>15</sup>.

### 2.1. Primera línea.

Tras los resultados del ensayo clínico fase III CLEOPATRA, el tratamiento de primera línea es la asociación de taxanos junto con doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab y pertuzumab, ya que la adición de este último ha demostrado un incremento estadísticamente significativo tanto en SLP como en SG<sup>16</sup>.

En aquellos casos en los que la paciente presenta recaída precoz durante la adyuvancia o en los primeros 12 meses tras finalizarla, el tratamiento de elección es trastuzumab - emtansina (TDM1)<sup>17</sup>.

En algunos casos, en pacientes con tumores con receptores positivos puede valorarse asociar tratamiento anti HER2 y terapia hormonal.

### 2.2. Segunda línea.

El tratamiento de elección tras la progresión a la primera línea es TDM1. El ensayo clínico EMILIA ha demostrado un incremento de la SLP y SG a favor de TDM1 en comparación con lapatinib - capecitabina tras progresión a trastuzumab - taxano<sup>17</sup>.

### 2.3. Tercera línea y sucesivas.

En aquellas pacientes que no hayan recibido TDM1 en líneas previas, éste es el tratamiento de elección (estudio THERESA)<sup>18</sup>.

Trastuzumab asociado a diferentes quimioterapias (vinorelbina, capecitabina, gemcitabina) son opciones si no se ha utilizado previamente, así como lapatinib-capecitabina y trastuzumab-lapatinib<sup>19</sup>.

## 3. Tratamiento en el cáncer de mama metastásico / recurrente triple negativo (TN).

La quimioterapia (QT) es el tratamiento estándar para pacientes con un TN. La selección del esquema de tratamiento depende de un gran número de factores y debe ser considerado individualmente. En general, se prefiere la monoterapia secuencial a la poliquimioterapia, salvo en pacientes con crisis visceral<sup>20</sup>.

No está establecida la duración óptima de la QT, recomendándose administrarla hasta progresión y/o toxicidad inaceptable.

### 3.1. Primera línea paliativa.

En pacientes no tratadas previamente con quimioterapia (QT-naive) las antraciclinas y los taxanos, bien en monoterapia o en combinación, son considerados la primera opción de tratamiento. También, en aquellas pacientes que presentan una recidiva tardía (más de 1 año) tras finalizar el tratamiento neoadyuvante con antraciclinas y/o taxanos<sup>21</sup>.

En pacientes tratadas previamente con taxanos y antraciclinas, hay que considerar otras opciones como vinorelbina, capecitabina y la asociación de carboplatino y gemcitabina.

El carboplatino en 1ª línea paliativa en pacientes con TN y mutación germinal en BRCA1/BRCA2 ha demostrado, en comparación a docetaxel, una diferencia absoluta en tasa de respuesta del 34.7%, lo cual se traduce en una diferencia significativa en SLP a expensas de una mayor toxicidad hematológica<sup>22</sup>.

Una serie de ensayos han tratado de definir la función del bevacizumab junto con diferentes esquemas de quimioterapia (taxanos, capecitabina y antraciclinas), demostrando un incremento en SLP y en tasa de respuestas objetivas pero sin aumentar la SG ni impactar en la calidad de vida de las pacientes debiendo por tanto, tenerse en cuenta en pacientes con enfermedad sintomática y/o agresiva<sup>23</sup>.

### 3.2. Segunda línea y sucesivas.

Diferentes agentes han demostrado actividad en este contexto y pueden ser una opción para realizar un tratamiento secuencial. Capecitabina, vinorelbina (bien oral o intravenosa), gemcitabina, nab-paclitaxel, doxorubicina liposomal y eribulina son las opciones aprobadas actualmente.

Eribulina ha demostrado incrementar la SG en pacientes tratadas previamente con antraciclinas, capecitabina y taxanos, frente al resto de tratamientos pero sin diferencias frente a la capecitabina en pacientes tratadas con antraciclinas y taxanos.



## 4. Tratamiento con radioterapia paliativa.

### 4.1. Metástasis óseas<sup>24,25</sup>.

Las metástasis óseas son una manifestación frecuente de las neoplasias que pueden causar efectos graves y debilitantes, como dolor, compresión de la médula espinal, hipercalcemia y fractura patológica.

La radioterapia externa (EBRT), está indicada en las siguientes situaciones: Dolor, impotencia funcional, riesgo de fractura, compresión medular (CM) con o sin déficit neurológico. La EBRT proporciona un alivio sintomático significativo del 50 al 80% de las pacientes, y hasta un tercio de las pacientes logran un alivio completo del dolor, con una duración de respuesta mayor de 6 meses en el 50%.

La mejoría suele ocurrir aproximadamente a las 2 semanas después del tratamiento, y el alivio máximo del dolor se observa de 4 a 6 semanas después de su finalización. Existe una mejor respuesta a la radioterapia cuando se administra el tratamiento para el dolor moderado en lugar de un dolor intenso. La localización por orden de frecuencia es columna vertebral, pelvis, costillas y huesos largos.

Una encuesta internacional demostró más de 100 esquemas diferentes de tratamiento para las metástasis óseas con EBRT. Se han realizado múltiples ensayos que comparan una fracción única con múltiples fracciones de radioterapia para la paliación de las metástasis óseas dolorosas. Los regímenes de fracciones múltiples han mostrado cierta variación de dosificación entre los estudios, pero el brazo de fracción única se ha administrado típicamente como una dosis de 8 Gy. Los brazos de control han incluido 30 Gy en 10 fracciones, 24 Gy en 6 fracciones, 20 Gy en 5 fracciones y 20 Gy en 4 fracciones. Todos los estudios completados, ya sea para una sola fracción de 8 Gy o fracciones múltiples, han confirmado tasas similares de alivio del dolor que varían del 50 al 85% para las metástasis óseas periféricas y vertebrales, pero se debe informar a las pacientes que el tratamiento con dosis única presenta una mayor tasa de reirradiaciones en la misma localización (20% vs 8%).

La utilización de nuevas técnicas de tratamiento como es la radioterapia esterotáxica (SBRT), ha ampliado las indicaciones y las dosis de una reirradiación, aunque sigue dependiendo de diversos factores como la dosis aplicada previamente, la respuesta

inicial, tiempo transcurrido desde el tratamiento y la dosis por fracción en los órganos a riesgo (OAR). El tratamiento en extremidades o zonas periféricas del tronco es posible. En la mayoría de los casos, se pueden volver a aplicar dosis completas, por ejemplo, 10 × 3 Gy o 20 × 2 Gy, pero antes de volver a tratar la base del cráneo, la columna vertebral o pelvis, se debe considerar la tolerancia de los órganos a riesgo como el tronco encefálico, la médula espinal, el intestino y/o vejiga. Después de un tratamiento de 10 × 3 Gy sin puntos calientes en el tallo cerebral o médula espinal, se puede presuponer una recuperación parcial después de aproximadamente 6 meses. Por lo tanto, se podría administrar un segundo ciclo de radioterapia en casos urgentes con un riesgo aumentado pero aceptable al aplicar dosis de hasta 15 × 2 Gy, siempre que se respeten las dosis de tolerancia de los órganos críticos.

Un 5% de las pacientes que presentan metástasis óseas van a desarrollar una compresión medular. A nivel dorsal es donde se localiza el mayor porcentaje (70%), lumbar (20%) y cervical (10%).

La clínica que debe hacer sospechar su aparición es: Dolor que aumenta con los movimientos, alteraciones sensitivas, pérdida de fuerza, arreflexia o hiporreflexia y trastornos esfinterianos. La localización del dolor y de las alteraciones sensitivas asociadas hacen sospechar el nivel de la afectación medular. Ante la sospecha se debe realizar resonancia magnética (RM) urgente para su confirmación e iniciar corticoterapia, así como la valoración urgente quirúrgica.

En general, la planificación del tratamiento se realiza mediante TC o RM para la definición adecuada del volumen blanco. Al igual que en las metástasis óseas, se han evaluado diferentes conceptos de fraccionamiento en estudios prospectivos (1 × 8, 5 × 4, 10 × 3, 15 × 2.5, 20 × 2 Gy). Sin embargo, ningún régimen demostró ser marcadamente superior. El fraccionamiento prolongado parece ser beneficioso en cuanto a efectos terapéuticos de mayor duración y menor tasa de recidivas.

La respuesta a la radioterapia es buena consiguiendo una mejoría en el 75% de las pacientes, aunque las enfermas que ya presentaban sintomatología neurológica, en el momento del inicio del tratamiento, será difícil la recuperación.

## 4.2. Metástasis del Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>26,27</sup>.

Las metástasis cerebrales representan un problema de salud significativo. Se estima que entre 20% y 40% de los pacientes con cáncer desarrollarán metástasis cerebrales durante el curso de su enfermedad.

La Radiation Oncology Group (RTOG) ideó 3 grupos de pronóstico utilizando un análisis de partición recursivo basado en 1200 pacientes tratadas en ensayos clínicos prospectivos con radioterapia holocraneal (WBRT) sola o asociada con radiosensibilizadores: Clase I, pacientes con índice de Karnofsky (KPS)  $\geq 70$ , menos de 65 años de edad con control primario (3 meses de estabilidad en pruebas radiológicas) y sin metástasis extracraneales; clase III, KPS  $\leq 70$  y clase II, todos los demás. La supervivencia media fue de 7.1 meses, 4.2 meses y 2.3 meses para las clases I, II y III, respectivamente.

Las recomendaciones de tratamiento se basan en factores de la paciente (edad, estado funcional), y en factores tumorales (número y tamaño de las metástasis cerebrales), actividad de la enfermedad sistémica y las opciones de tratamiento disponibles (como el acceso a la neurocirugía o la radiocirugía estereotáxica).

Cuando la metástasis es única y las pacientes tienen un buen PS y una enfermedad extracraneal mínima o controlada, se recomienda la valoración neuroquirúrgica para la extirpación de la metástasis cerebral, especialmente si es más grande de 3-4 cm. La resección quirúrgica debe completarse con WBRT ya que se asocia con un aumento de la supervivencia sobre la irradiación exclusiva. Así mismo se reduce el riesgo de recurrencia local, aumenta el tiempo de independencia funcional y disminuye la probabilidad de muerte secundaria a la sintomatología neurológica.

Una opción alternativa a la WBRT es la radiocirugía estereotáxica (SRS); sin embargo, los datos que la apoyan son limitados, ya que no hay una evidencia clara.

Para una metástasis única  $< 3-4$  cm, y que la paciente no sea candidata al tratamiento quirúrgico, la SRS sola puede administrarse, pero no se considera un tratamiento estándar. Sin embargo, en ciertas situaciones clínicas donde la vigilancia y los tratamientos de rescate son fácilmente accesibles, podría ser la opción a elegir.

En las pacientes con hasta cuatro metástasis cerebrales, cada una de ellas menor de 4 cm, existen datos sólidos de que la administración de SRS después de WBRT mejora significativamente el control local y el PS en comparación con WBRT sola.

Cuando existen múltiples metástasis cerebrales, no elegibles para cirugía o SRS, la WBRT se asocia con una mejora en la supervivencia global en comparación con la ausencia de tratamiento o la administración exclusiva de esteroides.

Con respecto a las dosis a administrar, no se han demostrado diferencias en la supervivencia global o en el control sintomático entre los diversos esquemas de fraccionamiento utilizados. Los más frecuentes son 30 Gy en 10 fracciones diarias o 20 Gy en 5 fracciones diarias. Otros esquemas habituales son 37.5 Gy en 15 fracciones diarias y 40 Gy en 20 fracciones diarias.

## 4.3. Metástasis hepáticas<sup>28,29</sup>.

El hígado es un sitio común de metástasis, y para algunas pacientes, puede ser el único sitio de la enfermedad. En general, el tratamiento sistémico es el preferido para las metástasis hepáticas. Sin embargo, en pacientes seleccionadas con afectación limitada pueden ser adecuados para la resección quirúrgica, la ablación focal mínimamente invasiva o la radioterapia, con el objetivo de mejorar el intervalo hasta progresión y la supervivencia general.

Por otro lado, la radioterapia hepática de dosis baja (WLRT) puede administrarse a pacientes con síntomas de metástasis hepáticas difusas refractarias a la terapia sistémica, con el objetivo principal de reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Históricamente, la radioterapia ha tenido un papel limitado en el tratamiento de las metástasis hepáticas. La baja tolerancia del tejido hepático a la irradiación aumenta el riesgo de enfermedad hepática inducida por radiación (RILD). El síndrome de RILD se caracteriza por ascitis anictérica con elevación de la fosfatasa alcalina y transaminasas hepáticas, el cual aparece entre dos semanas a cuatro meses después del tratamiento radioterápico, pudiendo provocar una insuficiencia hepática y el fallecimiento de la paciente.

El tratamiento seguro con radioterapia de las metástasis hepáticas es posible con una técnica que administre una dosis de radiación limitada al tumor y una dosis mínima de radiación a los tejidos críticos circundantes. Esta técnica es la SBRT que administra, de forma precisa dosis altas en una sola o en algunas fracciones (1 a 6 fracciones), con ablación tumoral y máxima conservación del tejido normal.

Las mejores candidatas para SBRT son pacientes oligometastásicas con un buen estado de rendimiento (ECOG 0-1 o KPS > 70), enfermedad extrahepática controlada, número de lesiones hepáticas  $\leq 3$ , lesiones de tamaño  $\leq 3$  cm., distancia de la lesión a los órganos de riesgo (OAR) inferior a 8 mm, buena función hepática (Childs A) y volumen de hígado sano mayor de 1.000 cc. En pacientes con 4 metástasis hepáticas, diámetro comprendido entre 3 y 6 cm, distancia OAR entre 5 y 8 mm, función hepática moderada (Childs B) y volumen hepático sano entre 700 y 1.000 cc, el uso de SBRT debe evaluarse con precaución. Las pacientes con  $\geq 5$  lesiones hepáticas, diámetro mayor de 6 cm, distancia OAR inferior a 5 mm, función hepática inadecuada (Childs C) y volumen hepático sano menor de 700 cc, no son adecuadas para SBRT. La edad no es un criterio de selección SBRT, de hecho, es una terapia no invasiva y segura, ideal para pacientes ancianas, que a menudo no son adecuadas para la cirugía.

La SBRT requiere una distribución de dosis muy conformada en el volumen blanco, con múltiples haces que pueden utilizar geometrías coplanares o no coplanares. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y, posteriormente, la radioterapia arco volumétrica (VMAT) mejoran la distribución homogénea de la dosis reduciendo la irradiación de los OAR. El control de posición de la paciente es necesario antes de cada sesión de tratamiento. La radioterapia guiada por imagen (IGRT) debe realizarse antes de cada sesión para reducir las incertidumbres de posicionamiento. Los marcadores fiduciales se emplean para la localización de la metástasis en pacientes seleccionadas. La utilización de 4D-TC con control respiratorio y sistemas de inmovilización personalizados son imprescindibles para la correcta reproducibilidad de las sesiones de tratamiento.

Se recomienda una dosis total de 60 Gy para lesiones con un diámetro  $\leq 3$  cm, mientras que para lesiones con un diámetro  $> 3$  cm es necesaria una dosis más alta de prescripción para obtener un control local similar.

La toxicidad grave relacionada con la SBRT es infrecuente. El riesgo de enfermedad hepática inducida por radiación (RILD) en SBRT es bajo. La elevación transitoria grado 3 de los valores de enzimas hepáticas se desarrolla dentro de los 3 meses post-tratamiento. Otras toxicidades que se han notificado de forma poco frecuente son las complicaciones gastrointestinales. Se observó ulceración duodenal en 2 pacientes y perforación del colon en 1 paciente, todas con dosis máximas en porciones del intestino de más de 30 Gy en 3 fracciones.

El control local de las metástasis hepáticas mediante el uso de SBRT es favorable, con tasas que oscilan entre el 70 y el 100% al año y del 60 al 90% a los 2 años, dependiendo en gran medida del volumen del tumor, el tratamiento previo y la dosis de RT. La mediana de supervivencia general después de la SBRT varía de 10 a 34 meses, con tasas de supervivencia general de 2 años que oscilan entre el 30 y el 83%. Sin embargo, la progresión metastásica fuera del campo se desarrolla en una proporción sustancial de pacientes; por lo tanto, existe una sólida justificación para combinar SBRT con tratamientos sistémicos.

La RT también puede utilizarse con el objetivo de paliar los síntomas asociados a la existencia de metástasis hepáticas múltiples. En la mayoría de los casos, se administra como irradiación hepática total (WLRT) con dosis bajas y una técnica de campos de opuestos simples. El control de los síntomas se puede lograr con WLRT hipofraccionado en pocas fracciones con dosis totales relativamente bajas. El estudio The Trans Tasman Radiation Oncology Group con 10 Gy en 2 fracciones logró mejoría de los síntomas entre el 50 - 60% de las pacientes. Los resultados preliminares de otro estudio de Fase II sugieren que dosis tan bajas como 8 Gy en 1 fracción pueden ser efectivas para aliviar los síntomas.

### ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Los objetivos del tratamiento en el cáncer de mama metastásico son mejorar la supervivencia y calidad de vida de las pacientes.
- La selección del tratamiento debe ser individualizado considerando las características de la paciente y del tumor. Así, la extensión de la enfermedad, el estado de los receptores hormonales y de la expresión de HER2, el intervalo libre de enfermedad y los tratamientos recibidos previamente ayudarán a seleccionar el mejor tratamiento en cada situación.
- En el caso del cáncer de mama luminal, la HT es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, empleando HT secuencial siempre que la paciente se beneficie del mismo y no haya evidencia de enfermedad rápidamente progresiva/crisis visceral o de resistencia endocrina. La presencia de afectación visceral por sí sola no es una contraindicación.
- El enfoque en el cáncer de mama HER2 positivo incluye una combinación de quimioterapia y terapia anti HER2 siendo el doble bloqueo con trastuzumab, pertuzumab y taxanos el tratamiento de elección en primera línea. En las pacientes afectas de tumores triple negativos, la quimioterapia es el tratamiento de elección.
- La radioterapia tiene un papel muy importante dentro del tratamiento multidisciplinar de los tratamientos paliativos de la paciente oncológica. Su objetivo es el control sintomático y la mejora de la calidad de vida de las pacientes.
- Muy frecuentemente, los tratamientos administrados son hipofraccionados. Como su nombre indica, se refiere a la administración de la dosis prevista en un número menor de sesiones de las que se utilizarían en un esquema normal. La dosis por fracción es mayor que en el tratamiento estándar, siendo frecuentemente entre 3 Gy y 8 Gy.
- Las pacientes que reciben tratamiento sintomático, generalmente tienen una expectativa de vida limitada, molestias físicas con el transporte, agotamiento psicológico y rechazo a los tratamientos prolongados, favoreciendo estos estados la aceptación de tratamientos más cortos con una alta eficacia.

## Bibliografía:

- [1] Las cifras del cáncer en España 2018. SEOM Sociedade Española de Oncología Médica. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf)
- [2] Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advances breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
- [3] Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single Institution analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(1):101-8.
- [4] Chacón López-Muñoz JL, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, et al. SEOM clinical guidelines in advances and recurrent breast cancer *clin Transl Oncol* 2018; 21(1):31-45.
- [5] Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1285-91.
- [6] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500mg versus anastrozole 1mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomized, double-blind phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
- [7] Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24): 2465-72.
- [8] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.
- [9] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
- [10] Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *American Society of Clinical Oncology Guideline*. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069-103.
- [11] Di Leo AD, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500mg vs 250mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337.
- [12] Miller WR, Bartlett J, Brodie AMH, et al. Aromatase inhibitors: are the differences between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors and do they matter? *Oncologist*. 2008;13(8):829-37.
- [13] Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR (+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013;30(10):870-84.
- [14] Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98(2):229-38.
- [15] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over expresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
- [16] Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-43.
- [17] Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732-42.
- [18] Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;15(7):689-99.
- [19] Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2736-40.
- [20] Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, et al. Combination versus sequential agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD008792.
- [21] Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxans alone or in combination with anthracyclines as first line therapy for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1980-6.
- [22] Tutt A, Tovey H, Chang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: The TNT trial. *Nat Med*. 2018;24: 628-37.
- [23] Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA et al. Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):1-7.
- [24] Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):965-76.
- [25] Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F et al: DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 2009;185(7):417-24.
- [26] Linskey ME, Andreys DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):45-68.
- [27] Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96: 17-32.
- [28] Høyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1047-57.
- [29] Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(3):190-7.

## ► Capítulo 68

# Tratamiento de soporte y cuidados paliativos.

Jordi Trelis Navarro, Gala Serrano Bermúdez

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, representando el 30% de todos los cánceres que se diagnostican en la población femenina. El cáncer de mama en varones es poco frecuente, y equivale alrededor del 1%<sup>1</sup>. El cáncer de mama se considera metastásico ante la presencia de enfermedad macroscópica a distancia. En un 5-10% de los casos, la enfermedad se presenta de forma diseminada, siendo el lugar más frecuente de la localización de las metástasis óseas (40-60% de las pacientes), en pulmón (15-22%), pleura (10-14%), partes blandas (8-14%), hígado (3-10%) y Sistema Nervioso Central (SNC) (2-15%). En tumores triple negativo o HER2 positivo, la diseminación más frecuente suele ser en forma de metástasis viscerales y del SNC<sup>2</sup>.

El curso clínico del cáncer de mama avanzado depende de la biología tumoral y de la respuesta a los diferentes tratamientos oncoespecíficos. Así pues, puede haber desde pacientes con cáncer avanzado con buen control global de síntomas durante años a pacientes que evolucionan desfavorablemente en pocos meses. La media global de supervivencia en casos de cáncer diseminado oscila entre 24-36 meses desde el diagnóstico, siendo de peor pronóstico los tumores triple negativos.

En casos de cáncer de mama avanzado y en aquellos no avanzados pero con mal control de síntomas, se considera necesaria una valoración multidisciplinar, que contemple el control de síntomas y de aspectos sociofamiliares, emocionales y espirituales<sup>3</sup>.

## 1. Indicación de la intervención de cuidados paliativos.

La intervención paliativa en el cáncer de mama avanzado se centra en la identificación de las necesidades de la paciente y de su familia, siendo esta intervención complementaria a la intervención oncológica centrada más en la curación y el mayor control de la enfermedad<sup>4</sup>. El objetivo es reducir el sufrimiento provocado por la progresión de la enfermedad, o por los efectos secundarios de los tratamientos recibidos o por las patologías intercurrentes aparecidas, mediante una evaluación integral (física, emocional, social y espiritual) con una visión multidisciplinaria<sup>5</sup>. No obstante, el modelo de intervención de cuidados paliativos en pacientes con cáncer ha evolucionado, consiguiendo que el control de síntomas no sólo esté presente en la fase avanzada de la enfermedad y final de vida, sino cada vez más en la fase inicial de la misma<sup>6</sup>. Así pues, se considera que los cuidados paliativos deberían intervenir desde las primeras fases de la enfermedad si la situación lo requiere, sabiendo que las decisiones terapéuticas en esta fase son decisivas de cara al futuro. **Fig. 68.1** véase pág. 517

En situación avanzada de enfermedad, la intervención paliativa debe de ser mayor<sup>7</sup>, para garantizar un mejor control sintomático, facilitando además la toma de decisiones y los cuidados en la etapa final de la vida<sup>8</sup>.

## 2. Control de síntomas.

En cáncer de mama, se recomienda realizar una buena valoración de los síntomas, especialmente en pacientes con progresión locoregional o metastásica de la enfermedad. Según la Escala Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) que evalúa el promedio de intensidad de los síntomas<sup>9</sup>, considera tener en cuenta los siguientes: Dolor, disnea, astenia, anorexia, xerostomía, náuseas, vómitos, estreñimiento e insomnio. De forma sistemática, se recomienda el uso de herramientas de evaluación que deben estar presentes en toda valoración multidimensional<sup>10</sup>.

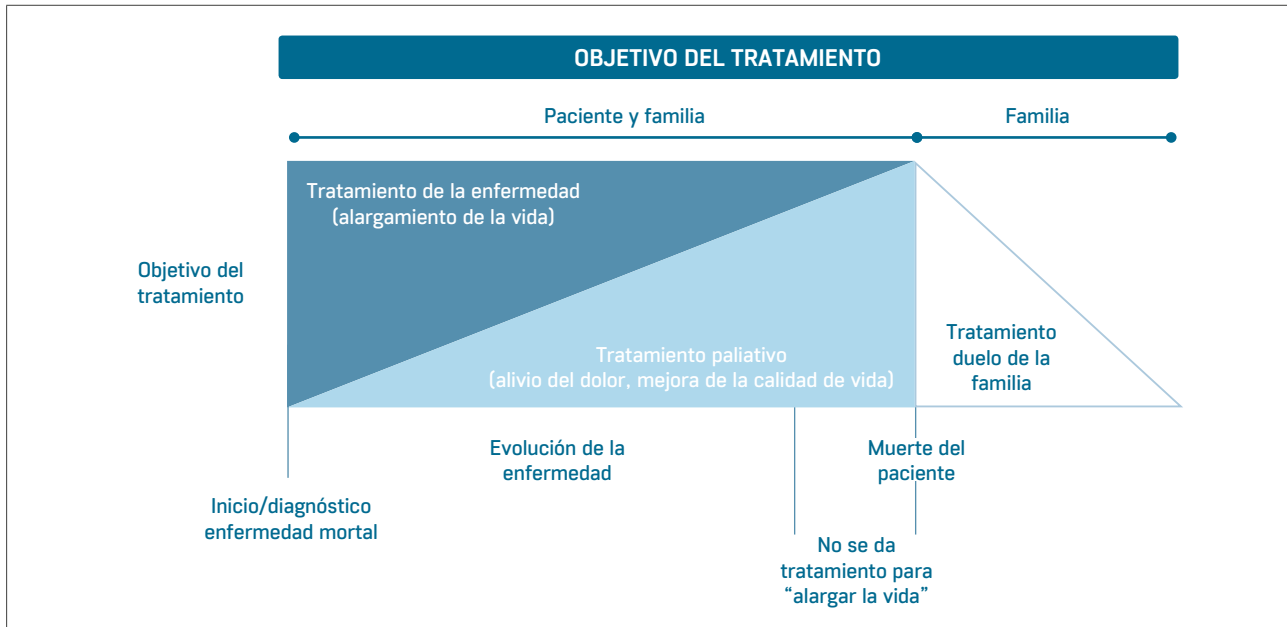


Figura 68.1. Intervención de los cuidados paliativos en las distintas fases de la enfermedad.

La valoración multidimensional debe incluir también la esfera familiar, identificando el cuidador principal y la capacidad cuidadora de la familia, la esfera social, laboral, emocional (especialmente ansiedad y tristeza) y las creencias espirituales de la paciente.

Uno de los objetivos de la estrategia terapéutica es poder realizar tratamientos preventivos para aquellas situaciones en las que se tiene la seguridad que aparecerán, como por ejemplo, la administración de laxantes o antieméticos al iniciar tratamiento con opioides.

## 2.1. Dolor.

El dolor es un síntoma frecuente en la paciente con cáncer, globalmente está presente en el 30% de las pacientes en el momento del diagnóstico, incrementándose la prevalencia en fases iniciales (48%) y avanzadas (74%) de la enfermedad. Además, hay que tener en cuenta que hasta en un 20% de los dolores pueden ser causados por el propio tratamiento oncoespecífico<sup>11</sup>. El abordaje para el control del dolor requiere de una evaluación precisa<sup>9,12</sup> según la Clasificación de Edmonton, así como valorar la mejor opción analgésica y la necesidad de analgesia adyuvante según la pauta indicada en la escalera analgésica de la OMS. **Fig. 68.2** y **Tabla 68.1** véase pág. 518

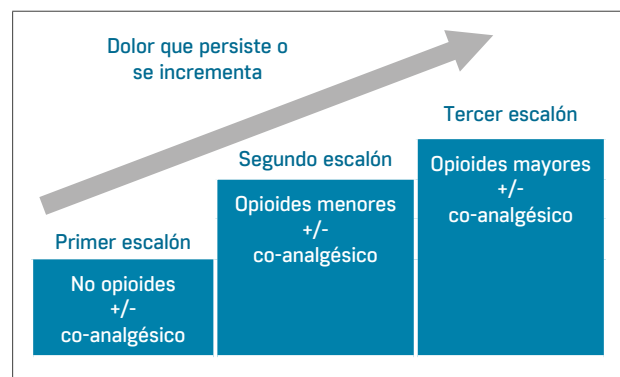


Figura 68.2. Escalera analgésica de la OMS.

Los analgésicos de primer escalón (paracetamol, AINES) serán de elección para controlar un dolor leve, eligiendo el que presente máxima potencia analgésica con menores efectos secundarios. Para un dolor de intensidad moderada se dispone de analgésicos de segundo escalón, que incluye los opioides menores (tramadol, codeína). No está recomendada la asociación de dos opioides menores. Cuando el dolor es fuerte /insoportable, se indican analgésicos del tercer escalón, que incluye los opioides mayores (morfina, fentanilo, buprenorfina, metadona, oxicodona, tapentadol). La rotación de opioide o cambio de opioide potente, se considera una técnica eficaz en pacientes con mal control del dolor, siempre recomendable a realizar por unidades de cuidados paliativos.

▸ Parámetro	▸ Nomenclatura ECS-CP	▸ Nomenclatura ICO	▸ Descripción
Mecanismo del dolor	No	N0	Ausencia de dolor.
	Nc	N1	Cualquier combinación de dolor visceral y/u ósea o partes blandas.
	Ne	N2	Dolor neuropático con o sin combinación de dolor nociocéptico.
	Nx	Nx	Información insuficiente para clasificar.
Dolor incidental	Io	I0	Ausencia de dolor incidental.
	Ic	I1	Dolor incidental presente.
	Ix	Ix	Información insuficiente para clasificar.
Malestar psicológico	Po	P0	Ausencia de malestar psicológico.
	Pp	P1	Malestar psicológico presente.
	Pe	Px	Información insuficiente para clasificar.
Conducta adictiva	Ao	A0	Ausencia de conducta adictiva.
	Aa	A1	Conducta adictiva presente.
	Ax	Ax	Información insuficiente para clasificar.
Deterioro cognitivo	Co	C0	Ausencia de deterioro: capaz de proporcionar una historia detallada de su dolor actual y pasado.
	Ci	C1	Deterioro parcial: deterioro suficiente para afectar la capacidad del paciente para proporcionar una historia detallada de su dolor actual y pasado.
	Cu	C2	Deterioro completo: no responde, en <i>delirium</i> o demencia, sin poder proporcionar historia de su dolor actual y pasado.
	Cx	Cx	Información insuficiente para clasificar.

Tabla 68.I. Clasificación del dolor según Edmonton.



La combinación de fármacos de la escalera analgésica de la OMS junto a coanalgésicos (AINES) y adyuvantes (gabapentina) suelen conseguir controlar el dolor en el 80% de los casos. El 20% restante es el denominado dolor difícil o refractario, que precisará asociar a las medidas anteriores otras terapias analgésicas, a destacar: radioterapia, radioisótopos, técnicas anestésicas, crioterapia, cementoplastia entre otras. La radioterapia se considera el tratamiento de elección en casos de dolor producido por metástasis óseas o tumoraciones de partes blandas. Los radioisótopos estarían indicados en pacientes con dolores óseos politópicos, que se correspondan a lesiones captantes en la gammagrafía ósea. Las técnicas anestésicas deben considerarse cuando el dolor se hace refractario, o aparecen efectos secundarios intolerables, o signos de toxicidad opioide<sup>13</sup>.

La crioablación es una técnica en la que el frío extremo (-40°C) se aplica a la lesión mediante una criosonda guiada por imagen. Los ciclos de congelación y descongelación, logrados con argón y gas helio respectivamente, se alternan para inducir la necrosis tisular, lo que reduce el tamaño del tumor y las citoquinas involucradas en los impulsos nerviosos<sup>14</sup>. Las indicaciones de la crioablación serían: Lesión osteolítica, metástasis ósea mixta o lesión de tejidos blandos. Las lesiones excluidas serían las ubicadas a menos de 1 cm. de zonas de alto riesgo, como los grandes vasos sanguíneos o nervios, la médula espinal o la vejiga. La cementoplastia utiliza el cemento acrílico o polimetilmetacrilato para cimentar las metástasis óseas líticas dolorosas<sup>11</sup>. En pacientes con fragilidad cognitiva, deben usarse escalas de dolor validadas<sup>15</sup>.

## 2.2. Disnea.

La disnea suele estar relacionada con enfermedad locoregional y sobre todo metastásica en el cáncer de mama por aparición de metástasis pleuro-pulmonares, linfangitis o neumonitis por secundarismos de los tratamientos oncoactivos. Dependiendo de la causa que la provoque, se procederá al tratamiento causal (ej. derrame pleural, TEP, neumonitis, etc.). Para el tratamiento sintomático, el uso de fármacos como los corticoides, y la combinación de opioides y benzodiazepinas son los de elección. Debe tenerse en cuenta también medidas relacionadas con la fisioterapia y cuidados generales como la circulación

de aire y una comunicación eficaz que permita disminuir el impacto emocional que pueda provocar este síntoma<sup>16</sup>.

## 2.3. Astenia.

La astenia puede estar presente en la fase inicial de la enfermedad como síntoma per se, puede aparecer en el transcurso de esta, puede estar asociada a tratamientos específicos y en fases avanzadas puede ser un síntoma muy prevalente. El tratamiento abarca desde tratar causas reversibles como la anemia o alteraciones endocrinológicas, hasta causas que precisaran un tratamiento paliativo mediante glucocorticoides o psicoestimulantes o el ejercicio físico<sup>17</sup>. Desde el punto de vista psicológico, el promover la adaptación al síntoma puede funcionar sobre todo en fases de enfermedad avanzada.

## 2.4. Anorexia.

Es uno de los síntomas que más preocupa a la paciente y sobre todo a la familia. Suele ser más marcado en fases avanzadas de la enfermedad, o en períodos de tratamiento con quimioterapia debido a náuseas y/o vómitos acompañantes. Los glucocorticoides, el acetato de megestrol y los antieméticos pueden ser tratamientos recomendados. La única consideración es utilizarlos en períodos de tiempo definidos que permitan evaluar resultados y evitar efectos secundarios asociados como en el caso de los glucocorticoides<sup>18</sup>. El soporte nutricional sólo estaría indicado en situaciones específicas que implicaran un episodio de malnutrición reversible, no por progresión de la enfermedad. Es importante definir dietas adaptadas a las preferencias de la paciente que permitan combinar textura, color, sabor y cantidad.

## 2.5. Xerostomía.

Es la sensación de tener sequedad de boca, secundaria a una disminución de la secreción salival. Las causas pueden ser múltiples y variadas, desde causas producidas por los tratamientos/técnicas antineoplásicas, producidas por alteraciones de la mucosa, enfermedades asociadas o debido a tratamientos farmacológicos con opioides, neurolépticos y anticolinérgicos entre otros. El abordaje terapéutico no farmacológico es el idóneo mediante acciones que sirvan para aumentar la salivación (enjuagues, cubitos de hielo, fruta fría), acciones dirigidas a la

protección de estructuras orales (higiene oral, colutorios hidratación de labios) y el uso de tratamiento sustitutivo como la saliva artificial en algunos casos<sup>19</sup>. Se ha ensayado tratamiento farmacológico con pilocarpina y cevimilina.

## 2.6. Nauseas / vómitos.

La aparición de nauseas y/o vómitos en la paciente con cáncer de mama puede ser multifactorial. Destacan cuando son un efecto secundario al tratamiento oncoespecífico, o al iniciar tratamiento con opioides, o debido a una progresión de la enfermedad (aparición de metástasis cerebrales). Existen tratamientos diana que actúan bloqueando o antagonizando los neurotransmisores implicados en la fisiopatología del vómito según sea la causa de origen central o periférica. Los antieméticos de acción más periférica serían los procinéticos, y los antieméticos de acción central estarían más indicados si la causa implica la estimulación de la zona gatillo cerebral. Habitualmente de inicio se indican fármacos como la metoclopramida o la domperidona, para ir escalando a corticoides (especialmente dexametasona), haloperidol (acción central como antagonista dopaminérgico), ondansetrón (acción central como antagonista serotoninérgico), y otros más novedosos como antagonistas de los receptores NK1, o los cannabinoides aprobados en varios países por el efecto antiemético<sup>20</sup>. El nivel de intensidad de náuseas y vómitos va a definir el uso de vías alternativas de administración de tratamiento, diferentes a la vía oral, como son la intravenosa o subcutánea. Medidas a tener en cuenta son no forzar la ingesta, tomar alimento sólido o líquido en pequeñas cantidades, definir un intervalo entre tomas adecuado y disponer de medidas sencillas de relajación para disminuir el acto reflejo del vómito.

## 2.7. Estreñimiento.

El estreñimiento es un síntoma prevalente en oncología, que a menudo está infradiagnosticado e infratratado. Se trata de un síntoma plurietiológico, donde el uso de diferentes tipos de fármacos, entre ellos los opioides, la movilidad y la ingesta juegan un rol importante en su desarrollo. Se disponen de criterios diagnósticos como los criterios Roma IV<sup>21</sup>. El tratamiento se basa en la combinación de medidas generales como la ingesta de agua y fibra, la movilidad y el tratamiento farmacológico.

El uso de laxantes osmóticos (lactulosa, sales de magnesio) o estimuladores (bisacodilo, picosulfato) de forma individual según la característica de la hez, o de forma combinada junto a medidas rectales si se precisan, son la clave del tratamiento. No se recomiendan laxantes formadores de masa. En casos de estreñimiento refractario por opioides, se podría utilizar antagonistas opioides como la metilnaltrexona, naloxegol y naldemedine.

## 2.8. Insomnio.

El insomnio se define como la dificultad en la instauración o mantenimiento del sueño. A su vez, puede ser transitorio (días de duración), de corta duración (1 a 3 semanas) o duración larga (más de 3 semanas). La etiología del insomnio es multifactorial: por la enfermedad oncológica, los tratamientos y los fármacos, un mal control de síntomas que impida el descanso (por ejemplo, un dolor) o el malestar emocional que acompaña el proceso oncológico.

Actualmente, los fármacos más empleados en el manejo del insomnio son las benzodiazepinas e imidazopiridinas. La elección de una u otra benzodiazepina depende de factores farmacocinéticos, tales como su rapidez de absorción, vida media de eliminación o la existencia de metabolitos activos que pueden producir problemas a largo plazo. En pacientes con cáncer avanzado o situación de fragilidad (final de vida, fragilidad cognitiva), se recomienda mejor el uso de neurolépticos que no benzodiazepinas por el riesgo de desarrollar un episodio de delirium.

## 2.9. Depresión.

El diagnóstico de un trastorno depresivo mayor se basa en la presencia de síntomas emocionales (tristeza, anhedonia, etc.), síntomas somáticos (anorexia, astenia, pérdida de peso, etc.) y síntomas conductuales (aislamiento social, disminución de actividades, etc.). En la paciente con cáncer, algunos de estos síntomas ya son propios de la enfermedad oncológica, con lo que se utilizan los criterios de Endicott (1984) para el diagnóstico de depresión de pacientes oncológicas<sup>22</sup>.

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) son los fármacos que presentan un mejor perfil terapéutico y escasa interacción con otros fármacos. Se consideran de elección: Sertralina, citalopram y escitalopram.

Otros síntomas que explorar en la paciente con cáncer de mama es la ansiedad, irritabilidad, ideación de muerte o ideación autolítica en los casos que se considere.

### 3. Atención en el final de la vida.

La atención al proceso de final de vida debe de estar dirigida a ofrecer el máximo de bienestar y confort al paciente y su familia. Para llevarlo a cabo, es necesario identificar cuáles son las necesidades de atención, ya sean físicas, emocionales, sociales y espirituales mediante la intervención de un equipo multidisciplinario con conocimiento y experiencia en el tema. Es en esta fase dónde se debe garantizar y exigir un control de la situación a la perfección. Un instrumento que facilita la intervención es el denominado plan de acción o advanced care planning<sup>17</sup>. Este plan de acción consiste en definir acciones para cada una de las necesidades de atención identificadas, identificando responsables de ejecución para cada acción, así como el sistema utilizado para evaluar el grado de cumplimiento de esta. Un elemento clave es poder realizar y consensuar siempre que sea posible este plan con la paciente y/o familia. Otro elemento clave es disponer de los circuitos necesarios para ofrecer una atención continuada para cada caso, que aplique el plan de acción de forma estricta independientemente del recurso que lo atienda. Los profesionales responsables del proceso deberían de disponer de habilidades de comunicación para atender a pacientes en esta situación, así como a los familiares que perderán a un ser querido en un periodo corto de tiempo<sup>23</sup>.

En referencia al control de síntomas, debería realizarse un abordaje terapéutico proporcionado a la situación e intensidad de estos, abandonando las medidas que no aporten beneficio añadido, así como, exploraciones complementarias que no ofrezcan ningún cambio en la estrategia a seguir. En esta situación, el factor tiempo debería de ser una variable independiente, ya que el objetivo es procurar el mayor bienestar a la paciente, pero a menudo se convierte en un factor fundamental para la toma de decisiones. En este sentido, son útiles escalas<sup>24</sup> que permitan identificar el pronóstico de la paciente como el Papscore (Tabla 68.II), o escalas que contemplan diferentes aspectos del estado general de la paciente y que están validadas en pacientes en situación paliativa<sup>25,26</sup>.

▷ Disnea		▷ Impresión Clínica de Supervivencia (semanas)	
No	0		
Si	1	>12	0
		11-12	2
		9-10	2,5
		7-8	2,5
		5-6	4,5
		3-4	6
		1-2	8,5
▷ Anorexia		▷ Leucocitos totales	
No	0	Normal (4.800-8.500 cel/mm <sup>3</sup> )	0
		Alto (8.501-11.000 cel/mm <sup>3</sup> )	0,5
Si	1,5	Muy alto (>11.000 cel/mm <sup>3</sup> )	1,5
▷ KPS		▷ Linfocitos porcentaje	
≥50	0	Normal (20-40%)	0
30-40	0	Bajo (12-19,9%)	1
10-20	2,5	Muy bajo (0-11,9%)	2,5
▷ Grupos de riesgo (probabilidad de supervivencia a 30 días)			
A - > 70% -----		0 a 5,5 puntos	
B - 30-70% ----		5,6-11 puntos	
C - < 30% -----		11.1 – 17.5	

Tabla 68.II. Escala de valoración pronóstica. Papscore.

Los aspectos emocionales deben de ser tratados por personal experto<sup>27</sup>, sobre todo para minimizar el impacto que puede generar el proceso. También se recomienda explorar los valores de la persona, así como los aspectos espirituales (que pueden o no incluir creencias religiosas). Es también una etapa para comprobar si existe un documento de voluntades anticipadas, la falta de este no debería ser una limitación para planificar de forma conjunta el plan de acción descrito en el apartado anterior.

En referencia a los aspectos familiares hay elementos que puede ayudar en esta situación, como el poder favorecer la expresión de sentimientos, mantener la información actualizada sobre la situación actual y posible evolución, promover la participación en la atención proporcionando elementos que permitan mejorar los cuidados que realizan<sup>16</sup>. Otros aspectos a tener en cuenta es poder identificar los riesgos de claudicación o fragilidad en el cuidador principal, así como prevenir un duelo patológico en los casos más vulnerables (ej. pacientes con cáncer de mama jóvenes en proceso de final de vida, con hijos menores...).

En situación de la etapa final de la vida, un elemento indispensable para la paciente y la familia es disponer de un equipo referente para todo el proceso, accesible y con disponibilidad para poder dar respuesta a una situación cambiante e intensa. El equipo que atiende a la paciente y a la familia, habitualmente un equipo de cuidados paliativos<sup>17</sup>, debe trabajar para abarcar aspectos de cierre de vida, sensación de legado, transcendencia y el sentido y valores que realmente proporcionaran el bienestar final de la paciente y la familia.

#### Take-Home messages: Ideas a retener.

- La intervención paliativa en el cáncer de mama avanzado se centra en la identificación de las necesidades de la paciente y de su familia en cualquier momento de la enfermedad.
- Se consideran síntomas prevalentes: Dolor, disnea, astenia, anorexia, xerostomía, náuseas, vómitos, estreñimiento e insomnio.
- El dolor es un síntoma frecuente en el cáncer, está presente en el 30% de las pacientes en el momento del diagnóstico y en el 74% en fases avanzadas.
- Los opioides y las benzodiazepinas pueden mejorar la disnea, el ejercicio físico controlado puede aliviar la astenia y la anorexia requiere medidas no farmacológicas.
- El objetivo del tratamiento de la xerostomía es incrementar la producción de saliva. La etiología de las náuseas y vómitos definirá el tratamiento a seguir y el estreñimiento precisa a menudo de la combinación de laxantes.
- Los neurolépticos son de elección en insomnio asociado a la enfermedad avanzada. Utilizar los criterios de Endicott para el diagnóstico de la depresión y en caso necesario prescribir Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

## Bibliografía:

- [1] SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica Las cifras del cáncer en España. 2016. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2016.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf)
- [2] ICO Institut Català d'Oncologia. Praxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de mama. 3ª edició. 2016. Disponible en: [http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies\\_i\\_protocols/](http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/)
- [3] Greer JA, Jackson VA, Meier DE et al. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(5):349-63.
- [4] Gómez-Batiste 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 (Barc)* 2010;135(2):83-9.
- [5] Cardoso F, Costa A., Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014;23:489-502.
- [6] Gómez-Batiste X, Caja C, Espinosa J et al. The Catalonia World Health Organization demonstration project for palliative care implementation: Quantitative and qualitative results at 20 years. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(4):783-94.
- [7] Arrieta M, Balagué L, Bañuelos A, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Ministerio de sanidad y consumo. 1ª edición. Bizkaia: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2008. ISBN: 978-84-457-2733-1.
- [8] Unidad de cuidados paliativos. Estándares y recomendaciones. Edita y distribuye: Ministerio de Sanidad y Política Social 2010. NIPO: 840-10-025-7. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_428\\_Paliativos\\_Osteba\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_compl.pdf)
- [9] Nekolaichuck CL, Fainsinger RL, Lawlor PG. A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for Cancer Pain. *Palliat Med* 2005;19:466-76.
- [10] Garzon C, Martinez E, Juliá J et al. Herramientas para la evaluación multidimensional de uso para médicos de Cuidados Paliativos: Proyecto ICO-Tool Kit. *Med Pal (Madrid)* 2010;17(6):348-59.
- [11] ICO Institut Català d'Oncologia. Praxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de mama. 2ª edició. 2012.
- [12] Badia X, Muriel C, Gracia A et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc.)* 2003;120(2):52-9.
- [13] Palanca Sánchez I, Puig Riera de Coniás MM, Elola Somoza J, Grupo de Expertos. Unidad de tratamiento de dolor: Estándares y recomendaciones. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid: Publicaciones de la administración general del Estado; 2011. NIPO: 86011230X.
- [14] Filippiadis DK, Tutton S, Kelekis A. Percutaneous bone lesion ablation. *Radiol Med* 2014;119(7):462-69.
- [15] Warden V, Hurlley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4(1):9-15.
- [16] Julià-Torras J, González Bautista S. Disnea. En: Julià-Torras J, Serrano G. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer. 4ª edición. Madrid: Aran Ediciones SA; 2019; p: 199-203.
- [17] CO Institut Català d'Oncologia. Praxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de mama. 1ª edició. 2014.
- [18] Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; Jul 7(7): CD006704.
- [19] Trellis J. Situación de últimos días. En Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado terminal. 3ª edición. Madrid: Aran Ediciones SA; 2013. p. 335-344. ISBN:9788496881488.
- [20] Tuca A, Calsina-Bernana A, Rodríguez M. Náuseas y vómitos. En: Julià-Torras J, Serrano G. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer. 4ª edición. Madrid: Aran Ediciones SA; 2019; p: 158-166.
- [21] Simrren N, Palsos OS, Whitehead WE. Up date on Roma IV criteria for colorectal disorders: Implications for clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(4):15.
- [22] Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984;53(10 supl.):2243-9.
- [23] Kissane DW, Bylund CL, Banerjee SC et al. Communication skills training for oncology professionals. *J Clin Oncol.* 2012;30(11):1242-7.
- [24] Maltoni M, Nanni O, Piovano M et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian multicenter study group on palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(4):240-7.
- [25] Virik K, Glare P. Validation of the palliative performance scale for inpatients admitted to a palliative care unit in Sydney, Australia. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(6):455-7.
- [26] Ho F, Lau F, Downing MG et al. A reliability and validity study of the Palliative Performance Scale. *BMC Palliat Care* 2008; 7:10.
- [27] Krikorian A, Limonero JT, Maté J. Suffering and distress at the end-of-life. *Psychooncology* 2012;21(8):799-808.

## ► Capítulo 69

# Niveles de evidencia en investigación clínica y ensayos clínicos en fase temprana.

Estela Vega Alonso, Beatriz Rojas García,  
Cristina Pernaut Sánchez, Natalia Ramírez Merino.

### 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación.

Para avanzar en medicina es necesaria la investigación clínica y el análisis de los resultados en salud. Por ello en este capítulo se revisarán los niveles de evidencia en investigación clínica y a repasar en que consisten y como se llevan a cabo los ensayos clínicos en fase inicial.

En la última década ha habido un incremento exponencial en la literatura médica, y a día de hoy existe una gran cantidad de publicaciones disponibles, de rápido y fácil acceso. Por ello, es preciso para los clínicos conocer bien los niveles de evidencia y grados de recomendación para poder hacer una lectura crítica de las publicaciones y valorar la investigación publicada, determinar su validez y resumir su utilidad en la práctica clínica.

En la práctica diaria, el profesional sanitario debe tomar múltiples decisiones sobre la atención de sus pacientes (ejemplo: La estrategia idónea para diagnosticar un problema o la terapia más adecuada para tratarlo). La necesidad de que estas decisiones se basen en las mejores pruebas disponibles procedentes de la investigación científica, identificadas y evaluadas con rigor, ha hecho que, en los últimos años, los profesionales sanitarios muestren un interés creciente en los aspectos relacionados con la denominada Medicina Basada en la Evidencia (MBE).

La práctica de la MBE significa la integración de la maestría clínica individual y la experiencia, con las mejores evidencias clínicas externas disponibles procedentes de la investigación clínica.

La MBE es el cuidado de las pacientes usando la mejor evidencia de la investigación disponible para guiar la toma de decisiones clínicas.

El concepto de MBE fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá en el año 1990<sup>1</sup>. En palabras de David Sackett, mentor de la MBE, **“la medicina basada en la evidencia es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”**<sup>2</sup>.

La MBE se refiere, por tanto, al proceso sistemático de búsqueda, evaluación y uso de los hallazgos de la investigación biomédica como base esencial para la toma de decisiones en la práctica clínica.

Existen múltiples propuestas y clasificaciones para valorar la evidencia en el ámbito de la salud. Con este capítulo de revisión se pretende describir los sistemas de niveles de evidencia, actualizar la información y desarrollar las clasificaciones más utilizadas, analizando sus principales diferencias y aplicaciones para que el profesional pueda conocer, elegir y tomar así decisiones sanitarias de práctica clínica basadas en la mejor evidencia disponible.

Los niveles de evidencia fueron originariamente descritos por la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)<sup>3</sup>, creada en el año 1976 en una conferencia que reunió a los 10 ministros de sanidad canadienses. Fue el mismo grupo quien separó los niveles de evidencia de los grados de recomendación. En el desarrollo de su metodología contemplaron el peso de la evidencia científica a la hora de hacer las recomendaciones. En concreto, el documento presentado en 1979 por este grupo desarrollaba recomendaciones sobre si incluir o no intervenciones de prevención concretas en las revisiones médicas periódicas en personas sanas. Los autores desarrollaron un sistema de niveles de evidencia.

Nivel	Tipo de evidencia
I	ECA con resultados claramente demostrados.
II	Pequeños ECAs con resultados ambiguos.
III	Estudios de cohortes y de caso-control.
IV	Estudios históricos (de caso-control o cohortes).
V	Serie de casos, estudios sin controles.

Tabla 69.I. Niveles de evidencia de Sackett. Adaptado de: Sackett DL. *Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents*. *Chest* 1989;95:2S-4S.

El epidemiólogo David L Sackett llevó a cabo su sistema de jerarquización de la evidencia en un artículo en 1989, tratando sobre agentes antitrombóticos. Siendo el nivel 1 “la mejor evidencia” y el nivel 5 “la peor, o menos buena”. Es una clasificación sencilla y fácilmente utilizable, y sus dos principales desventajas serían: que carece de subcategorías y por ello es difícil adjudicar un grado de recomendación exacto a cada nivel, y que contempla los estudios clásicos y robustos, y no considera estudios menos habituales o rigurosos como por ejemplo transversales. No obstante esta clasificación fue pionera y ha servido de base para el desarrollo de clasificaciones ulteriores. [Tabla 69.I](#)

Ambos sistemas dan el máximo nivel de evidencia a los ensayos clínicos randomizados y controlados (ECA o RCT) y a las series de casos y opiniones de expertos el nivel mínimo. Los ECA serían estudios de máximo nivel porque se diseñan evitando sesgos y tienen menos riesgo de errores sistemáticos. En el lado contrario, una serie de casos o una opinión de experto estaría sesgado por la experiencia de autor/es u opiniones, además de por no tener un control sobre los factores de confusión. Esta categorización se mantiene siempre teniendo en cuenta que cada tipo de estudio cumple con un correcto diseño, es decir, los niveles de evidencia tienen que contar con la calidad de los datos.

La evidencia científica se presenta de manera jerárquica. Los profesionales deben estar capacitados para poder realizar una lectura crítica, y según cada tipo de estudio, los diseños de los mismos y los posibles sesgos para poder tomar las mejores decisiones clínicas.

Posteriormente, otras sociedades científicas e instituciones, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia han ido desarrollando diversos sistemas de clasificación más completos y complejos para evaluar y estructurar los niveles de evidencia y para establecer los grados de recomendación. De hecho llegan a existir más de 100 sistemas de clasificación para valorar la calidad de la evidencia.

Los más utilizados son:

1 Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC).

2 Clasificación de Sackett.

3 US Preventive Services Task Force (USPSTF) actualmente en la AHRQ (US Agency for Health Care Policy and Research). [Tabla 69.II](#) véase pág. 526

4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Tabla 69.III.A](#) y [Tabla 69.III.B](#). véase pág. 526

5 National Institute for Clinical Excellence (NICE).

6 Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). [Tabla 69.IV](#) véase pág. 527

La mayoría de los sistemas de niveles de evidencia recogen unas categorías y unos grados de recomendación para toma de decisiones e intervenciones terapéuticas. El sistema inglés CEBM propuesto por Oxford presenta algunas diferencias respecto a los otros, suponiendo una innovación complementaria a otras iniciativas. Se caracteriza por valorar la evidencia según el área temática o escenario clínico, y así tiene en cuenta tanto las intervenciones terapéuticas como además las intervenciones ligadas al diagnóstico, las relacionadas con el pronóstico, los factores de riesgo y la evaluación económica. Este sistema tiene la ventaja de que tiene alto grado de especialización y que asegura el conocimiento más exacto para cada escenario. Pero sin embargo presenta términos epidemiológicos poco amigables y es de lectura poco fluida, con lo cual pierde la simpleza para hacerlo aplicable y de uso habitual.

▸ Nivel de evidencia	▸ Grado de recomendación	▸ Tipo de estudio
Ia	A	Meta-análisis de ECAs.
Ib		ECA.
IIa	B	Al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado, y sin aleatorización.
IIb		Al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.
III		Estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados (comparativos, de correlación, y casos-controles).
IV	C	Opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

Tabla 69.II. Niveles de evidencia y grado recomendación (AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality).

▸ Nivel de evidencia	▸ Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o con bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de caso-control, o estudio de este tipo de alta calidad con bajo riesgo de sesgos o azar y alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o caso-control con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar, y moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o caso-control con alto riesgo de confusión sesgos o azar y alta probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observacionales y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Tabla 69.III.A. Niveles de evidencia (SIGN).

▸ Grado de recomendación	▸ Nivel de evidencia
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicable a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestran globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestran globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+.

Tabla 69.III.B. Grado de recomendación (SIGN).



Estudios sobre tratamientos, prevención, etiología, complicaciones	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección).	A	1a
Ensayo clínico aleatorizado individual con intervalo de confianza estrecho.		1b
Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.		1c
Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.	B	2a
Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (<80% seguimiento).		2b
Outcomes research, estudios ecológicos o investigación de resultados en salud.		2c
Revisión sistemática de estudios casos y controles, con homogeneidad.		3a
Estudios de casos y controles.		3b
Series de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad.	C	4
Opinión de expertos sin valoración crítica o explícita, o basados en la fisiología, bench research o first principles.	D	5

Tabla 69.IV. Nivel de evidencia (CEBM).

Calidad de evidencia	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación fuerte, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)**
Moderada		Inconsistencia importante (-1)	Asociación muy fuerte, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)
Baja	Estudio observacional	Alguna (-1) o gran (-2)*** incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa	
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)

\*1=subir o bajar un nivel (por ejemplo, de alta a intermedia); 2=subir o bajar dos niveles (por ejemplo, de alta a baja).

\*\*Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en 2 o más estudios observacionales, sin factores de confusión plausibles.

\*\*\*Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes para la validez.

Tabla 69.V. Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

El NICE adapta el SIGN para los estudios de intervención y hace lo mismo con el CEBM para los estudios de pruebas de diagnóstico. La proliferación de sistemas de categorización de la evidencia también plantea potenciales problemas para los usuarios.

Además de estar en contradicción con el propio concepto de MBE, que se creó como instrumento para reducir las inconsistencias innecesarias y ayudar a estandarizar la práctica clínica, introducen una amplia gama de variabilidad, por ejemplo, en la nomenclatura.

Con el objetivo de abordar las deficiencias de los sistemas de clasificación de evidencia, expertos de las diferentes instituciones que desarrollaron las clasificaciones y/o autores de guías de práctica clínica crearon en el año 2000 el grupo de trabajo “**Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group**”<sup>4,5</sup>. **Tabla 69.V** véase pág. 527. Este grupo surgió persiguiendo el objetivo de desarrollar un método sencillo para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. GRADE fue elaborado en base a la experiencia previa con otras herramientas existentes para conseguir un sistema “**más razonable, confiable y ampliamente aplicable**”. Numerosas entidades e instituciones ya han adoptado este sistema de clasificación<sup>6-8</sup>.

La principal diferencia de este sistema en relación a otros es que GRADE no valora la calidad de un estudio individual, sino que le da un valor a la evidencia para una medida particular, a partir de varios estudios primarios. Los juicios en la atención sanitaria de la práctica clínica son complejos. Por ejemplo, el tratamiento de la depresión moderada, quien hace la recomendación ha de elegir entre los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) y los antidepresivos triciclos (ATC), y acordar qué variables de resultado considerar, qué evidencias incluir para cada variable, cómo evaluar la calidad de la evidencia y cómo determinar si los ISRS, comparados con los ATC, conllevan más beneficios que riesgos y también decidir si cualquier incremento de los beneficios de salud justifica los costes adicionales.

El sistema de clasificación GRADE juzga la calidad de la evidencia para cada variable importante, teniendo en cuenta el diseño del estudio, la calidad, la consistencia y si la evidencia es directa. Para hacer juicios acerca de la fuerza de la recomendación considera el balance entre beneficios y riesgos, la calidad de la evidencia, la aplicabilidad y el riesgo basal de la población de interés<sup>9</sup>.

Las ventajas del sistema GRADE respecto a otros son que utiliza definiciones explícitas y juicios secuenciales durante el proceso de clasificación; que proporciona una descripción detallada de los criterios para la calidad de evidencia para los resultados individuales y para la calidad general de la evidencia; que pesa la importancia relativa de los resultados; que considera el equilibrio entre los beneficios de salud versus los

daños, costos y gastos; y que permite desarrollar perfiles de evidencia y resúmenes de los hallazgos.

La calidad de la evidencia indica hasta qué punto se puede confiar en que el estimador del efecto es correcto. La fuerza de la recomendación dice hasta qué punto se puede confiar en que poner en práctica una recomendación conllevará más beneficios que riesgos. Cuando la calidad de la evidencia no es óptima, se podrían hacer recomendaciones erróneas.

Para **clasificar la calidad de la evidencia** sugiere las siguientes definiciones:

▸ **Alta:** Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.

▸ **Moderada:** Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza se tiene en el resultado estimado y que puedan modificar el resultado.

▸ **Baja:** Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que puedan modificar el resultado.

▸ **Muy baja:** Cualquier resultado estimado es muy incierto.

En los años de desarrollo de la MBE han sido numerosas las críticas recibidas. La principal, la más contundente y paradójica, ha sido el hecho de que no hay evidencia de que la práctica de la MBE sea más efectiva que la práctica habitual en conseguir mejores resultados en salud<sup>10</sup>. Se le ha criticado en líneas generales:

- Estar basada en el empirismo.
- Partir de una estrecha definición de la evidencia. Falta de evidencia de la eficacia de las intervenciones en los resultados en términos de salud de los pacientes.
- Utilidad limitada para pacientes individuales.
- Poder alterar la autonomía del médico y la relación médico-paciente.
- No incluir criterios de eficiencia ni requerimientos de estándares de estudios económicos en las valoraciones de calidad.

Por todo ello y tras reconocer el avance que ha supuesto el desarrollo de la MBE, la comunidad científica subraya que es necesario integrarla en la práctica clínica. El mayor cambio esperado es la transferencia del conocimiento asegurando que los clínicos cuenten con la evidencia actualizada para la práctica de cada día.

Para ello, es necesario:

- Facilitar el acceso inmediato a la mejor evidencia, en un formato fácil y hecho a medida de todos los implicados en las decisiones.
- Incorporar la experiencia acumulada de los clínicos a los resultados aportados por las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos.
- Desarrollar la investigación cualitativa.
- Desarrollar sistemas de medida de lo que se hace al usar la MBE y cómo usarla mejor.
- Incorporar los valores y expectativas de los pacientes e integrar de forma eficiente toda la información generada al tomar las decisiones clínicas.
- Claridad en los grados de recomendación: Equilibrio entre beneficio y riesgo y desarrollo de ayudas a las decisiones de los pacientes.

## 2. Ensayos clínicos en fase inicial.

### A Ensayos Fase 0<sup>11</sup>:

Los ensayos Fases 0 son ensayos sin intención terapéutica, previos al desarrollo de ensayos Fase I y II y que tienen como objeto principal descartar precozmente fármacos inactivos.

Las dos condiciones básicas para que un fármaco pueda entrar en un Fase 0 son dos. Por un lado un amplio margen terapéutico en su desarrollo preclínico, que implique la posibilidad de conseguir dosis biológicamente activas o con concentraciones séricas detectables a dosis muy por debajo de la que la investigación animal ha demostrado tóxica. El otro gran condicionante es la existencia de un ensayo, bien sea de actividad biológica en tumor o de determinación farmacocinética, ampliamente validado y robusto.

Si se unen estas dos condiciones al consentimiento informado y altruista del paciente para entrar en un ensayo sin ningún objetivo terapéutico, un ensayo Fase 0 es posible con algunas de las siguientes tres modalidades:

#### 1 Farmacocinético o de imagen:

Evalúa la biodistribución o la actividad a nivel de la diana biológica usando técnicas de imagen muy sensibles o microdosis. Para poder realizarlos la toxicología animal previa debería de haber demostrado que una dosis 100 veces mayor a la que se usará en humanos no tiene toxicidad de importancia.

#### 2 De dosis farmacológicamente relevantes:

En general estudian la farmacocinética o farmacodinamia (actividad sobre la diana biológica) de dos compuestos similares para saber cuál es más activo biológicamente o con una farmacocinética más favorable. Para ello se suele exigir que una dosis 50 veces mayor que la usada en humanos no haya generado toxicidad apreciable en un ensayo de dos semanas en ratones.

#### 3 De estudio farmacodinámico exclusivo:

Evalúa si el nuevo compuesto tiene actividad biológica sobre su diana molecular a dosis que han demostrado (de modo similar a los tipos previos) su seguridad. Pocos fármacos tienen estas condiciones antes de su desarrollo clínico por lo que estos estudios son escasos, sin embargo el futuro podría ver un desarrollo mayor de esta atractiva modalidad de investigación.

## B Ensayos Fase I<sup>11</sup>:

La manera habitual en que los nuevos fármacos entran en la experimentación humana es en la denominada Fase I. Esta fase abarca una variedad de ensayos que incluyen, desde los llamados “**ensayos de primera vez en humanos**” o “**First in Human**”, hasta estudios de combinación de fármacos ya conocidos, los llamados Fase Ib.

El objetivo básico de los ensayos Fase I es la definición de la dosis y esquema de administración óptimos para los ensayos Fase II, en que se explorará la eficacia terapéutica. Son ensayos clínicos que estudian aspectos tan importantes de la farmacología humana como son la farmacocinética y la farmacodinamia. Se realizan en un número limitado de sujetos, normalmente voluntarios sanos (aunque en oncología suelen llevarse a cabo en un número pequeño de enfermos) para proporcionar información preliminar de toxicidad, absorción, distribución, metabolismo, excreción, duración de la acción, interacciones con otros fármacos e incluso interacciones con alimentos. Estos ensayos sirven además para orientar la dosis, vía y pauta de administración para ensayos clínicos que se realicen posteriormente. Son imprescindibles para valorar la seguridad de la molécula en estudio. Se llevan a cabo en las llamadas Unidades de Investigación Clínica Fase I. Estas unidades deben cumplir con todos los requisitos impuestos por las autoridades en cuestión del personal cualificado, las instalaciones, los equipos y disponer de procedimientos normalizados de trabajo en los que se describan detalladamente las actividades que se lleven a cabo en la unidad.

En oncología, el diseño de la investigación en Fase I se ha desarrollado ampliamente alrededor de los fármacos quimioterápicos y la metodología se basa en el supuesto que la máxima eficacia se obtendrá a la máxima dosis tolerada. Este paradigma está actualmente muy en cuestión en lo que toca a los nuevos fármacos con dianas terapéuticas y mecanismos de acción muy diversos a los de la quimioterapia, las llamadas terapias biológicas, que constituyen la mayor parte de los anticancerosos que entran en la Fase I.

Asumido que estos ensayos siguen una metodología de incremento progresivo de dosis hasta llegar a la definir la dosis recomendada para la investigación en fases más avanzadas, la filosofía esencial que siguen estos ensayos es la de exponer a una mínima cantidad de pacientes a dosis subterapéuticas del fármaco, a la vez que evitan riesgos de toxicidad innecesarios. Las diversas metodologías para la realización de ensayos Fases I en humanos se pueden agrupar en dos grandes tipos de diseños: los diseños basados en reglas y los diseños basados en modelos.

Los diseños basados en reglas siguen esquemas de escalada ya prefijados y normas ya establecidas para la definición de la dosis recomendada para la Fase 2 (RP2D). A este grupo pertenece el esquema de escalado llamado de 7+7, que ha sido y es el más extendido con gran diferencia. En este esquema, la dosis inicial se fija, en base a los datos de toxicología animal asumiendo una dosis que se supone muy improbable que presente toxicidad. Posteriormente la dosis se va incrementando según estratos de dosis prefijados y que, tradicionalmente, seguían un esquema de incremento según la progresión de Fibonacci modificada (primera escalada 100, posteriormente, 67%, 50%, 40%, 77%). Los pacientes entran en los estratos uno a uno hasta completar estratos de 7 pacientes. Si ningún paciente presenta toxicidad limitante de dosis (TLD) se escala al siguiente estrato, si uno presenta toxicidad se recluta hasta 6 pacientes en este estrato antes de escalar. En general se define la dosis máxima tolerada como la de aquel estrato en que 2 de 6 pacientes experimentan TLD. La dosis RP2D suele ser la del estrato de dosis anterior.

Un subgrupo de los modelos basados en reglas es el de los modelos llamados de escalado. Aunque existen varios modelos, en general se basan en un escalado intrapaciente, es decir, que un paciente es expuesto a una dosis y, si no tiene toxicidad limitante, en ciclos subsiguientes es expuesto a dosis crecientes hasta que comienzan a aparecer toxicidades, momento en que el esquema se varía para pasar un similar al de 7+7.

Los esquemas de escalado rápido, frente a la ineficiencia y el elevado número de pacientes potencialmente expuestos a dosis sub-terapéuticas (que es el gran problema de los esquemas 7+7) ofrecen una mayor rapidez y un mayor número de pacientes expuestos a las dosis que después se considerarán terapéuticas. Implican un mayor riesgo de incurrir en errores de predicción de toxicidad en base a la heterogeneidad individual y una mayor dificultad de diferenciar toxicidad aguda de crónica en los pacientes en que se escala dosis en administraciones sucesivas.

La alternativa a los esquemas basados en reglas son los esquemas basados en modelos. Se denomina así ya que no siguen una norma prefijada sobre el número de pacientes en cada estrato de dosis, sino que el sistema va reaprendiendo en base a los datos que genera cada paciente y, en base a algoritmos estadísticos, tras cada paciente o grupo de pacientes se hace una estimación del riesgo de infra y sobredosis asociado a la distintas posibles escaladas de dosis, decidiéndose sobre cuál es la dosis adecuada en el siguiente estrato. Existen múltiples variedades de estos esquemas y sería imposible revisarlos aquí pero todos tienen como rasgo común la decisión progresiva y no prefijada, sobre los estratos de dosis.

Estos esquemas, modernos, complejos y potencialmente más eficaces, exigen unos requisitos muy específicos. Así, es necesario un conocimiento previo de la relación dosis/toxicidad de la droga, bien sea en base a la experimentación animal o en base a otros ensayos previos, por ello rara vez se utilizan en ensayos “**First in human**”. Este conocimiento previo basa las reglas estadísticas que, habitualmente siguen algoritmos bayesianos, exigiendo equipos de seguimiento del ensayo muy experto y con elevados conocimientos de estadística y farmacología. Por otro lado, las decisiones sobre las dosis sucesivas se toman de modo continuo por lo que exige una gran comunicación entre todo el equipo investigador, una comunicación inmediata de todos los datos obtenidos en la experimentación y una alta disponibilidad de los clínicos. Son, así, ensayos de metodología más compleja. Para una revisión más detallada ver la presentada por Tourneau y Lee<sup>12</sup>.

### 3. Ensayos en fases tardías<sup>13</sup>.

#### C Fase II:

Son ensayos pequeños (de uno 100-200 pacientes con la enfermedad de interés). Su objetivo es proporcionar una información preliminar sobre la eficacia del fármaco, establecer la dosis-respuesta, tolerancia, y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Deben ser preferentemente controlados (contar con un grupo de comparación de pacientes sin el tratamiento o con el tratamiento convencional) y aleatorizados.

#### D Fase III:

Son controlados y aleatorizados. Se realizan sobre una muestra más numerosa, cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad del nuevo fármaco considerando las alternativas terapéuticas disponibles (placebo, si no existe ninguna). Se trata del tipo de ensayos más frecuentemente encontrados en las publicaciones médicas.

#### E Fase IV:

Son estudios de vigilancia postcomercialización y a largo plazo. Su objetivo es evaluar la seguridad y efectividad mediante el estudio de nuevas indicaciones, monitorización de efectos secundarios, estudio de morbilidad y mortalidad a largo plazo. Deben ser perfectamente controlados (es decir, con un grupo control) y aleatorizados.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- La práctica de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) significa la integración de la maestría clínica individual y la experiencia, con las mejores evidencias clínicas externas disponibles procedentes de la investigación clínica.
- La MBE se refiere al proceso sistemático de búsqueda, evaluación y uso de los hallazgos de la investigación biomédica como base esencial para la toma de decisiones en la práctica clínica.
- Existen más de 100 sistemas de clasificación para valorar la calidad de la evidencia. Los más utilizados son: Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC), Clasificación de Sackett, US Preventive Services Task Force (USPSTF) actualmente en la AHRQ (US Agency for Health Care Policy and Research), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Clinical Excellence (NICE) y Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM).
- **Clasificación de la calidad de la evidencia.**  
**Alta:** Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.  
**Moderada:** Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que puedan modificar el resultado.  
**Baja:** Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que puedan modificar el resultado.  
**Muy baja:** Cualquier resultado estimado es muy incierto.
- **Ensayos clínicos.**  
**Fase 0:** Son ensayos sin intención terapéutica, previos al desarrollo de ensayos Fase I y II y que tienen como objeto principal descartar precozmente fármacos inactivos.

**Fase I:** El objetivo básico de los ensayos Fase I es la definición de la dosis y esquema de administración óptimos para los ensayos Fase II.

**Fase II:** Su objetivo es proporcionar una información preliminar sobre la eficacia del fármaco, establecer la dosis-respuesta, tolerancia, y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I.

**Fase III:** Son controlados y aleatorizados. Se realizan sobre una muestra más numerosa, cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad del nuevo fármaco. Se trata del tipo de ensayos más frecuentemente encontrados en las publicaciones médicas.

**Fase IV:** Son estudios de vigilancia postcomercialización y a largo plazo.

## 📖 Bibliografía:

- [1] Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268(17):2420-5.
- [2] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what is it and what isn't. BMJ 1996;312(7023):71-2.
- [3] Canadian Task Force on Preventive Health Care. History and methods. Disponible en: <https://canadiantaskforce.ca/about/history/>
- [4] Guyatt GH, Oxman A, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.
- [5] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-4.
- [6] Marzo M, Viana C. Calidad de la evidencia y grado de la recomendación. Guías clínicas 2007, 7 Supl 1:6. Disponible en: <https://www.fisterra.com/bd/upload/6-Sintesis.pdf>
- [7] Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323(7308):334-6.
- [8] Marzo Castillejo M, Alonso Coello P, et al. ¿Cómo clasificar la calidad de la evidencia y fuerzas de las recomendaciones?. Aten Primaria 2006;37(1):5-8.
- [9] Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chilena Infectol 2014;31(6):705-18.
- [10] Evidence-based medicine. Uptodate 2019. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- [11] Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. Primera edición: Mayo, 2017. SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ISBN: 978-84-697-3116-1.
- [12] Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. J Natl Cancer Inst. 2009;101(10):708-20.
- [13] De Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. Diseños de investigación en epidemiología. En: De Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. Epidemiología aplicada. 1 edición. Barcelona: Ariel, 2004. p167-252.

## ► Capítulo 70

# Evaluación crítica de los tratamientos naturales y no farmacológicos.

María José Alonso Osorio, Estanislao Beltrán Montalbán,  
Pere Gascón Vilaplana, Laura Mestres i Fossas.

### 1. Tratamientos naturales: ¿complementarios, alternativos o integrativos?

#### A Definiciones.

Al describir los tratamientos que se utilizan fuera de la corriente convencional, se suelen utilizar indistintamente los términos “**alternativo**” y “**complementario**”. Sin embargo, no es lo mismo. Según las definiciones del National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) del gobierno de Estados Unidos, si una práctica no convencional se utiliza junto con la medicina convencional, se considera “**complementaria**”, y si se utiliza en lugar de la medicina convencional, se considera “**alternativa**”. En el mundo occidental la mayoría de las personas que utilizan enfoques no convencionales los utilizan junto con los tratamientos convencionales<sup>1</sup>. Cada vez se tiende más a un enfoque integrativo de la medicina en el que convencional y complementario se utilicen de manera coordinada, en beneficio del paciente. Las áreas en que se integra más son el manejo del dolor, el alivio de los síntomas y mejora de la calidad de vida en los sobrevivientes de cáncer y el fomento de estilos de vida saludables. Las llamadas terapias o medicinas complementarias o alternativas (CAM) comprenden una amplia serie de prácticas que se encuentran clasificadas por el NCCIH y que el Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad recogió en el documento “**Análisis de situación de las terapias naturales**” que se puede consultar en:

<https://www.msrebs.gob.es/novedades/docs/analisis-SituacionTNatu.pdf>

Por la limitación de espacio y por la prevalencia de uso, en este capítulo se contemplará únicamente el uso de fitoterapia y complementos alimenticios.

#### B Usos relacionados con la patología mamaria.

Este tipo de tratamientos, en lo que a senología y patología mamaria se refiere, son prevalentemente utilizados como complemento en pacientes con cáncer de mama o sobrevivientes al mismo. Un menor número de pacientes (aunque creciente) utilizan estos tratamientos para tratar los síntomas de la mastodinia dependiente del ciclo, asociada o no a otros síntomas de síndrome premenstrual.

#### C Prevalencia de uso en pacientes con cáncer.

En España, la prevalencia aproximada se situaría entre el 25% y el 45%<sup>2</sup>. Según un informe de 2012, el 20% de los pacientes oncológicos usa plantas medicinales y se lo oculta a su médico<sup>2,3</sup>.

#### D Motivos de uso: Mitos y realidades.

En las pacientes en general y en las pacientes oncológicas en particular, los principales motivos son buscar soluciones cuando no las encuentran en la medicina convencional, paliar los efectos secundarios de los tratamientos, o potenciar el sistema inmunitario, con el convencimiento de que lo natural no hace daño, sin tener en cuenta las posibles interacciones y contraindicaciones con los tratamientos en curso. Conviene por ello conocer qué tratamientos utilizan y si entrañan o no riesgos. Y también conocer los beneficios que puede reportar en algunos casos la integración de tratamientos complementarios.

#### E Puntos a desarrollar.

En patología mamaria, los mayores riesgos concurren en las pacientes con cáncer o sobrevivientes al mismo, por ello el presente capítulo se centrará en revisar los tratamientos naturales de:

- Náuseas y vómitos.
- Tratamientos paliativos/preventivos de los efectos secundarios de la terapia estrogénica.

- Tratamientos de apoyo.
- Precauciones de uso con los antioxidantes.

Asimismo, se revisará el tratamiento de la mastodinia cíclica.

## 2. Náuseas, vómitos y caquexia.

La prevención y el control de las náuseas y los vómitos son de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con cáncer, ya que pueden dar lugar a distintos desórdenes que van desde alteraciones metabólicas graves a desnutrición o abandono de los tratamientos. Otro de los problemas que se presenta con cierta frecuencia es la anorexia-caquexia. Para intentar combatir estos problemas las pacientes recurren a menudo a tratamientos complementarios.

### 2.1. Usos terapéuticos de la marihuana.

La marihuana o cannabis sativa pertenece a la familia de cannabaceae, y posee propiedades psicoactivas muy conocidas y hechas populares en los años 60 del siglo pasado. Aunque la principal sustancia psicoactiva del cannabis es el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), la planta contiene en total cerca de 60 cannabinoides, entre éstos: Cannabidiol (CBD) y cannabinoil (CBN). El THC y el CBD son los mayoritariamente acumulados, aunque este último sin efectos psicoactivos. El cannabis medicinal (o marihuana medicinal) se refiere al uso de la planta cannabis sativa y sus cannabinoides, tales como el THC y el CBD, como terapia médica para tratar algunas enfermedades o aliviar determinados síntomas<sup>4</sup>.

El THC es una molécula activa tanto en los receptores CB1 como CB2. A través de la activación primaria de los receptores CB1 en el sistema nervioso central, el THC puede reducir la náusea, el vómito y el dolor en pacientes que reciben quimioterapia<sup>5,6</sup>.

▸ **Los usos terapéuticos más comunes del cannabis son:** Para el tratamiento del glaucoma, asma, migraña, insomnio, náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia anticancerosa, esclerosis múltiple, molestias ocasionadas por neuropatías periféricas y demás padecimientos neuromusculares<sup>4</sup>. En los últimos 10 años, se ha observado que agonistas de estos dos receptores pueden actuar en modelos animales como agentes antitumorales en el glioblastoma, en el cáncer de mama, de pulmón, de próstata y de colon<sup>7</sup>.

El THC también se puede obtener de forma sintética para uso como fármaco, llamado dronabinol en forma pura o Sativex<sup>®</sup> que es un preparado de THC y CBD. La concentración así como la proporción existente entre THC/CBD determinan la manera en que cada planta influye sobre cada persona y su estado de salud.

**El cannabis como fármaco psicoactivo.** El cannabis estimula la vía dopaminérgica en el cerebro desde el área ventral tegmental. El cannabis silvestre contiene habitualmente entre 0.5% a 5% de THC dependiendo de la genética de la planta y de los diferentes tipos de cultivo. Las variedades desarrolladas por los bancos de semillas tienen un nivel de THC de hasta un 24%<sup>4</sup>.

**El cannabis para el uso de náuseas y vómitos.** El cannabis medicinal ha sido utilizado para reducir las náuseas y vómitos producido por la quimioterapia<sup>5,6</sup>. Los alcaloides de la planta se pueden absorber fácilmente con aceites o grasas y así hay pacientes que se los preparan en forma de galletas, pastelitos o con pan y mantequilla. Los cannabinoides sintéticos están disponibles como medicamentos recetados en algunos países, por ejemplo: dronabinol (disponible en Estados Unidos y Canadá) o Nabilone<sup>®</sup> (disponible en Estados Unidos, Canadá, México y Reino Unido).

**El cannabis para mejorar el apetito.** No existen trabajos sólidos que confirmen lo que nos dicen los propios pacientes, quienes aseguran que les ayuda a recuperar el apetito y en particular a encontrar la comida más sabrosa y recuperar el gusto de algunos alimentos. Los estudios publicados son todos con muestras muy pequeñas.

**El cannabis para tratar el estrés y la ansiedad.** A pesar de la amplia gama de efectos de la marihuana, el alivio de la ansiedad y el estrés pasa a ser la razón más frecuente para su uso. El cannabis y sus derivados tienen efectos importantes en una amplia variedad de funciones de comportamiento y neuronales, que van desde la alimentación y el metabolismo para el dolor y la cognición. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos han indicado que la razón de autoconsumo más común para el uso de cannabis se basa en la capacidad para reducir la sensación de estrés, tensión y ansiedad<sup>4</sup>.



▸ Sustancia vegetal	▸ Mecanismo de acción	▸ Precauciones
<p><b>Jengibre<sup>8</sup></b> (<i>Zingiber officinalis</i>)</p> <p>▸ Parte utilizada: La raíz. Se usa fresca, en infusión y en cápsulas de polvo o extractos.</p> <p>▸ Dosis: 1-2 gr de rizoma seco, o su equivalente en otras preparaciones, 2 veces al día. En adolescentes y niños mayores de 6 años entre 250 y 750 mg.</p>	<p>Contiene fenilalcanonoles: gingeroles y sogaoles principales responsables de su actividad antiemética.</p> <p>Los gingeroles, en particular [6]-, [8]- y [10]- actúan como antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> uniéndose a ellos por un punto distinto al de la serotonina.</p> <p>Parece reducir las contracciones gástricas, la motilidad gastrointestinal y el peristaltismo.</p>	<p>Uso contraindicado en presencia de cálculos biliares debido a su acción colerética y colagoga.</p> <p>Precaución en pacientes con úlcera péptica.</p>

Tabla 70.I. Raíz de jengibre, mecanismo de acción y precauciones.

▸ AE de Limón ( <i>Citrus limonum L.</i> )	Yavari kia P. 2014 Náuseas y vómitos embarazo <sup>9</sup>	Inhalación a demanda 2 gotas + aceite almendras en disco algodón. Control sólo almendras.	▸ Disminución frecuencia y severidad de los vómitos y las náuseas.
▸ AE de Menta ( <i>Mentha x piperita L.</i> ) ( <i>Mentha spicata</i> )	Tarayani-Najaran Z. 2013 NVIQT <sup>10</sup>	Vía oral, cápsulas con 2 gotas de AE de menta piperita o spicata. 1 cápsula 30 min. antes de la QT. 1 cápsula 4h más tarde. 1 cápsula 4h más tarde.	▸ Disminución número e intensidad de las náuseas y los vómitos durante las primeras 24 horas.
▸ AE de Jengibre ( <i>Zingiber officinale L.</i> )	Lua PL. 2015 NVIQT y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) cáncer mama. QT altamente emetogénica <sup>11</sup> . Lee YR. 2017 NV postcirugía abdominal <sup>12</sup> .	Inhalación AE o fragancia de jengibre sintética, en un colgante.  Inhalación AE o solución salina.	▸ Disminución náuseas en la fase aguda. ▸ Aumento en 10 puntos en la funcionalidad y la mejora de la pérdida de apetito. ▸ Disminución náuseas y vómitos (6h, 12h, 24h).

Tabla 70.II. Resumen de evidencia de los aceites esenciales (AE) empleados para paliar náuseas y vómitos.

## 2.2. Otras sustancias vegetales.

Se utilizan también otras plantas medicinales como el jengibre<sup>13,14</sup> y aceites esenciales con acción sobre náuseas y vómitos que se relacionan en la [Tabla 70.I](#), [Tabla 70.II](#) y [Tabla 70.III](#) véase pág. 536.

En la paciente oncológica, el uso de aceites esenciales (AE) botánica y bioquímicamente definidos, puede ser de gran utilidad tanto como soporte a nivel anímico como para la prevención y alivio de diversos efectos secundarios de los tratamientos oncológicos.

▶ Aceite esencial, recomendación de uso	▶ Precauciones
<p><b>Jengibre</b> (<i>Zingiber officinale</i> L.)  Inhalación 2 gotas en un pañuelo, con los ojos cerrados, a demanda.  Vía sublingual u oral 2 gotas en una cucharada de postre de aceite de oliva u otro aceite vegetal (AV) de uso alimentario.</p>	<p>No usar sin mezclar con AV, puede causar irritación. Durante embarazo, lactancia y menores de 7 años privilegiar la vía inhalada. A partir del segundo trimestre del embarazo se puede tomar 1 gota vía sublingual.</p>
<p><b>Menta piperita</b> (<i>Mentha x piperita</i> L.)  Inhalación 2 gotas en un pañuelo, con los ojos cerrados, a demanda.  Vía sublingual u oral 1 a 2 gotas en una cucharada de postre de AV, máximo 3 veces al día.</p>	<p>No usar sin mezclar con AV, puede causar irritación. No usar durante el embarazo, lactancia, mayores de 80 años, ni en niños menores de 7 años.</p>
<p><b>Limón</b> (<i>Citrus limonum</i> L.) <i>Burm. fil.</i>  Inhalación 2 gotas en un pañuelo, con los ojos cerrados, a demanda.  Vía sublingual u oral 2 gotas en una cucharada de postre de AV.</p>	<p>Mejor mezclar con AV. Durante el embarazo, lactancia y menores de 7 años privilegiar la vía inhalada. A partir del segundo trimestre del embarazo se puede tomar 1 gota vía sublingual.</p>

Tabla 70.III. Recomendaciones y precauciones de uso de los AE utilizados para paliar náuseas y vómitos.

### 3. Terapia antiestrogénica. Tratamientos paliativos/preventivos de los efectos secundarios.

El cáncer de mama es considerado un tumor hormono-dependiente, en particular de los estrógenos. En la mujer post-menopáusica, el tamoxifeno había sido por décadas el tratamiento de elección y como todos los tratamientos anti-estrogénicos causaba sofocaciones y dolores articulares. También aumentaba el riesgo de cáncer de endometrio. En los últimos 10 años han aparecido los inhibidores de la aromatasa. Se trata de un enzima que convierte la androstendiona en estrona y la testosterona en estradiol. Son conocidos sus efectos secundarios: Sofocaciones, dolores articulares, osteoporosis y alteraciones de los lípidos. Estos fármacos se deben tomar durante cinco años aunque existen ya estudios que aconsejan prolongar su ingesta a un total de diez años<sup>13,15</sup>.

#### 3.1. Sofocos y síntomas vasomotores.

Para paliar los efectos secundarios más frecuentes de la terapia antiestrogénica, como son los sofocos, muchas mujeres recurren a la fitoterapia. Los productos más utilizados son los elaborados con: Extractos ricos en isoflavonas de soja, polvo o extractos de cimicífuga o extractos de pólenes.

Su evidencia y seguridad se reflejan de forma sucinta en la [Tabla 70.IV](#) véase pág. 537.

<http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIACANCERMAMA.pdf>

#### 3.2. Dolores articulares.

Las artralgias son otro de los efectos secundarios de los inhibidores de la aromatasa (en particular los producidos por el exemestano), pueden ser tan severas que se calcula que entre un 25% a un 30% de las mujeres dejan de tomar los tratamientos a consecuencia de los dolores óseos afectando de manera notoria su calidad de vida. En la [Tabla 70.V](#) véase pág. 538 se recogen las plantas y complementos alimenticios más utilizados para aliviar los síntomas de artralgia.

	• Evidencia de la acción	• Seguridad
<p><b>Isoflavonas de soja</b> (<i>Glycine max</i> (L.) Merr.) Parte utilizada: Extractos de soja ricos en isoflavonas (genisteína, daidzeína y gliciteína y sus precursores). Mecanismo acción: son capaces de interactuar con los receptores estrogénicos, RE beta, siendo muy baja su afinidad por los RE alfa. Dosificación: 40-80 mg al día, que aporten 15 mg/día de genisteína. Usos: Alivio de los síntomas de la menopausia (sofocos, prevención de la osteoporosis, arteriosclerosis y enfermedades coronarias post-menopáusicas).</p>	<p>Múltiples estudios publicados. Una revisión sobre 277 publicaciones potencialmente relevantes<sup>16</sup>, concluye que los suplementos de isoflavonas de soja, <b>son significativamente más eficaces que el placebo para reducir la frecuencia y severidad de los sofocos</b>. Existe sin embargo una compleja gama de factores que pueden afectar a la eficacia: Dosis, forma de las isoflavonas, línea de base de frecuencia de los sofocos y duración del tratamiento. Concluye que se precisan más estudios.</p>	<p>Isoflavonas de soja y riesgo de incidencia o recurrencia del cáncer de mama: Un meta-análisis de estudios prospectivos<sup>17</sup> concluye que: - Se asocia con un <b>menor riesgo</b> significativo de la incidencia de cáncer de mama en las poblaciones de Asia, pero <b>no en la población occidental</b>. - <b>Menor riesgo</b> de incidencia o recurrencia en las mujeres posmenopáusicas que en las mujeres premenopáusicas. - Un estudio posterior<sup>18</sup> confirma estos datos. - Uso conjunto con terapia antiestrogénica. - <b>Reducción de riesgo de recurrencia del cáncer</b> en las mujeres que reciben terapia con tamoxifeno (sin interferir con la eficacia del tratamiento). - Con inhibidores de la aromataasa, <b>posible efecto sinérgico</b>. - El limitado número de estudios clínicos no permiten establecer conclusiones firmes, prudencia en su uso en supervivientes.</p>
<p><b>Cimicífuga</b> (<i>Cimicifuga racemosa</i> L.) Parte utilizada: rizoma y raíces desecadas o sus extractos conteniendo Heterósidos triterpénicos derivados del cicloartano (saponósidos); derivados del ácido hidroxicinámico; pequeñas cantidades de N-metilserotonina y trazas de formononetina. Mecanismo acción: acción moduladora de los neurotransmisores serotonina y dopamina, descartando un efecto fitoestrogénico. Dosificación: dosis diaria de extracto equivalente a 40 mg de droga, vía oral, en una o dos tomas (EMA). Usos: La monografía de la EMA (European Medicines Agency) de 2010, recoge su uso bien establecido en el alivio de síntomas de la menopausia (sofocos y sudoración profusa)<sup>19</sup>.</p>	<p>Múltiples estudios clínicos aleatorios acerca de su eficacia sobre síntomas vasomotores de la menopausia. Estudios clínicos en mujeres con historia de cáncer de mama: Zepelin et al. 2007<sup>13</sup> E. observacional, de más de 3.6 años, en 18.861 mujeres supervivientes de cáncer de mama, de las cuales 1.102 habían recibido tratamiento con un extracto de C. racemosa (ICR), <b>no asoció el tratamiento con ICR a un aumento del riesgo de repetición y sí se relacionó con una mayor supervivencia prolongada sin enfermedad</b><sup>20</sup>. - Uso conjunto de extractos de C. racemosa con tamoxifeno, ECA frente a placebo, a 12 meses, en 136 mujeres (de entre 35 y 52 años) supervivientes de cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, mostró que en el grupo tratado con 20 mg de un extracto de CR, <b>casi la mitad de las pacientes no tuvieron sofocos y solo el 24.4 % tuvieron sofocos severos, frente al 73.9 % de sofocos severos en el grupo de control</b><sup>21</sup>.</p>	<p>Los estudios publicados hasta el momento descartan una acción estrogénica y avalan la <b>seguridad de su uso en pacientes con cáncer de mama tratadas o no con tamoxifeno</b>. Un ECA<sup>22</sup> en mujeres en tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno constató su eficacia y seguridad. - En cuanto a su posible <b>interacción con los tratamientos antineoplásicos</b>, se han encontrado (in vitro) diversas interacciones <b>positivas</b> en el caso de la doxorubicina y docetaxel y ausencia de interacción en el caso del 4-hidroxiciclofosfamida y de radioterapia. - Parece que puede interaccionar <b>negativamente</b> en el caso del cis-platino Menogüía Cáncer de Mama. AEEM, 2012*<sup>23</sup></p>
<p><b>Polen</b> Se comercializa en Europa un producto patentado a base de extractos citoplasmáticos purificados de polen (PI82/GCFem), desprovistos de la cubierta (donde se concentran los alérgenos), con la finalidad de aliviar los síntomas vasomotores de la menopausia. Mecanismo de acción: No está bien dilucidado. Análisis de alto rendimiento por cromatografía líquida indican que el extracto de polen contiene bajas concentraciones, subeficaces, de daidzina, daidzeína, y genisteína; no se detectaron genisteína, formononetina ni biocanina A. Dosis: 160 mg de extractos citoplasmáticos purificados de polen (PI82/GCFem), 2 veces al día</p>	<p>Un estudio de tres meses de duración en un limitado número de pacientes (32 en tratamiento y 22 placebo) mostró una reducción de sofocos en el 65% de las pacientes tratadas y en el 38% del grupo placebo (p&lt;0.006). En el grupo tratado el número de sofocos diarios registrados se redujo después de 3 meses en un 27% en comparación con el grupo placebo. Una evaluación global de la tendencia en otros 15 parámetros de calidad de vida, se mostró asimismo a favor del extracto de polen<sup>23</sup>. Harían falta más estudios para confirmar su eficacia.</p>	<p>Su posible actividad estrogénica fue descartada en ensayos en ratas<sup>24</sup>. El extracto de polen en dosis altas de 500 mg/ kg/ día no causó crecimiento uterino en ratas hembras inmaduras.</p>

Tabla 70.IV. Resumen de evidencia y seguridad de uso de fitoterapia en el tratamiento de los sofocos.

Planta medicinal o complemento alimenticio	Evidencia en artralgias relacionadas con tratamientos quimioterápicos
Omega-3.	Existen pocos estudios en pacientes con cáncer. Recientemente se ha publicado un estudio <sup>25</sup> cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de los omega-3 en el control del dolor musculoesquelético producido por los inhibidores de la aromatasa. Las conclusiones, tras 24 semanas fueron que, con dosis diarias de 560 mg x 3 de EPA + DHA (ratio 40:20), se encontró una mejora considerable y sostenida (> 50%) en artralgias, aunque no se llegó a encontrar diferencia significativa respecto al grupo placebo. Debe destacarse que el placebo era una mezcla de aceite de soja y de aceite de maíz y este último tiene un no despreciable porcentaje de ác. oleico y de ác. linoléico (omega-3) lo que puede afectar claramente a la significancia.
Glucosamina/condroitina	Se ha encontrado un estudio (fase II) de un solo brazo, de 24 semanas, que incluyó 53 pacientes <sup>26</sup> . La administración de glucosamina-sulfato (1.500 mg / día) + condroitín sulfato (1.200 mg / día), produjo mejoras moderadas en artralgias inducidos por la IA, con efectos secundarios mínimos, sin cambios en los niveles de estradiol. Sería necesario evaluar la eficacia en un ensayo controlado con placebo.
Cartílago de tiburón	No se han encontrado estudios específicos. El cartílago de tiburón es rico en colágeno, proteoglicanos y minerales. Estudios in vitro e in vivo apuntan que puede detener o retardar el crecimiento de los vasos sanguíneos que alimentan los tumores, sin embargo estos resultados no se han visto traducidos en los pequeños estudios realizados en humanos. Por su contenido en colágeno y proteoglicanos se utiliza para mejorar las osteoartritis como alternativa a la condroitina y glucosamina. Suele ser bien tolerado, no obstante, algunos autores señalan un cierto riesgo de reacción inmunitaria. Por lo que faltarían estudios en humanos a más largo plazo.
Harpagofito ( <i>Harpagophytum procumbens</i> DC), raíz desecada.	La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP) recogen su uso tradicional para el alivio de los dolores articulares leves <sup>27</sup> . No hay estudios específicos. Las dosis generales son las equivalentes a 1.35 gr de polvo de la raíz seca/día en 3 dosis. Precauciones: En úlcera péptica (podría producir aumento de HCL en el jugo gástrico) y en cálculos biliares (efecto colagogo, podría producir obstrucción si son grandes).
Uña de gato (UT) ( <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd) DC), corteza de la liana.	Tiene probada acción antiinflamatoria e inmunoestimulante. Indicada en procesos inflamatorios osteoarticulares. En cáncer se usa también como apoyo del sistema inmunitario. Un ECA en tratamiento coadyuvante de cáncer de mama (carcinoma ductal invasivo estadio II), incluyó 40 pacientes. 20 fueron tratadas con fluorouracilo + doxorubicina+ cyclophosphamida y 300 mg/día de un extracto de UT. Las otras 20 recibieron únicamente el tratamiento quimioterápico. Tras 6 ciclos, UT redujo la neutropenia causada por la quimioterapia y fue capaz de restaurar el daño del ADN celular. Se concluyó que UT puede ser un tratamiento adyuvante eficaz <sup>28</sup> . Serían necesarios más estudios. Precauciones: Puede producir molestias gástricas a las personas con dispepsias hipersecretoras.
Cúrcuma ( <i>Curcuma longa</i> )	No se han encontrado estudios específicos en las artralgias relacionadas con tratamientos quimioterápicos. En humanos, a dosis de 2/g día durante 6 semanas ha reducido la sintomatología de artrosis de rodilla, con eficacia similar al ibuprofeno. Este efecto se relaciona con su contenido en curcumina que es capaz de inhibir: la ciclooxigenasa-2, 5-lipoxigenasa y NOS inducible y la activación de factores de transcripción; y disminuir la producción de citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, -2, -6, -8 y -12 y factores quimiotácticos) <sup>29</sup> .

Tabla 70.V. Plantas medicinales y complementos alimenticios para las artralgias.

### ► Aceites esenciales para las artralgias.

- **AE de Eucalipto azul** (*Eucalyptus citriodora* Hook.)

Los AE con un elevado porcentaje en citronelal (aldehído terpénico) tienen reconocidas propiedades antiinflamatorias. Entre ellos destaca el AE de eucalipto azul, con un 60-85% de citronelal<sup>30,31</sup>. Gbenou GD. et al. describen una actividad antiedematosa dosis dependiente, así como acciones antipirética y analgésica similares a las inducidas por 50 mg/kg de acetilsalicilato de lisina en ratas. También relacionan la actividad antioxidante del citronelal con sus propiedades antiinflamatorias<sup>32</sup>.

- **AE de Jengibre** (*Zingiber officinale* L.)

El AE obtenido de la destilación del rizoma de jengibre se caracteriza por una elevada concentración en sesquiterpenos, mayoritariamente  $\alpha$ -zingibereno (30%-40%), responsable principal de su actividad antiinflamatoria mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

Diversos estudios muestran que la aplicación en masaje de este AE reduce el dolor y mejora la movilidad en pacientes con artritis y artrosis de rodilla, sin aparecer efectos adversos<sup>33</sup>.

- **AE de Lavanda oficial** (*Lavandula angustifolia* Mill.)

Las propiedades analgésicas y antiinflamatorias del AE de lavanda son debidas a su contenido en ésteres terpénicos, siendo la molécula mayoritaria el acetato de linalilo (35%-50%)<sup>31-34</sup>.

En un estudio clínico en el que participaron 90 pacientes con osteoartritis de rodilla, la aplicación local de AE de lavanda se mostró eficaz en la mejora de la realización de las actividades diarias de los pacientes del grupo experimental, respecto al placebo (masaje con aceite de almendras) y el control (sin masaje)<sup>35</sup>.

► **Recomendaciones de uso:** Añadir 2 - 3 gotas de AE de jengibre (*Zingiber officinale*) o de lavanda (*Lavandula angustifolia*) o de eucalipto azul (*Eucalyptus citriodora*) a una cucharada de postre de aceite vegetal de hipérico, árnica o comino negro y dar masaje sobre las zonas afectadas, de 3 a 4 veces al día, según necesidad<sup>36,37</sup>.

### 3.3. Osteoporosis.

Las pacientes con cáncer que reciben tratamientos con quimioterapia u hormonoterapia desarrollan osteoporosis secundaria a los tratamientos. Así si en la mujer la osteoporosis se hace evidente por la menopausia, los tratamientos anticancerosos aceleran esta osteoporosis por lo que se recomienda la obtención de un estudio de densidad ósea inicial que permita evaluar el grado de osteoporosis al principio del tratamiento, y poder realizar intervenciones farmacológicas o complementarias que si bien no la eviten sí que la puedan enlentecer **Tabla 70.VI** véase *pág. 540*. En el caso de los varones la osteoporosis también ocurre fisiológicamente sólo que con unos 10 años más tarde que en la mujer. Con respecto a los tratamientos ocurre lo mismo, la quimioterapia es la misma y la hormonoterapia en lugar de ser anti-estrogénica es anti-androgénica y ambas aceleran la osteoporosis<sup>15</sup>.

### 3.4. Aceites esenciales para el estrés, la ansiedad y el insomnio.

Existen diversos aceites esenciales para la gestión del estrés, pero por limitación de espacio y prevalencia de uso nos centraremos en el AE de lavanda (*Lavandula angustifolia* Mill.)<sup>38</sup>.

El AE de lavanda tiene reconocidas propiedades relajantes y ansiolíticas<sup>39,40</sup>.

Los mecanismos de acción estarían relacionados con una actividad agonista de los receptores NMDA, la inhibición del transporte de serotonina (SERT), la inhibición de los canales de calcio de voltaje cerrado (VGCC), la disminución de la actividad del receptor 5HT1A y un incremento del tono parasimpático<sup>41,42</sup>.

Además también ha mostrado eficacia en el alivio de los sofocos mediante la inhalación durante 20 minutos 2 veces al día<sup>43</sup>.

Vía inhalada para calmar el nerviosismo y favorecer el descanso. 2 - 3 gotas en un pañuelo o en la parte interna de las muñecas para realizar inspiraciones lentas y profundas, con los ojos cerrados, a demanda.

Vía oral 2 gotas disueltas en una cucharada de postre de aceite de oliva, de 2 a 3 veces al día. En caso de insomnio, 30 minutos antes de acostarse.

► Tipo de producto	► Ingredientes	► EAR <sup>a</sup> /RDA <sup>b</sup> /UL <sup>c</sup> , para adultos según el departamento de nutrición del iomd	► Precauciones
Complementos alimenticios con combinaciones de calcio y vitamina D3 (colecalfiferol).	Calcio + vitamina D3, conteniendo cantidades muy variables de uno y otra.	► Calcio: mujeres - EAR: de 19 a 70 años: 800 mg/día; mayores 70 años: 1.200 mg/día - RDA: de 19 a 70 años: 1.000 mg/día; mayores 70 años: 1.200 mg/día - UL: 19 a 50 años, 2.500 mg/día; mayores 50 años: 2.000 mg/día.	► Calcio y vit. D3: Muchas personas toman complementos y al mismo tiempo alimentos enriquecidos en Calcio y D3. <b>No deben sobrepasarse los UL (niveles de ingesta máxima tolerable) ya que se ha observado riesgo de cálculos renales (asociado con alto consumo de calcio) y daño renal y tisular (asociado con altas dosis de vitamina D3).</b> ► Otras asociaciones: Cuando se encuentra asociado a isoflavonas deben observarse las precauciones correspondientes.
Complementos alimenticios con combinaciones de calcio, vitamina D3 e isoflavonas de soja.	Calcio + vitamina D3 + isoflavonas de soja. Las dosis propuestas de producto suelen cubrir las RDA de Ca y vitamina D3 y los 40 mg/día de isoflavonas.	► Vitamina D3: mujeres - EAR: 400 UI (10 mcg)/día - RDA: Hasta 70 años 600UI/día; a partir de 70 años 800UI/día - UL: 4.000 UI/día	
Alimentos lácteos enriquecidos con combinaciones de calcio y vitamina D3, que en algunos casos incluyen también otros minerales como magnesio y zinc.	Una ración de lácteo proporciona, según el preparado, del 50% al 60% de las RDA de calcio y el 50% de la EAR de vitamina D.		

<sup>a</sup> EAR: Estimated Average Requirement. Requerimiento medio estimado, por día.

<sup>b</sup> RDA: Recommended Dietary Allowances = Ingesta recomendada.

<sup>c</sup> UL: Tolerable Upper intake Levels (ingesta máxima tolerable).

<sup>d</sup> IOM: Insitute of Medicine de la Academia Nacional USA.

Tabla 70.VI. Tipos de productos conteniendo Calcio y Vitamina D3. (Colecalfiferol) – no medicamento - que se encuentran el mercado.

## 4. Tratamientos de apoyo: Hongos y combinación de hexafosfato de inositol e inositol.

Desde hace años se están estudiando posibles tratamientos de apoyo a las terapias oncológicas, tanto para paliar sus efectos secundarios como para mejorar la calidad de vida de las pacientes. Entre las mismas destacan el uso de los hongos medicinales y de una combinación de hexafosfato de inositol e inositol

### 4.1. Extractos de hongos medicinales.

La cultura asiática en particular la china y la japonesa utilizan los hongos desde hace siglos para usos medicinales. Existen muchísimas publicaciones científicas que han estudiado los mecanismos de acción

de sus principios activos. Los más conocidos son los terpenoides, fenoles, beta-glucanos, esteroides y los complejos polisacárido-proteína. Actúan como pre-bióticos y son considerados como inmuno-moduladores y en algunas clases de hongos se han encontrado propiedades anti-cancerosas. Aumentan los linfocitos T y B así como las células NK y su actividad. También pueden aumentar las inmunoglobulinas. Sus distintos principios activos pueden actuar a distintos niveles del proceso canceroso: proliferación, capacidad invasiva y metastática, angiogénesis y del telómero. Administrados como tratamiento adyuvante/complementario a la quimioterapia se ha observado una disminución de su efectos tóxicos, una mejoría de la calidad de vida y en ocasiones una mejoría de la supervivencia<sup>44-47</sup>.

Los hongos más conocidos son:

- 1 **Reishi** (*Ganoderma lucidum*), también conocido en China como el hongo de la eterna juventud o el hongo de la inmortalidad. Propiedades atribuidas a este hongo son su acción antialérgica, antihistamínica, antiinflamatoria, antioxidante, hipocolesterolémica y anti-envejecimiento<sup>48-50</sup>.
- 2 **Maitake** (*Grifola frondosa*). Acciones inmunomoduladoras y antiproliferativas. Aumenta los linfocitos T e induce la liberación de citocinas e interleucinas. Mejora los efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia<sup>48,50,51</sup>.
- 3 **Shiitake** (*Lentinula edodes*). Se le atribuyen efectos beneficiosos para enfermedades respiratorias y circulatorias, efecto anti-agregante. Disminuye los niveles de colesterol y aumenta su fracción HDL (“buena”). Mejora de la función hepática en caso de hepatitis B<sup>52</sup>.
- 4 **Cola de Pavo** (*Corioulus versicolor*). Efectos inmunomoduladores y anticancerosos. Usado como adyuvante en tratamientos anticancerosos se ha observado que aumenta la supervivencia de estos<sup>53</sup>.
- 5 **Cordyceps** (*Cordyceps sinensis*). Estimula el sistema inmune a nivel de las placas de Peyer del aparato digestivo y a los macrófagos y células (linfocitos) NK. Se le considera el hongo de los deportistas por sus propiedades energizantes. Aconsejado en estados de astenia y de convalecencia<sup>54</sup>.
- 6 **Melena de León** (*Hericium erinaceus*) induce la producción de NGF (factor de crecimiento nervioso) y se le atribuyen propiedades protectoras contra la neuropatía periférica que es común con los tratamientos de quimioterapia con taxanos (paclitaxel) y del oxaliplatino. Se aconseja también en patologías digestivas y en alteraciones neurodegenerativas (pérdida de memoria, senilidad, Parkinson, esclerosis múltiple)<sup>55</sup>.
- 7 **Champiñón del sol** (*Agaricus blazei*). Se ha observado que extractos de este hongo activan el sistema inmunológico. Entre sus acciones destacan la antiangiogénica, actividad bactericida, anti-candidiasis y de actuar como quelante de metales pesados<sup>56-57</sup>. Se aconseja tomar los extractos en ayunas y preferentemente con vitamina C unos 5-10 minutos antes para favorecer su absorción.

#### 4.2. Hexafosfato de inositol + inositol.

El Inositol (ciclohexan-1,2,3,4,5,6-hexol) es un compuesto orgánico del cual existen nueve posible estereoisómeros, de los cuales el más común y más extendido en la naturaleza, es cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohehexol, o mioinositol, considerado como un miembro del complejo de las vitaminas B. Esta sustancia se encuentra presente en todos los tejidos animales y aunque no es muy abundante desarrolla en el organismo multitud de funciones importantes. En algunos vegetales, especialmente en cereales (granos enteros), frutos secos, algunas leguminosas y algunos frutos, se encuentra un polifosfato de inositol, el hexafosfato de inositol o IP6 (también lla-

mado ácido fítico) que hidrolizado por las bacterias intestinales libera inositol.

El inositol y algunos de sus mono y polifosfatos, están implicados en una serie de procesos biológicos importantes. El hexafosfato de inositol se encuentra en casi todas las células de los mamíferos incluyendo los humanos y es esencial para regular múltiples funciones celulares vitales, interviniendo en: Transducción de señales, regulación de la proliferación y diferenciación celular, exportación de ARN, transcripción de ARNm, reparación de ADN, transducción de energía y generación de ATP. El hexafosfato de inositol también exhibe importantes propiedades antioxidantes por su capacidad de interactuar con el hierro de

una forma especial e inhibir su capacidad de formar radicales libres de los grupos hidroxilo. Muchas de sus acciones beneficiosas podrían derivarse también de este efecto.

El hexafosfato de inositol en combinación con inositol, se están estudiando desde hace muchos años como coadyuvantes de los tratamientos anticancerígenos por su acción a distintos niveles.

Varios estudios in vivo, han mostrado efectos protectores contra el cáncer de mama inducido por DMBA, disminuyendo significativamente la incidencia de tumores, el tamaño de los mismos y la multiplicidad de tumores<sup>58-61</sup>. Probándose además que InsP6 media su función a través de la inhibición de la proliferación celular independientemente de la dependencia hormonal<sup>62</sup>.

Los mecanismos de esta actividad han sido estudiados y resultan complejos. Por un lado, posibles targets moleculares a través de distintas vías (p53, ruta PI3K/Akt, ruta MAPK/ERK, NF-kB), mejora de la actividad de las Natural Killer (NK) y estimulación de la función respiratoria<sup>63-64</sup>.

Otras investigaciones han mostrado que el tratamiento simultáneo de IP6 + tamoxifeno produjo un sinergismo en la inhibición del crecimiento de las células MCF-7 y que IP6 mejora los efectos antiproliferativos de adriamicina y tamoxifeno contra el cáncer de mama<sup>65</sup>. Se ha mostrado un tratamiento seguro que no afectan a las células normales ni a los tejidos actuando de forma sinérgica con la quimioterapia<sup>66-67</sup>.

Un estudio en pacientes en tratamiento por cáncer de mama ha mostrado que la combinación inositol IP6 + inositol, como terapia complementaria mejoró los efectos secundarios y preservó la calidad de vida entre las pacientes tratadas con quimioterapia<sup>68,69</sup>.

Podría concluirse que, dado su efecto paliativo de efectos secundarios y la interacción positiva con quimioterápicos, la combinación IP5 + inositol se postula como un beneficioso coadyuvante de estos tratamientos en cáncer de mama<sup>65</sup>.

## 5. Precauciones de uso con los antioxidantes.

El uso de anti-oxidantes está bastante extendido entre la población en general y sobretodo en pacientes con cáncer y que están recibiendo tratamientos con quimioterapia. La razón es bien sencilla, los antioxidantes tendrían un efector protector contra el cáncer al contrarrestar la formación de radicales libres de oxígeno que se producen en nuestro organismo y que produce daño en el ADN y por tanto es una posible causa de su origen. Sin embargo, tomar oxidantes durante la quimioterapia sería contraproducente ya que afectaría la eficacia de ésta. Se deben tomar en la interfase del tratamiento pero nunca concomitantemente en pleno tratamiento. Existe un ejemplo en este sentido en un estudio realizado en los Estados Unidos en la década de los setenta. Pacientes con cáncer de pulmón se sometieron al mismo tratamiento quimioterápico, solo que un grupo recibía beta-carotenos (anti-oxidantes y diferenciadores celulares) y el otro no. Pues bien, al final del estudio se vio, contra todo pronóstico que el grupo que había recibido beta-carotenos dio peores resultados. Está claro que en este caso los investigadores no tenían los conocimientos de que disponemos en la actualidad.

## 6. Tratamiento fitoterápico de la mastodinia en SPM.

Las especies vegetales más utilizadas para el tratamiento de la mastodinia son el **sauzgatillo** (*vitex agnus castus* L), árbol del cual la parte utilizada son los frutos, y el aceite de las semillas de **onagra** (*oenothera biennis* L.).

### A Sauzgatillo.

A partir de los frutos maduros del sauzgatillo se obtienen distintos preparados que incluyen el polvo de los mismos y tinturas y extractos de distintas concentraciones que contienen fundamentalmente idoides eterosídicos, flavonoides, diterpeno y ácidos grasos poliinsaturados. En base a los estudios publicados, la EMA (Agencia Europea del Medicamento) ha publicado una monografía en la que recoge su uso tradicional y también su uso como medicamento bien establecido, para el tratamiento del síndrome premenstrual<sup>70</sup>.



- La acción farmacológica obedece a mecanismos complejos. Entre ellos destaca una inhibición de la secreción de prolactina, debida a mecanismos dopaminérgicos relacionada, según los estudios, a su contenido en rotundifurano (diterpeno de su aceite esencial) y otros diterpenos labdánicos y a los clerodenos. Los estudios apuntan a que la inhibición de la secreción de prolactina por *agnus castus*, depende del nivel inicial de prolactina y de la dosis, y es independiente de las gonadotropinas (FSH y LH). Otro de los efectos constatados es un efecto analgésico; in vivo, se comprobó un aumento de las endorfinas en sangre de aproximadamente un 50%, mediada a través de receptores  $\mu$ -opiáceos, lo que se relacionó con sus propiedades analgésicas<sup>71</sup>.
- La principales indicaciones con evidencia clínica son síndrome premenstrual: tensión mamaria, mastodinia (nivel de evidencia A2), mastalgia, irritabilidad, cambios en el humor, cansancio y cefaleas. Polimenorrea, oligomenorrea, amenorrea secundaria.
- Seguridad: Su uso está contraindicado en el embarazo. En la lactancia los datos son contradictorios, mientras que en ratas (a dosis altas) se ha producido inhibición de la producción de leche, en humanos a dosis normales se ha constatado un aumento. Su uso está contraindicado en caso de tumores secretores de prolactina de la glándula pituitaria, puede enmascarar los síntomas del tumor. Tampoco debe usarse concomitantemente con antagonistas de los receptores dopaminérgicos. La tolerancia es generalmente buena aunque se ha descrito algún caso ocasional de prurito por alergia. Se ha descrito un caso de hiperestimulación de la función ovárica relacionado con la toma de extractos de fruto de *vitex agnus-castus*.
- La dosis y posología, según el tipo de preparado, se encuentran recogidas en la monografía de la EMA<sup>70</sup> y amplia información sobre acción farmacológica, estudios y datos de seguridad se recogen en el informe de evaluación de la propia agencia<sup>72</sup>.

### **B Onagra, aceite de las semillas.**

Los efectos beneficiosos del aceite de onagra sobre los síntomas de mastodinia, se relacionan con la actividad de los ácidos grasos omega 6 [linoléico (65%-80%), gammalinoléico (AGL/GLA) (8%-10%)], sobre el metabolismo prostaglandínico. El GLA es indispensable para la síntesis de la PGE1 en el sistema nervioso central, sustancia que se ha mostrado deficitaria en muchas pacientes con SPM. La hipótesis sobre la que se basa el uso del aceite de onagra en caso de mastodinia es que las mujeres con SPM y pacientes con alteraciones mamarias benignas, presentan un perfil anormal de AGE.

La monografía de la WHO (Organización Mundial de la Salud), recoge su indicación en mastodinia. Un estudio piloto, doble ciego, en mastodinia con aceite de onagra mostró una tendencia significativa a la reducción del dolor tanto en tratamiento combinado con vitamina E como en tratamiento individual<sup>73</sup>.

Una de las pautas recomendadas en función de las publicaciones es la administración de entre 2 y 4 gr/día de perlas de aceite de onagra (con contenido normalizado del 9% de ácido  $\gamma$ -linoléico), durante la segunda quincena del ciclo menstrual. Una vez obtenido el efecto puede mantenerse en muchos casos con 1 a 2 gr/día. Pasados 6 meses de tratamiento se recomienda descansar. Se recomienda tener en cuenta el equilibrio con omega 3, recabando información sobre las pautas alimenticias de las pacientes (consumo adecuado semanal de pescado) ya que sobrepasar la relación omega 6/omega 3 del ratio 3-4:1 puede dar lugar a un efecto proinflamatorio.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- Cada vez se tiende más a un enfoque integrativo de la medicina en el que convencional y complementario se utilicen de manera coordinada, en beneficio de la paciente. Este tipo de tratamientos, en lo que a senología y patología mamaria se refiere, son prevalentemente utilizados como complemento en pacientes con cáncer de mama o sobrevivientes al mismo.
- Aunque son necesarios más estudios, existe cada vez más evidencia que el uso de ciertas plantas medicinales y sus extractos, aceites esenciales, hongos y sus extractos y algunos complementos alimenticios, pueden ayudar a aliviar efectos secundarios de los tratamientos y mejorar la calidad de vida de las pacientes.
- Ciertas especies vegetales han mostrado utilidad en el tratamiento de mastodinia leve asociada al síndrome premenstrual.
- Sus principales indicaciones son: Alivio de náuseas y vómitos, prevención y tratamiento de efectos secundarios (síntomas vasomotores, dolores articulares, ansiedad), enlentecimiento de osteoporosis, tratamientos de apoyo y mejora de la calidad de vida.
- Conocer estos tratamientos complementarios y su evidencia es necesario para que el médico pueda informar a la paciente de los beneficios esperables y de la seguridad en función de la evidencia científica disponible.

## ☒ Bibliografía:

- [1] Complementary, alternative or integrative health: What's in a name?. NIH. National Center for complementary and integrative health. Disponible en: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
- [2] Cordon F, Solanas P, Duch M. Medicinas alternativas y complementarias. AMF 2011;7(1):4-14.
- [3] Piden más control de la fitoterapia en los pacientes oncológicos. Estudio del Servicio de Farmacia del Hospital Costa del Sol de Málaga (2012). Disponible en: <http://www.correofarmaceutico.com/2012/10/15/al-dia/entorno/piden-control-fitoterapia-pacientes-oncologicos>
- [4] Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(2):195-209.
- [5] Kramer JL. Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):109-22.
- [6] Malik Z, Baik D, Schey R. The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015; 17(2):429.
- [7] McAllister SD, Soroceanu L, Desprez PY. The antitumor activity of plant-derived non-psychoactive cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(2):255-67.
- [8] European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on Zingiber officinale Roscoe, rhizoma. London: EMA. Ref. Doc. EMA/HMPC/577856/2010. Adopted: 27/3/2012.
- [9] Yavari kia P, Safajou F, Shahnazi M, et al. The effect of lemon inhalation aromatherapy on nausea and vomiting of pregnancy: A double-blinded, randomized, controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(3):e14360.
- [10] Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, et al. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha x piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecanermedicalsience* 2013;7:290.
- [11] Lua PL, Salihah N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complement Ther Med*. 2015;23(3):396-404.
- [12] Lee YR, Shin HS. effectiveness of ginger essential oil on postoperative nausea and vomiting in abdominal surgery patients. *J Altern Complement Med*. 2017;23(3):196-200.
- [13] Rosenberg SM, Stanton AL, Petrie KJ et al. Symptoms and symptom attribution among women on endocrine therapy for breast cancer. *Oncologist* 2015;20(6):598-604.
- [14] Saneei Totmaj A, Emamat H, Jarrahi F, et al. The effect of ginger (Zingiber officinale) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: A systematic literature review of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2019;33(8):1957-65.
- [15] Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):911-35.
- [16] Taku K, Melby MK, Kronenberg F et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012;19(7):776-90.
- [17] Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(2):315-23.
- [18] Kang X, Zhang Q, Wang S et al. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ*. 2010;182(17):1857-62.
- [19] European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/48745/2017. Adopted: 3/7/2018.
- [20] Hennike-von Zeppelin H, Meden H, Kostev K et al. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(3):143-54.
- [21] Hernández Muñoz G, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S59-65.

- [22] Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2836-41.
- [23] Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric*. 2005;8(2):162-70.
- [24] Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal--a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause*. 2012;19(7):825-9.
- [25] Hershman DL, Unger JM, Crew KD et al. Randomized multicenter placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the control of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain: SWOG S0927. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1910-7.
- [26] Greenlee H, Crew KD, Shao T et al. Phase II study of glucosamine with chondroitin on aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):1077-87.
- [27] European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Final European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/627057/2015. Adopted: 12 July 2016.
- [28] Santos Araújo Mdo C, Farias IL, Gutierrez J et al. *Uncaria tomentosa*-adjuvant treatment for breast cancer: Clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:676984.
- [29] Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*. 2014;20(9):451-8.
- [30] Hunt R, Dienemann J, Norton HJ, et al. Aromatherapy as treatment for postoperative nausea: a randomized trial. *Anesth Analg*. 2013;117(3):597-604.
- [31] Baudoux D, Blanchard JM, Malotau AF. *Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française. Vol 4 Soins Palliatifs*: Edition Inspir. 2010. ISBN: 2-919905-37-6.
- [32] Gbenou JD, Ahounou JF, Akakpo HB, et al. Phytochemical composition of *Cymbopogon citratus* and *Eucalyptus citriodora* essential oils and their anti-inflammatory and analgesic properties on Wistar rats. *Mol Biol Rep*. 2013;40(2):1127-34.
- [33] Tosun B, Unal N, Yigit D, et al. Effects of self-knee massage with ginger oil in patients with osteoarthritis: An experimental study. *Res Theory Nurs Pract*. 2017;31(4):379-92.
- [34] Tisserand R, Young R. *Essential Oil Safety: A guide for health care professionals*. Ed. Churchill Livingstone; 2013. ISBN:978-0-4430-6241-4.
- [35] Nasiri A, Mahmodi MA. Aromatherapy massage with lavender essential oil and the prevention of disability in ADL in patients with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2018;30:116-21.
- [36] Yip YB, Tam AC. An experimental study on the effectiveness of massage with aromatic ginger and orange essential oil for moderate-to-severe knee pain among the elderly in Hong Kong. *Complement Ther Med*. 2008;16(3):131-8.
- [37] Woo CC, Kumar AP, Sethi G, et al. Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(4): 443-51.
- [38] Imanishij, Kuriyama H, Shigemori I et al. Anxiolytic effect of aromatherapy massage in patients with breast cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009;6(1):123-8.
- [39] Chen MC, Fang SH, Fang L. The effects of aromatherapy in relieving symptoms related to job stress among nurses. *Int J Nurs Pract*. 2015;21(1):87-93.
- [40] Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: A review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol*. 2005;19(4): 414-21.
- [41] López V, Nielsen B, Solas M, et al. Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Front Pharmacol*. 2017;8:280.
- [42] Malcolm BJ, Tallian K. Essential oil of lavender in anxiety disorders: Ready for prime time?. *Ment Health Clin*. 2018;7(4):147-55.
- [43] Kazemzadeh R, Nikjou R, Rostamnegar M et al. Effect of lavender aromatherapy on menopause hot flushing: a crossover randomized clinical trial. *J Chin Med Assoc*. 2016; 79(9):489-92.
- [44] Popović V, Živković J, Davidović S, et al. Mycotherapy of cancer: an update on cytotoxic and antitumor activities of mushrooms, bioactive principles and molecular mechanisms of their action. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(21):2791-806.
- [45] Zhang M, Huang J, Xie X, et al. Dietary intakes of mushrooms and green tea combine to reduce the risk of breast cancer in Chinese women. *Int J Cancer*. 2009;124(6):1404-8.
- [46] Li J, Zou L, Chen W et al. Dietary mushrooms intake may reduce the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(4):e93437.
- [47] Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effect of beta-glucans on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol* 2009;2:25.
- [48] Rossi P, Difrancia R, Quagliariello V et al. B-glucans from *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum* in breast cancer: an example of complementary and integrative medicine. *Oncotarget*. 2018;9(37):24837-56.
- [49] Sun Lx, Li WD, Lin ZB et al. Protection against lung cancer patient plasma-induced lymphocyte suppression by *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Cell Physiol Biochem* 2014;33(2):289-99.
- [50] Sliva D, Labarrere C, Slivova V, et al. *Ganoderma lucidum* suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298(4):603-12.
- [51] Zhao F, Wang YF, Song L, et al. Synergistic apoptotic effect of D-Fraction from *Grifola frondosa* and vitamin C on hepatocellular carcinoma SMMC-7721 Cells. *Integr Cancer Ther*. 2017;16(2):205-14.
- [52] Ina K, Furuta R, Kataoka T, et al. chemo-immunotherapy using lentinan for the treatment of gastric cancer with liver metastases. *Med Sci (Basel)*. 2016;4(2).
- [53] Ito G, Tanaka H, Ohira M, et. Correlation between efficacy of PSK postoperative adjuvant immunochemotherapy for gastric cancer and expression of MHC class I. *Exp Ther Med*. 2012;3(6):925-30.
- [54] Memorial Sloan Ketterin Cancer Center. Cordyceps. Disponible en: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/cordyceps>
- [55] Mori K, Obara Y, Hirota M, et al. Nerve growth factor-inducing activity of *Hericium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells. *Biol Pharm Bull*. 2008;31(9):1727-32.
- [56] Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J Nutr*. 2001;131(5):1409-13.
- [57] Ahn WS, Kim DJ, Chae GT et al. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(4):589-94.
- [58] Shamsuddin AM, Yang GY, Vucenik I. Novel anti-cancer functions of IP6: growth inhibition and differentiation of human mammary cancer cell lines in vitro. *Anticancer Res*. 1996;16(6A):3287-92.
- [59] Vucenik I, Sakamoto K, Bansal M, et al. Inhibition of rat mammary carcinogenesis by inositol hexaphosphate (phytic acid). A pilot study. *Cancer Lett*. 1993;75(2):95-102.
- [60] Vucenik I, Yang GY, Shamsuddin AM. Inositol hexaphosphate and inositol inhibit DMBA-induced rat mammary cancer. *Carcinogenesis*. 1995;16(5):1055-8.
- [61] Vucenik I, Yang GY, Shamsuddin AM. Comparison of pure inositol hexaphosphate and high-bran diet in the prevention of DMBA-induced rat mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 1997;28(1):7-13.
- [62] Hirose M1, Hoshiya T, Akagi K, et al. Inhibition of mammary gland carcinogenesis by green tea catechins and other naturally occurring antioxidants in female Sprague-Dawley rats pretreated with 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene. *Cancer Lett*. 1994;83(1-2):149-56.
- [63] Baten A, Ullah A, Tomazic VJ, et al. Inositol-phosphate-induced enhancement of natural killer cell activity correlates with tumor suppression. *Carcinogenesis*. 1989;10(9):1595-8.

- [64] Eggleton P, Penhallow J, Crawford N. Priming action of inositol hexakisphosphate (InsP6) on the stimulated respiratory burst in human neutrophils. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1094(3):309-16.
- [65] Tantivejkul K, Vucenik I, Eiseman J, et al. Inositol hexaphosphate (IP6) enhances the anti-proliferative effects of adriamycin and tamoxifen in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79(3):301-12.
- [66] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.
- [67] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
- [68] Bačić I, Druzijanić N, Karlo R, et al. Efficacy of IP6 + inositol in the treatment of breast cancer patients receiving chemotherapy: prospective, randomized, pilot clinical study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:12.
- [69] Verna R, Giuliani A, Todde V et al. Reduced burden of chemotherapy side-effects in patients receiving inositol Hexakisphosphate alone or in association with Myo-Inositol. *Cancer Stud Ther J* 2018;3(1):1-5.
- [70] European Union herbal monograph on *Vitex agnus-castus* L., fructus. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Londres. EMA/HMPC/606742/2017; 2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf)
- [71] Berger D, Schaffner W, Schrader E et al. Efficacy of *Vitex agnus-castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000;264(3):150-3.
- [72] Assessment report on *Vitex agnus-castus* L., fructus. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Londres. EMA/HMPC/606741/2018;2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf)
- [73] Pruthi S, Wahner-Roedler DL, Torkelson CJ et al. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. *Altern Med Rev*. 2010;15(1):59-67.

## ► Capítulo 71

# Atención primaria en el circuito asistencial de la patología mamaria.

Diego Ramírez Soler, M<sup>a</sup> Milagros González Béjar.

La atención primaria (AP) es el nivel básico e inicial de atención, que garantiza la globalidad y continuidad de la atención a lo largo de toda la vida de la paciente, actuando como gestor y coordinador de casos y regulador de flujos. Comprenderá actividades de promoción de la salud, educación sanitaria, prevención de la enfermedad, asistencia sanitaria, mantenimiento y recuperación de la salud, así como la rehabilitación física y el trabajo social<sup>1</sup>.

El médico de AP suele ser el primer facultativo en enfrentarse a las preguntas, la incertidumbre y la ansiedad de una mujer con algún tipo de alteración mamaria, en la que subyace el temor de padecer un cáncer de mama (CM). Por lo tanto, su papel en la patología mamaria es primordial para tranquilizar, en el caso de lesiones benignas, y encauzar para su estudio de forma precoz, lo que determina el pronóstico en aquellos casos sospechosos de CM.

La sociedad demanda una participación más activa del médico de AP en todo el proceso asistencial del CM<sup>2</sup>, participación que podemos concretar en:

1. Informar a la paciente sobre los factores de riesgo y la prevención secundaria.
2. Detectar mediante la clínica signos de alarma y solicitar las pruebas de imagen pertinentes.
3. Derivar a las pacientes hacia la atención especializada cuando proceda.
4. Realizar el seguimiento durante las distintas fases del tratamiento con un enfoque general.
5. Seguimiento de las pacientes en las que ha concluido el tratamiento del CM.
6. Valorar la conveniencia de la reinserción al mundo laboral tras padecer CM.
7. Vehicular a la paciente a la atención especializada en caso de recaída.

### A Prevención secundaria.

Cuando existe un programa de cribado poblacional el médico de AP debe estar informado de su actividad y de sus resultados, promover la participación de las mujeres y resolver las dudas que le puedan plantear las invitadas a participar en dicho programa. En España, los Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PDPCM) se inician en 1990 y actualmente están establecidos en todas las comunidades autónomas con una cobertura superior al 90% de la población diana<sup>3</sup>.

### B Valoración clínica.

Las mamas son muy asequibles a la exploración; por tanto, sus manifestaciones clínicas suelen ser fáciles de detectar.

En patología mamaria, no hay síntomas ni signos patognomónicos y el CM puede remedar clínicamente a cualquier lesión benigna de la misma y viceversa; por tanto, cualquier alteración mamaria debe ser valorada mediante anamnesis y exploración rigurosas. La aparición de un nódulo mamario, o la modificación de uno ya existente, suele ser el síntoma que causa más alarma a la mujer y se considera uno de los 50 principales motivos de consulta en AP<sup>4</sup>. Otros síntomas de alarma son: Aparición de adenopatía axilar, mastalgia, cambios en la morfología de la mama como irregularidades en su contorno, signos inflamatorios, retracción, engrosamiento o ulceración de la piel y alteraciones en el pezón tales como retracción, eczemas, telorrea, etc.

### C Anamnesis.

Es importante reseñar el síntoma que motiva la consulta, el modo de aparición, su evolución en el tiempo y valorar sus posibles causas: Traumatismo o cirugía mamaria, tratamiento hormonal sustitutivo, anticonceptivos u otros fármacos (especialmente hormonas o psicofármacos).

Registrar antecedentes personales patológicos:

- Personales: Generales, ginecológicos/obstétricos y mamarios.
- Antecedentes familiares: Generales y mamarios.

#### D Exploración.

Debe ser sistemática y completa y realizarse durante la primera fase del ciclo menstrual. Cualquier hallazgo será sólo una presunción diagnóstica, nunca una certeza.

#### E Solicitud de pruebas de imagen.

Ante alguna anomalía mamaria se solicitará la primera prueba de imagen, según la edad y los antecedentes familiares de la paciente.

### 1. Como actuar con las pacientes con cáncer de mama: Circuito a establecer.

#### 1.1. Derivación de las pacientes hacia la atención especializada.

##### ► Opciones de derivación:

- Unidad de Mama de Referencia (UMR).
- Proceso Asistencia Integrado Cáncer de Mama (PAICM): Lo constituyen el conjunto de actividades interrelacionadas destinadas a la confirmación diagnóstica y tratamiento integral -quirúrgico, médico y de apoyo- transformando los elementos de entrada, a través de un circuito preestablecido, en resultados.

##### ► Pacientes susceptibles de derivación:

- Portadoras de patología mamaria benigna ya diagnosticada y que deseen solución quirúrgica.
- Cualquier nódulo que aumente de tamaño.
- Patología infecciosa/inflamatoria sin mejoría tras el tratamiento adecuado.
- Cualquier nódulo palpable, aunque no se detecte en prueba de imagen.
- Sintomáticas con lectura BI-RADS1-2 en PDPCM.
- Signos/síntomas clínicos **Fig. 71.1**.
- Casos con alto riesgo para CM.
- Hallazgos en pruebas diagnósticas de imágenes sospechosas de malignidad (BI-RADS 4-5) o con CM confirmado (BI-RADS 6).

##### ► Itinerario de la paciente incluida en el PAICM:

Circuito preestablecido en el PAICM que transforma los elementos de entrada en resultados.

**Fig. 71.2**

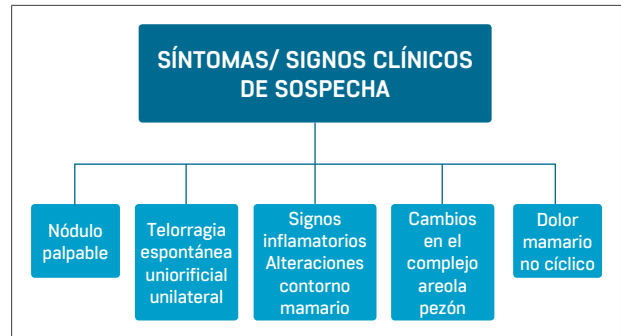


Figura 71.1. Síntomas/Signos de sospecha de CM.

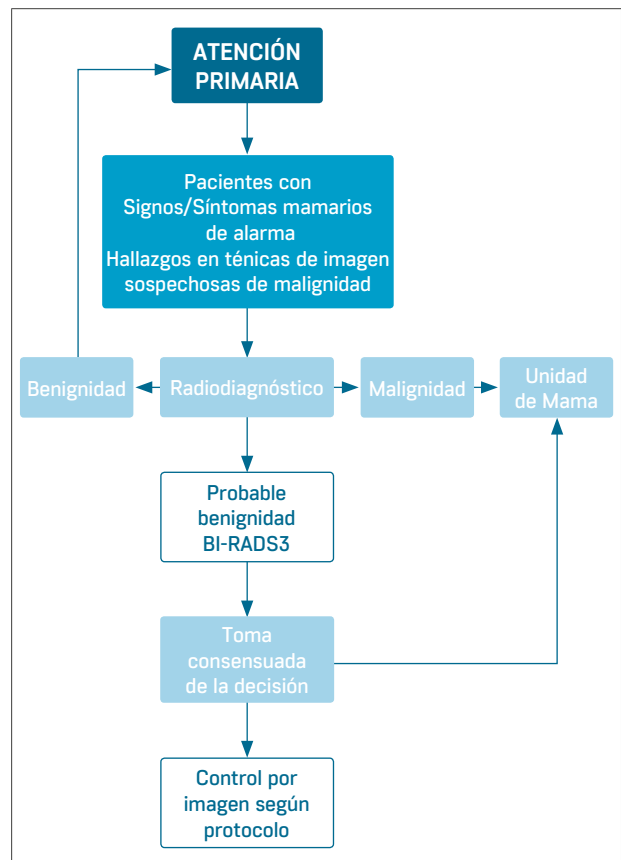


Figura 71.2. Circuito preestablecido en el PAICM.

## 1.2. Seguimiento de las pacientes.

Se deben seguir las indicaciones de las sociedades científicas (SEGO<sup>5</sup>, SESPM<sup>6</sup>) para el cáncer de mama infiltrante.

### ► Durante las distintas fases del tratamiento.

Desde AP se debe disponer de una consulta rápida para resolver las dudas de las pacientes durante el proceso de tratamiento y seguimiento hospitalario y, tras los mismos, facilitar el contacto de las pacientes con la unidad terapéutica hospitalaria de forma rápida en caso de necesidad.

### ► Tras ser intervenidas de cáncer de mama.

No hay evidencia -ensayo aleatorizado o metaanálisis- de que alguna secuencia concreta de seguimiento mejore la supervivencia global o la calidad de vida; de igual manera, el seguimiento en el hospital del tratamiento no mejora la supervivencia, la calidad de vida o la satisfacción de las pacientes respecto de las seguidas en AP<sup>7,8</sup>.

Las pacientes deben aportar a la consulta de AP un plan de cuidados elaborado por su médico especialista responsable que incluya:

- Datos del diagnóstico y del tratamiento primario. Recomendaciones sobre los cuidados de cualquier complicación o secuela.
- Recomendaciones sobre los cuidados durante el tratamiento hormonal adyuvante.
- Resultados de las últimas mamografías y recomendaciones sobre la fecha de realización de las siguientes.
- Datos de contacto para una derivación inmediata al médico especialista.

A modo de resumen se presentan las pruebas recomendadas y su frecuencia en la [Tabla 71.I](#).

### ► SEGUIMIENTO

- > Historia clínica y exploración clínica cada 6 meses. Primeros 5 años.
- > Mamografía anual. 1 año después de la inicial, y como mínimo 6 meses después de la RDT.
- > No se recomienda en ausencia de síntomas otras pruebas como analítica, radiografía tórax, gammagrafía, TAC, PET o marcadores tumorales.
- > Ecografía Transvaginal al inicio del tratamiento con tamoxifeno para descartar patología previa. Si asintomática no es necesario realizar controles de estudio endometrial.
- > Densitometría ósea basal en pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasas. Control bienal.
- > Promover un estilo de vida saludable: dieta pobre en grasas, evitar sobrepeso, evitar tabaco y otros tóxicos.

*Tabla 71.I. Resumen de las pruebas recomendadas y su frecuencia en el documento de consenso de la SEGO en 2017 sobre el seguimiento de las pacientes<sup>5</sup>.*

La frecuencia del seguimiento debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente de acuerdo a la edad y las características del tumor, lo que se concretará en cada Unidad de Mama y se le comunicará al médico de AP las características de cada caso. Son objetivos del seguimiento:

- La evaluación de la paciente para detectar y tratar las complicaciones y la toxicidad derivadas del tratamiento.
- Proporcionar información y soporte psicológico para facilitar el retorno a una vida normal -personal, social y laboral- tras el tratamiento del CM.
- Asesorar a las pacientes sobre los síntomas sugestivos de recidiva (nuevos nódulos, dolores osteoarticulares, disnea, cefalea persistente, etc.).
- La detección de recidivas locales tempranas, de CM contralateral en estadio inicial o segundas neoplasias

### 1.3. Valoración de la reinserción de la paciente al mundo laboral tras padecer CM.

La reincorporación a la vida laboral es uno de los aspectos más beneficiosos para la recuperación de la autoestima y del estado de ánimo previo a la enfermedad. El médico de AP, encargado de certificar que la paciente está sometida a tratamiento médico e imposibilitada para su actividad laboral<sup>9</sup> debe conocer, para individualizar el periodo de incapacidad laboral transitoria:

- La actividad laboral habitual -tipo de trabajo, movilidad horaria-, los riesgos asociados a la misma, las tareas que realizan las pacientes al reincorporarse a su trabajo y su compatibilidad con el grado de funcionalidad tras el tratamiento, para minimizar el impacto laboral.
- Las posibilidades de reincorporación laboral. Sólo un 45% de las pacientes lo hacen tras finalizar el tratamiento; en el resto, puede ser necesario un tiempo de recuperación prolongado debido a los efectos secundarios del mismo. En los tumores en estadio más avanzado, con tratamientos oncológicos prolongados y con criterios pronósticos desfavorables, la reincorporación laboral no debería plantearse hasta finalizar el tratamiento y haber realizado el primer estudio de extensión<sup>10</sup>. En la [Tabla 71.II](#) y [Tabla 71.III](#) véase pág. 551 se muestran los criterios de incapacidad laboral para el cáncer de mama establecidos por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria<sup>11</sup>.

No existe suficiente bibliografía que relacione CM con absentismo laboral y la discapacidad que produce esta situación. Fu<sup>12</sup> realiza un estudio en 2011 donde expone que el CM se asocia a una pérdida de productividad laboral dentro del primer año de diagnóstico que supone un coste económico elevado para la empresa.

### 1.4. Necesidades del médico de Atención Primaria (AP) para asumir el seguimiento.

Siguiendo el documento de consenso de la SESPM presentado en el Primer Congreso Español de la Mama, que se celebró en octubre de 2013 en Madrid, son necesidades del médico de AP:

- Formación del médico de AP en patología mamaria mediante la rotación de los MIR de Medicina de Familia por las Unidades de Mama y por los diferentes servicios que traten CM para familiarizarse con el diagnóstico, tratamiento y con los protocolos de seguimiento establecidos.
- Integración de los médicos de AP en las Unidades de Mama. Debe crearse la figura del médico de AP responsable de la patología mamaria que acuda a los Comités de la Unidad de Mama del hospital de referencia y vehiculice la información al resto de los profesionales.
- Establecer circuitos de derivación en ambos sentidos -AP/Unidad de mama y viceversa- bien definidos y consensuados.



Grado	Situación clínica	Capacidad laboral
0	Tumores curados o en remisión completa, sin secuelas. No hay signos ni síntomas; la exploración y pruebas complementarias están dentro de la normalidad y no sigue tratamiento	No condiciona ningún tipo de incapacidad laboral
1	Tumores curados o en remisión completa, con secuelas leves secundarias al tratamiento. Síntomas leves, esporádicos o compensados con tratamiento; exploración y pruebas complementarias levemente alteradas	Limitación ligera, solo para actividades de muy altos requerimientos físicos o energéticos o circunstancias específicas de condiciones de trabajo que deben individualizarse (en relación con el proceso concreto y tipo de secuelas, y análisis de tareas a realizar por el trabajador)
2	Tumores curados o en remisión completa, pero con secuelas secundarias al tratamiento de carácter moderado. Síntomas frecuentes que se compensan con tratamiento; exploración y pruebas complementarias suelen estar alteradas	Limitación para actividades con requerimientos físicos de mediana y gran intensidad (no obstante, para cada paciente deberán individualizarse las deficiencias orgánicas y funcionales específicas derivadas del tumor o secuelas del tratamiento, y en función de las mismas si existiera limitación para actividades de requerimientos sensoriales, mentales o biomecánicos de mediana y gran intensidad)
3	Tumores curados o en remisión, pero que presentan secuelas graves derivadas del tratamiento, así como tumores en remisión incompleta o ya curados con recidivas y afectación del estado general. Síntomas constantes y paciente sometido a control sanitario y en tratamiento habitual que no compensa la clínica; exploración y pruebas complementarias claramente patológicas	Limitación para realizar tareas con requerimientos físicos de baja intensidad. Capacidad laboral residual en función de la servidumbre terapéutica y el estado general
4	Tumores curados o en remisión completa que presentan secuelas muy severas derivadas del tratamiento; y tumores no curados, en remisión incompleta o metastásicos, con deterioro del estado general muy evidente	Gran limitación en el ámbito laboral; en las formas muy severas se valorará la independencia para las actividades de la vida diaria (índice de Barthel)

Tabla 71.II. Valoración funcional de las pacientes tratadas de cáncer de mama.

Grado	Situación clínica	Capacidad laboral
0	Dolor ausente o intermitente y poco significativo. Antecedentes de cáncer de mama que ha curado sin secuelas en extremidades superiores y que no precisa tratamiento continuado ni control asistencial. Exploración física: balance articular completo, balance muscular 5/5, fuerza y sensibilidad normales. No linfedema	Hallazgos compatibles con la involución propia del ser humano. Sin limitaciones laborales ni temporales ni permanentes
1	Dolor crónico leve compensado o crisis algícas con buena respuesta al tratamiento. Balance articular completo que puede ser doloroso en algunos grados (arco doloroso en el hombro) o pérdida de movilidad en rangos poco útiles (en general, pérdida de los últimos grados de los distintos rangos de movimiento), balance muscular bueno (4/5), sin atrofas musculares. Linfedema grado i	Susceptible de periodos de IT. Limitación para tareas que supongan requerimientos muy intensos para el brazo afecto: levantamiento de objetos muy pesados, deportes de competición
2	Dolor moderado, que no interfiere con el descanso. Tratamiento necesario para compensar la clínica. Balance articular disminuido globalmente, aunque conserva más del 50% de movilidad, balance muscular aceptable. Linfedema grado ii	Limitación para requerimientos intensos: empujar grandes pesos, manejo habitual de cargas, mantener posturas incómodas de forma reiterada y por largos periodos, utilización de martillos neumáticos, actividades con cercanía a fuentes de calor o utilización de equipos de protección individual con compresión del miembro, etc.
3	Dolor intenso que puede interferir con el descanso nocturno. Balance articular limitado, conservando menos del 50% de movilidad y con compromiso evidente de los arcos útiles articulares, balance muscular malo (3+/5). Linfedema grado iii	Limitación para tareas que requieran elevación del brazo por encima de la horizontal, fuerza o destreza manual, movimientos repetitivos, acarreo y porteo de pesos, tareas con cercanía a fuentes de calor o que causen compresión del brazo, etc.
4	Dolor muy intenso e incapacitante. Afectación severa en ambos miembros superiores. Gran limitación de la movilidad bilateral. Linfedema grado iv en el miembro dominante. Pruebas complementarias muy alteradas	Gran limitación en el ámbito laboral, e incluso en las formas muy severas se valorará la independencia para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel)

Tabla 71.III. Valoración de la limitación funcional del miembro superior tras cáncer de mama.

## ☞ Take-Home messages: Ideas a retener.

- El médico de atención primaria suele ser el primer facultativo en enfrentarse a una mujer con algún tipo de alteración mamaria.
- El papel del médico de atención primaria en la patología mamaria es primordial para tranquilizar, en el caso de lesiones benignas, y encauzar para su estudio de forma precoz, lo que determina el pronóstico en aquellos casos sospechosos de cáncer de mama.
- En España, los Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama están establecidos en todas las comunidades autónomas con una alta cobertura en la población diana.
- Cualquier alteración mamaria debe ser valorada mediante anamnesis y exploración clínica rigurosas.
- Es importante detectar las pacientes susceptibles de derivación: Patología mamaria benigna ya diagnosticada, nódulo que aumente de tamaño, patología infecciosa/inflamatoria sin mejoría tras el tratamiento adecuado, nódulo palpable, sintomáticas, alto riesgo de cáncer de mama, hallazgos de imágenes sospechosas de malignidad.
- Desde atención primaria se debe disponer de una consulta rápida para resolver las dudas de las pacientes durante el proceso de tratamiento y seguimiento hospitalario.
- Las pacientes deben aportar a la consulta de atención primaria un Plan de Cuidados elaborado por su médico especialista responsable, con todo el tratamiento realizado, pruebas y frecuencia de seguimiento.
- No existe suficiente bibliografía que relacione cáncer de mama con absentismo laboral y la discapacidad que produce esta situación.
- Es necesario establecer circuitos de derivación en ambos sentidos - atención primaria /Unidad de mama y viceversa- bien definidos y consensuados.

## ☒ Bibliografía:

- [1] Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (artículo 12). BOE. 2003/05/29;(128):20573.
- [2] Izquierdo F, Blasco JA. Herramienta de ayuda para la toma de decisiones compartida en cáncer de mama. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias UETS 09/07. Plan de Calidad para el SNS del MSPSI. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2011. ISBN 978-84-451-3383-5.
- [3] Natal C, Caicoya M, Prieto M, et al. Incidencia de cáncer de mama en relación con la participación en un programa de cribado poblacional. Med Clin (Barc). 2015;144(4):156-60.
- [4] Pinedo Garrido G, Guerra Merino A, González Fernández I, et al. Bulto mamario. En Gómez Ocaña JM, Revilla Pascual E, Fernández-Cuesta Valcarce MA, et al. Las 50 principales consultas en medicina de familia. En: Agencia de formación, investigación y estudios sanitarios Pedro Lain Entralgo. CEGE Taller Editorial; 2011. p. 309-313. ISBN: 978-84-694-2607-4.
- [5] Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Vol 12. Publicaciones SEGO; 2017. Oncoguías ISBN: 978-84-612-7418-2.
- [6] Algara M, Vicente F, Adrover E et al. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Senol Patol Mamar 2015;28(1):24-33.
- [7] Lewis RA, Neal RD, Williams NH, et al. Follow-up of cancer in primary care versus secondary care: Systematic review. Br J Gen Pract. 2009;59(564):e234-47.
- [8] Beaver K, Tysver-Robinson D, Campbell M, et al. Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: Randomised equivalence trial. BMJ. 2009;338:a3147.
- [9] Real Decreto Legislativo 1/1994 de 20 de junio por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social (artículo 128). BOE. 1994/06/20; (154):20683.
- [10] Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, et al. Criterios de incapacidad laboral en cáncer de mama. Semergen. 2013;39(2):95-100.
- [11] Álvarez-Blázquez Fernández F, Carbajo Sotillo MD, Jardon Dato E et al. Guía de valoración de Incapacidad Laboral para Médicos de Atención Primaria. Monografías. Ed. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT); Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid;2009.
- [12] Fu AZ, Chen L, Sullivan SD, et al. Absenteeism and short-term disability associated with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011;130(1):235-42.

## ► Capítulo 72

# Valoración de la incapacidad laboral en pacientes con cáncer de mama.

Araceli López-Guillén García, José Manuel Vicente Pardo.

El cáncer de mama frecuentemente es causa de largos procesos de baja. La duración media de las bajas por cáncer de mama es de unos 320 días, estando entre los tres procesos principales que causan bajas de más de 365 días junto con la lumbalgia y el trastorno ansioso depresivo<sup>1</sup>. El Manual de Tiempos Óptimos de duración de la incapacidad temporal (I.T.) del INSS refiere un tiempo estándar de 240 días<sup>2</sup>, modulado en función de la edad y del trabajo que se realice y sirve como orientación de la duración de la baja. Cada año se producen 26.000 casos nuevos en España de los que en su mayoría se producen en plena edad laboral. La supervivencia a los cinco años entre mujeres de 30 a 60 años es del 86%. El cáncer de mama es la segunda causa de inicio de expedientes de incapacidad permanente a los doce meses, tras la lumbalgia. Sólo el 53% de las trabajadoras con cáncer de mama retomará el trabajo. El retorno al trabajo se vuelve dificultoso tanto por la intensidad y pauta espaciada de los tratamientos, así como por la afectación de la calidad de vida y por la ausencia prolongada del trabajo. Influyen factores personales de la trabajadora, unos por ella misma, otros ligados a la evolución del cáncer y a factores laborales ligados al tipo de trabajo, riesgos, condiciones y exigencias del mismo, así como otros factores del mercado laboral. Todos ellos considerados no siempre hacen que la vuelta al trabajo sea posible.

Las declaraciones de Incapacidad Permanente (IP)<sup>3</sup>, serán consecuencia de las secuelas, consolidadas o no, que podrán ser revisadas en función de la previsión pronóstica de recuperación funcional, por la no finalización de los tratamientos en los plazos máximos de IT y/o por la repercusión psicológica del cáncer<sup>4</sup> y los tratamientos realizados.

### 1. Concepto de incapacidad laboral.

En el INSS la incapacidad laboral tiene un carácter profesional o laboral del daño, pues se circunscribe a las limitaciones funcionales del proceso patológico respecto del trabajo.

#### A Conceptos básicos diferentes de incapacidad laboral.

► **Discapacidad:** Repercusión personal y social en sentido amplio, que las limitaciones representan en las actividades de la vida diaria. No confundir discapacidad con incapacidad laboral.

► **Minusvalía:** Término sustituido por el de Discapacidad tras la Ley de Dependencia. Deficiencia: Trastorno de la función y/o de la estructura corporal funcional. Ej. Pérdida de la movilidad del brazo o pérdida de la mama.

#### B Tipos de incapacidad laboral.

► **Incapacidad Temporal<sup>5</sup>:** Situaciones de enfermedad, mientras el trabajador reciba asistencia sanitaria, y esté impedido para el trabajo, con una duración máxima de 365 días, prorrogables por otros 180 días máximo, solo cuando se presuma que puede el trabajador ser dado de alta por curación o mejoría que permita trabajar. La baja se emite por el médico de atención primaria y es controlada hasta los 365 días, además de por este, por los médicos de las mutuas y por los inspectores médicos del INSS y los inspectores médicos de los servicios públicos. En caso de alta por el Inspector Médico del INSS, esta prevalece sobre el resto. A partir de los 365 días el control es exclusivo del INSS, así como el de las recaídas (Artículo 169 de la Ley General de Seguridad Social).

► **Incapacidad Permanente<sup>5</sup>:** El artículo 193 del texto Refundido de la Ley General de Seguridad Social define la Incapacidad permanente como: “**La situación del trabajador que después de haber estado sometido al tratamiento prescrito y de haber sido dado de alta médicamente, presenta reducciones anatómicas o funcionales, graves, susceptibles de determinación objetiva y previsiblemente definitivas, que disminuyan o anulen su capacidad laboral**”.

### C Grados de Incapacidad Permanente<sup>5</sup>:

1 **Incapacidad Permanente Parcial para la profesión habitual:** El trabajador presenta una merma en la capacidad laboral superior al 33 %, pero puede realizar las labores fundamentales de su trabajo habitual.

2 **Incapacidad Permanente Total para la profesión habitual:** Trabajador está incapacitado para las tareas fundamentales de su profesión habitual.

3 **Incapacidad Permanente Absoluta:** Incapacidad que impide al trabajador la realización de todo tipo de trabajo o profesión.

4 **Gran Invalidez:** Es un complemento a la pensión de incapacidad por estar impedido para la realización de la mayor parte de las actividades de la vida diaria necesitando ayuda de una tercera persona.

## 2. Valoración de la incapacidad laboral.

En la **incapacidad temporal (IT, baja)**, la permanencia en esa situación se estimará en función del tipo y sub-tipo de cáncer de mama, su estadio tumoral, los requerimientos terapéuticos, las secuelas derivadas del tratamiento, la servidumbre terapéutica (limitación de la autonomía funcional que comporta, necesidad de acudir a un centro hospitalario, requerir atención sanitaria continuada o estar sujeto a la terapia y otros condicionantes añadidos que impiden realizar una vida normalizada), el estado psicofísico, la sintomatología, la evolución o respuesta al tratamiento, las secuelas derivadas del tratamiento quirúrgico, la toxicidad y secuelas de la quimioterapia, la radioterapia, terapia hormonal o biológica, etc., **mientras se esté impedido temporalmente para la actividad laboral.**

La situación de IT finalizará cuando las secuelas y limitaciones funcionales hayan desaparecido o aunque sean estables hayan mejorado y permitan trabajar, o por agotar el periodo máximo de baja.

Es importante resaltar que el alta laboral puede o no coincidir con el alta clínica, pues el alta laboral depende únicamente de la situación funcional de la paciente que le permita realizar su trabajo. Cada paciente va a generar una situación concreta, pudiendo encontrar duraciones inferiores a los 6 meses de IT y situaciones que se prolonguen más allá de los 18 meses. En la valoración de la incapacidad médica laboral, siempre, más que el diagnóstico, importan las limitaciones funcionales, su evolución, la respuesta a los tratamientos, el pronóstico y en qué trabaja. El alta procederá cuando haya curación o mejoría suficiente que posibilite la reincorporación laboral, entendiéndose que ha recuperado su capacidad para el trabajo que venía desempeñando. En tumores que evolucionan con periodos de agravación y mejoría o estabilización o cronificación el criterio general es valorar la estabilización de las limitaciones y secuelas.

La valoración de la **incapacidad permanente**, procede en secuelas de carácter definitivo y su gradación dependerá de la relación entre las capacidades funcionales perdidas y las requeridas por su profesión, o si estas mermaran la capacidad para todo trabajo.

### ► La valoración de la incapacidad laboral debe realizarse de forma multiaxial:

- **Diagnóstica de secuelas:** Se valora el diagnóstico impeditivo desarrollado incluyendo estadio, clasificación o gradación del proceso, tipo de cáncer, marcadores bioquímicos y biológicos.
- **Terapéutica:** Tratamientos recibidos anteriormente, en curso o pendientes de recibir y sus efectos secundarios. Tratamiento crónico, efectos secundarios, tratamiento prolongado, tratamiento cruento, tratamiento paliativo, tratamiento de cuidados o reposo que tipo de reposo y hasta cuándo.
- **Evolutiva:** Respuesta a los tratamientos y la propia evolución individual del proceso.
- **Funcional:** Limitaciones orgánicas o funcionales presentes, gradación, intensidad y funcionalidad que mantiene para valorar capacidad funcional restante.

- **Pronóstica:** Dependerá de la paciente (edad, comorbilidad, estado funcional general), del propio cáncer (estadio, marcadores, oncogenes, histología) y de la respuesta a la terapia y sus efectos secundarios.
- **Revisoria:** Previsible mejoría; mejoría dependiendo de; previsión de mejoría notable; proceso de evolución incierta; no mejoría previsible.
- **Preventiva:** Tareas contraindicadas con su enfermedad. Riesgo para su salud de incorporarse a determinado tipo de trabajo o tener que realizar determinadas tareas.

#### ► Valorar la Capacidad Laboral supone:

Saber si el trabajador dispone de las capacidades exigibles para poder desarrollar la actividad laboral con habitualidad, asiduidad, mínimo de profesionalidad, rendimiento y eficacia. Conocer si el trabajo puede repercutir en el deterioro de la salud, si las limitaciones funcionales del trabajador concitan un riesgo para sí o terceros al realizar su trabajo, y si de forma efectiva puede obtener, en el mercado laboral, una compensación económica mediante una actividad manual o intelectual adecuada. Para la calificación de la incapacidad laboral se deben objetivar las limitaciones funcionales y ponerlas en relación concluyente con las capacidades que requiere su trabajo o el trabajo en general. Se precisa establecer un diagnóstico desarrollado, que constituye el cuadro clínico: Tipo de tumor, localización, extensión, estadio, grado histológico, marcadores, valoración genética, valoración del ganglio centinela, intervención/es quirúrgica/s realizada/s, así como, resto de diagnósticos concomitantes o intercurrentes. Se evaluarán los tratamientos realizados y si queda alguno por realizar. Analizar la evolución del proceso. Valorar la funcionalidad y dinámica corporal, movilidad, fuerza, destreza en brazos y manos, trastornos sensitivos, presencia o no del linfedema, secuelas cicatriciales, secuelas psicológicas y valoración del dolor. Se indicarán las limitaciones funcionales objetivadas haciendo mención expresa a funciones afectadas y su gradación o intensidad.

Y finalmente, elaborar las conclusiones laborales, es decir ligar las capacidades restantes del trabajador y las requeridas por el trabajo, así como el carácter revisorio de las mismas. Se valorará el Performance Status (PS): Estado general de la paciente o capacidad de valerse por sí mismo. Las escalas más utilizadas, son las de Karnofsky y ECOG. En cuanto a la valoración de las capacidades que requiere su trabajo se realizará o bien a través de la Guía de Valoración Profesional del INSS o bien según informe del servicio de prevención cuando así se requiera y disponga. Para conceptualizar la disfuncionalidad o el estado funcional de forma orientativa el INSS establece cuatro grados funcionales o de funcionalidad, no grados de incapacidad, que sólo corresponde su calificación al EVI como órgano colegiado (Equipo Valoración Incapacidades). Las principales secuelas en su intensidad y presentación son las que afectan al estado general, las que afectan al brazo tanto en su dinámica, como las derivadas del linfedema, las debidas a neuropatías, las psicológicas, y las del dolor. La valoración de la incapacidad laboral por las secuelas o limitaciones del cáncer de mama presenta características especiales<sup>1,3,6-8</sup>. A modo orientativo referimos los grados funcionales para valoración de las secuelas propias del cáncer y de las limitaciones del brazo.

#### ► Conclusión:

La valoración de la incapacidad laboral del cáncer de mama debe ser funcional y evolutiva, pero además pronóstica y preventiva. La valoración médica de la incapacidad en cáncer de mama supone básicamente evaluar: Tipo de tumor (clasificación molecular, estadiaje TNM, grado histológico, marcadores tumorales, clasificación pronóstica, etc.); analizar el tratamiento seguido, el que mantiene y tratamientos pendientes; referir evolución y respuesta al tratamiento; las secuelas temporales se recogerán como incapacidad temporal; las severas permanentes pueden obligar a valorar la situación de incapacidad permanente; y sobre todo, las limitaciones funcionales se pondrán en relación con el desempeño del trabajo con la gradación funcional correspondiente.

### 3. Valoración de las secuelas del cáncer de mama y grados funcionales.

#### ▼ Gradación funcional de las limitaciones.

La incapacidad laboral queda determinada fundamentalmente por las limitaciones funcionales, su carácter temporal o permanente y su relación con la funcionalidad requerida para el trabajo. Por eso, de forma orientativa, se expone esta gradación funcional que no es equiparable ni se corresponde con la calificación del grado de incapacidad, pero sirve de base para la misma. **Tabla 72.1** véase pág. 559

#### ▸ GRADO 0:

**Genérica:** No hay síntomas y las pruebas complementarias son normales. No sigue tratamiento. Karnofsky 100%. Incluye tumores curados o en remisión completa sin tratamiento ni secuelas. Plena capacidad funcional cotidiana.

**Brazo:** Balance articular y muscular completo, fuerza y sensibilidad normales, sin signos de linfedema.

**Dolor:** No dolor o soportable sin tratamiento.

**Psicopatología:** No síntomas, no tratamiento.

- **Orientaciones clínico-laborales:** No se objetivan limitaciones clínico-laborales.

#### ▸ GRADO 1:

**Genérica:** Secuelas leves secundarias a tratamientos oncológicos y de la cirugía, síntomas leves o esporádicos. Sin evidencia de enfermedad oncológica, tumores curados o en remisión completa con secuelas leves, en tratamiento de mantenimiento (p.ej. tamoxifeno). Pruebas complementarias levemente alteradas por las secuelas. Karnofsky >80%.

**Artralgias o astenia:** Discreta sin limitación funcional, salvo para actividades intensas y/o prolongadas.

- **Orientaciones clínico-laborales:** Limitación ligera, solo para actividades de muy altos requerimientos físicos o energéticos o circunstancias específicas de condiciones de trabajo que deben individualizarse en función al proceso concreto, tipo de secuelas y tratamiento administrado y el análisis de las tareas a realizar por la trabajadora. A valorar secuelas de determinados tratamientos y ponerlas en relación con el puesto de trabajo (ej. Inhibidores de aromatasa producen osteopenia...).

**Brazo:** Balance articular completo que puede ser doloroso en algunos arcos o pérdida de movilidad en rangos poco útiles con balance muscular conservado (4+/5), no atrofiaciones musculares y/o linfedema grado I.

- **Orientaciones clínico-laborales:** Limitación para requerimientos muy intensos del brazo afecto, manejo de cargas, porteo de grandes pesos, tareas continuadas de esfuerzo en plano superior cefálico, deportes de competición, etc. Valorar miembro dominante.

**Psicopatología:** Eutimia o síntomas adaptativos muy leves. Atención y concentración en rango útil. Plena capacidad funcional cotidiana. Tratamiento conductual eficaz.

**Neurotoxicidad:** Parestesias y/ o disestesias sin disfunción objetivable, sin dolor manifiesto.

**Orientaciones clínico-laborales:** Limitación para actividades de precisión y destreza manual extraordinarias.

**Dolor:** Ocasional agudo o dolor leve continuado que responde al tratamiento.

- **Orientaciones clínico-laborales:** Impedimento funcional temporal en espera de respuesta terapéutica, según la intensidad con capacidades funcionales limitadas para aquellas actividades o despliegue funcional que acentúen el dolor con funcionalidad respetada para otras.

▷ **GRADO 2:**

**Genérica:** Secuelas moderadas derivadas del tumor o del tratamiento aplicado (quimioterapia, radioterapia y /o cirugía). Síntomas frecuentes que se compensan con tratamiento farmacológico específico, exploración y pruebas complementarias alteradas por las secuelas, sin evidencia de enfermedad oncológica, afectación psicológica discreta sin necesidad de abordaje especializado. Karnofsky 70-80%. Incluye tumores curados o en remisión completa con secuelas secundarias a los tratamientos de cuantía moderada.

**Artralgias o astenia:** Moderadas con limitación funcional para actividades intensas y/o prolongadas, que obligan al descanso de la actividad.

- ▷ **Orientaciones clínico-laborales:** Limitación por claudicación para requerimientos físicos de mediana y gran intensidad y mantenidos, o circunstancias específicas de condiciones de trabajo según las secuelas detectadas.

**Brazo:** Balance articular disminuido globalmente inferior al 50% de su arco, balance muscular aceptable (4/5) y sintomatología álgica compensada. Linfedema grado I/II.

- ▷ **Orientaciones clínico-laborales:** Limitación para requerimientos intensos de miembros superiores como empujar grandes pesos, manejo habitual y continuado de cargas, posturas forzadas y reiteradas, utilización de martillos neumáticos, actividades con cercanía a fuentes de calor o utilización de equipos de protección o vestimentas con compresión del miembro, etc.

**Psicopatología:** Sintomatología psicopatológica mantenida o con agudización y descompensación, y/o desarrollo de patología psiquiátrica que precise tratamiento especializado. Hay deterioro manifiesto de la atención y concentración continuada y exigente, o dificultades en ritmos de ejecución alto o para toma de decisiones exigentes, o en tareas que impliquen contacto social abundante o afrontamiento de situaciones nuevas estresantes. Existe alteración leve-moderada de la actividad familiar y social, con restricción funcional.

**Neurotoxicidad:** Parestesias y/ o disestesias con disfunción objetivable, con dolor manifiesto.

**Orientaciones clínico-laborales:** Limitación para actividades de precisión y destreza manual extraordinarias.

**Dolor:** Dolor moderado, penoso, persistente, respuesta sólo parcial al tratamiento analgésico de 2º escalón. Dolor que se intensifica a la movilización.

- ▷ **Orientaciones clínico-laborales:** Puede suponer una limitación funcional para el despliegue de actividades de corte físico moderado o exigente o merma de sensorio o capacidad de respuesta o de alarma.

▷ **GRADO 3:**

**Genérica:** Secuelas severas derivadas de los tratamientos aplicados como la quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. Afectación psicológica importante con necesidad de abordaje especializado para controlar la clínica, síndrome de dolor crónico regional complejo con mala respuesta a tratamientos como secuela de la cirugía y/o radioterapia, neuropatía quimiotóxica severa irreversible con afectación motora importante. En algunos casos tumores con afectación bilateral simultánea. Se incluyen tumores curados o en remisión y/o tumores en remisión incompleta o ya curados con recidivas y afectación del estado general. Karnofsky 50-60%.

**Artralgias o astenia:** Acusadas que limitan la actividad física en general.

- ▷ **Orientaciones clínico-laborales:** Limitación para tareas con requerimientos físicos de baja intensidad, individualizar las servidumbres terapéuticas y el estado general y los requerimientos específicos de la actividad laboral. En algunos casos, capacidad residual baja.

**Brazo:** Balance articular limitado por encima del 50% de su arco con compromiso evidente de arcos útiles articulares, balance muscular malo (3+/5), sintomatología álgica persistente y/o linfedema grado III.

- ▷ **Orientaciones clínico-laborales:** Limitación para tareas que requieran elevación del miembro por encima de la horizontal, fuerza o destreza manual, movimientos repetitivos, acarreo y porteo de pesos, tareas con cercanía a fuentes de calor o que causen compresión del brazo, etc.

**Psicopatología:** Déficit acusado de atención/concentración/memoria. Incapaz de planificación y abordaje de situaciones nuevas. Alteración moderada-severa de la actividad familiar y social. Depresión acusada. Grave alteración en la capacidad de relación interpersonal y comunicación. Apragmatismo. Precisa tratamiento especializado protocolizado y escasa respuesta objetiva a los mismos. Repetidos episodios de deterioro o descompensación incapaz de adaptación a estresantes. Impedido para funcionamiento útil.

- > **Orientaciones clínico-laborales:** Capacidad laboral afectada en grado moderado-severo, con necesidad de puesto adaptado. Importantes deficiencias para tareas de moderada o ligera responsabilidad y carga de estrés, uso de vehículos o maquinaria peligrosa y riesgo para sí mismos o terceros. No puede desempeñar una actividad normalizada con regularidad y con adecuado rendimiento.

**Neurotoxicidad:** Parestesias y/ o disestesias con dolor intolerable y/o disminución de la fuerza muscular, pérdida de destreza manual y déficit de la marcha.

**Dolor:** Dolor fuerte, exasperante, persistente, a la actividad, sin respuesta eficaz a analgésicos de 3er escalón. Funcionalidad reducida para vida dinámica y también limitación funcional para actividades sedentarias. Afectación psicológica acusada, puede interrumpir el sueño y causar deterioro de la vida personal.

- > **Orientaciones clínico-laborales:** Limitación funcional para el despliegue de actividades de corte físico, incluso sedentarias. Merma de sensorio o capacidad de respuesta o de alarma.

#### ▸ GRADO 4:

**Genérica:** Limitación muy severa con secuelas muy graves, clínica constante y persistente que no se compensa con el tratamiento. Se incluyen tumores no curados, en remisión incompleta y/o metastásicos. Servidumbres terapéuticas elevadas. Valorar Performance Status (PS), p.ej. Karnofsky o ECOG.

**Artralgias o astenia:** Severas que limitan actividad cotidiana en general.

**Brazo:** Afectación bilateral de forma severa, compromiso articular superior al 50% y/o linfedema grado IV, al menos en miembro dominante. Clínica constante y pruebas complementarias muy alteradas.

- > **Orientaciones clínico-laborales:** Limitaciones incompatibles con unos mínimos criterios de eficacia, dedicación, diligencia y rendimiento laboral. En casos muy severos valorar capacidad de autocuidado (índice de Barthel).

**Psicopatología:** Alteración severa de la actividad familiar y social, incapacidad para autocuidado, severa depresión, incapaz de planificar o ejecutar tareas cotidianas.

**Orientaciones clínico-laborales:** Discapacidad para trabajo útil, inhabilitado para conducción, deterioro de autogobierno eficaz.

**Neurotoxicidad:** Parestesias y/ o disestesias con consecuencias funcionales graves, plexopatías y parálisis.

**Dolor:** Dolor fuerte, exasperante, persistente a la actividad, sin respuesta eficaz a analgésicos de 3er escalón. Funcionalidad reducida para vida dinámica y también limitación funcional para actividades sedentarias. Afectación psicológica acusada, puede interrumpir el sueño y causar deterioro de la vida personal.

- > **Orientaciones clínico-laborales:** Limitado para llevar una vida con autonomía funcional, deterioro psíquico, depresión manifiesta, pensamiento dificultoso, impedimento para reposo nocturno, dificultades para desplazamiento, encamado.



▸ Secuelas	▸ Limitaciones	▸ Tareas comprometidas
<b>Linfedema</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Limitación del arco de movilidad del brazo afecto.</li> <li>▸ Menor resistencia a la sobrecarga del brazo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Acarreo, porteo de pesos.</li> <li>· Acciones continuadas con los brazos en alto.</li> <li>· En general altos requerimientos dinámicos y de fuerza con el brazo afectado.</li> <li>· Movimientos repetitivos de mano y brazo.</li> <li>· Uso de prendas ajustadas en brazo.</li> <li>· Cercanía a fuentes de calor.</li> <li>· Exposición a radiación solar intensa.</li> <li>· Manipulación de herramientas cortantes.</li> <li>· Exposición a golpes, heridas, abrasiones o quemaduras.</li> <li>· Uso de prendas ajustadas en brazo o pecho.</li> </ul>
<b>Neuropatía Plexopatía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Déficit de sensibilidad.</li> <li>▸ Déficit funcional proximal del brazo.</li> <li>▸ Déficit funcional en mano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sobrecargas dinámicas y de esfuerzo intensas con el brazo afectado.</li> <li>· Acciones de fuerza y destreza combinadas.</li> <li>· Estatismo continuado con el brazo afecto.</li> <li>· Movimientos repetitivos de mano y brazo.</li> <li>· Exposición a quemaduras (frío o calor)</li> <li>· Manejo de elementos cortantes.</li> <li>· Manejo de tóxicos o irritantes.</li> </ul>
<b>Dolor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Agotamiento precoz.</li> <li>▸ Déficit de movilidad del brazo generalmente a nivel de hombro.</li> <li>▸ Déficit para posturas forzadas del tronco.</li> <li>▸ Pérdida de fuerza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Manejo de pesos.</li> <li>· Acciones continuadas con los brazos en alto.</li> <li>· Altos requerimientos dinámicos y de fuerza con el brazo afectado.</li> <li>· Movimientos repetitivos de mano y brazo.</li> </ul>
<b>Cicatrices Lesiones dérmicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Déficit de movilidad del brazo tanto en elevación como en separación o rotaciones.</li> <li>▸ Trastornos sensitivos.</li> <li>▸ Hiperalgesia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sobrecargas dinámicas y de esfuerzo intensas con el brazo afectado.</li> <li>· Uso de prendas ajustadas en brazo o pecho.</li> <li>· Cercanía a fuentes de calor.</li> <li>· Exposición a golpes o heridas.</li> </ul>
<b>Cardiacas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Limitación para esfuerzos intensos o continuados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Manipulación de cargas.</li> <li>· Deambulación exigente.</li> <li>· Despliegue de fuerza intensa o continuada.</li> <li>· Exposición a fuentes de calor muy intensas.</li> </ul>
<b>Astenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Menor capacidad para realizar esfuerzos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sobrecargas dinámicas y de esfuerzo intensas.</li> <li>· Manipulación de cargas. Deambulación exigente.</li> <li>· Despliegue de fuerza intensa o continuada.</li> <li>· Tareas de corte físico en general.</li> </ul>
<b>Artralgias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Menor capacidad para realizar esfuerzos.</li> <li>▸ Bajo umbral de fatiga. Hiperalgesia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sobrecargas dinámicas y de esfuerzo intensas.</li> <li>· Manipulación de cargas.</li> <li>· Deambulación exigente.</li> <li>· Despliegue de fuerza intensa o continuada.</li> <li>· Tareas de corte físico en general.</li> </ul>
<b>Psíquicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Déficit emocional, lentitud de pensamiento, menor capacidad ejecutiva mental, menor atención y concentración, déficit para tareas mentales complejas y para el contacto social exigente con los demás.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tareas de alta exigencia intelectual, tareas de alta responsabilidad, contacto exigente en atención a las personas o su cuidado. Tareas de alta concentración o atención.</li> </ul>

Tabla 72.1. Relación de secuelas, limitaciones y tareas comprometidas.

### Take-Home messages: Ideas a retener.

- La capacidad/Incapacidad laboral es la relación compatible entre las capacidades funcionales perdidas y las capacidades requeridas para desempeñar el trabajo. La incapacidad laboral puede tener un carácter temporal (la baja) o permanente.
- La funcionalidad perdida puede derivar del cáncer y/o de las consecuencias del tratamiento.
- El alta médica laboral o no incapacidad laboral puede no coincidir con el alta sanitaria.
- Se tiene capacidad laboral cuando las capacidades de la trabajadora son compatibles con las capacidades que requiere su trabajo y cuando el estado de salud es compatible con el trabajo.
- Se tiene incapacidad laboral cuando las capacidades restantes del trabajador no son compatibles con las capacidades que requiere su trabajo, cuando el tratamiento es incompatible con el desarrollo del trabajo, cuando el trabajo perjudica la salud por manifestarse o agravarse la enfermedad, o cuando trabajar en su estado de salud supone un riesgo para la misma o para la seguridad de terceros.
- Para valorar la funcionalidad perdida se establecen 4 grados, valorando limitaciones funcionales genéricas, las del brazo, artralgias, astenia, neurotoxicidad, psíquicas y por dolor.
- Lo grados funcionales o de funcionalidad no son equiparables a los grados de incapacidad.

### Bibliografía:

- [1] López-Guillén García A, Vicente Pardo JM. Retorno al trabajo tras cáncer de mama. *Med. Segur. Trab* 2017;63(246):51-67.
- [2] Manual de Tiempos Óptimos de Incapacidad Temporal. 3ª edición. INSS Instituto Nacional de la Seguridad Social. NIPO: 271-13-055-4.
- [3] Garrido MV, López-Guillen A, Vicente JM. Manual de actuación para médicos del INSS. Cáncer de Mama. Instituto Nacional de la Seguridad Social. 2014.
- [4] Vicente Pardo JM, López-Guillén García A. Problemas y factores psicológicos en el retorno al trabajo tras incapacidad temporal prolongada por cáncer de mama. *Med. Segur. Trab* 2017;63(248): 245-259.
- [5] Ley General de la Seguridad Social. Real Decreto 625/2014. Gestión de la incapacidad transitoria. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. 2014.
- [6] López-Guillén García Ar, Vicente Pardo J M et al. Cáncer de Mama. En: Guía de Valoración de Incapacidad Laboral para Médicos de Atención Primaria. 2ª ed. Madrid: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo; 2015. p 79-81.
- [7] Vicente-Herrero MT, Ramírez-Iñiguez MV, Terradillos-García et al. Valoración de aptitud laboral en la reincorporación del trabajador con cáncer de mama. Revisión desde la legislación española en prevención de riesgos laborales. *Rev CES Salud Pública* 2013;4(1): 65-76.
- [8] Guía de Valoración Profesional. Instituto Nacional de la Seguridad Social. 3ª ed. 2014. NIPO:271-14-057-X.

## ► Anexo I

# Clasificación TNM AJCC 8ª Edición.

M<sup>a</sup> Dolors Sabadell Mercadal, Gemma Ferrandis  
Salvador, Màxim Izquierdo Sanz, Miquel Prats de Puig,  
Alfonso Modolell Roig.

La 8ª edición del TNM ha incorporado para su clasificación factores pronósticos: determinaciones inmunohistoquímicas (IHQ) de los receptores hormonales, del índice de proliferación Ki67 y de el estado del receptor2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) por IHQ o inmunofluorescencia (ISH). La incorporación de firmas genéticas permite hacer una valoración pronóstica en cada caso según su fenotipo.

Los progresos en técnicas genéticas han permitido definir individualmente perfiles predictivos de evolución y estimación de supervivencia del cáncer de mama, que tiene incidencia sobre la necesidad de tratamiento sistémico adyuvante.

En esta nueva edición del TNM hay cambios importantes en la clasificación. La clasificación incluye las lesiones infiltrantes de la mama y el carcinoma ductal *in situ*.

### 1. Lesiones que no tienen estadio según TNM de mama.

En el siguiente cuadro se indica el tipo patológico de la lesión mamaria y en qué capítulo del TNM están descritas.

► Tipo patológico:	► Estadio según la clasificación de:	Ver capítulo
Sarcoma de mama	Sarcoma de tejidos blandos, tronco y extremidades	41
Tumor phyllodes	Sarcoma de tejidos blandos de histología y localización no habitual	45
Linfoma de mama	Neoplasias hematológicas	79-81

Clasificación según el tipo histológico

Los **principales cambios** de esta 8ª edición han sido:

#### 1 ESTADIAJE. (Nivel de evidencia I/II).

Se presentan 3 tipos de estadios:

**1.1. Estadio clínico anatómico.** Basado en los tres parámetros T, N y M. Si constan biomarcadores, debe estadiarse como “estadio pronóstico clínico”.

**1.2. Estadio pronóstico clínico.** Basado en: historia clínica, exploración clínica, estudio por imagen (no necesario) y la patología de la biopsia. Aplicable en todos los casos. Determinado por TNM, grado histológico y HER2, receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP).

**1.3. Estadio pronóstico patológico.** Basado en: clínica, biomarcadores de la cirugía y firma genética en los casos T1-2, N0, RE positivos, HER2 negativo. Aplicable cuando el tratamiento quirúrgico es el inicial. No aplicable en neoadyuvancia, estas pacientes solo tendrán estadio pronóstico clínico (ycT y ycN), la respuesta patológica (ypT y ypN) se dará según el grado de respuesta (completa, parcial o no respuesta).

#### 2 DEFINICIÓN DE TUMOR PRIMARIO (T). (Nivel de evidencia I).

**2.1. Basado en el tamaño de la lesión infiltrante.** El tamaño clínico será determinado por la exploración clínica y las técnicas de imagen realizadas. Será expresado en milímetros. Cuando el tamaño sea de 1.0 mm o menor, su categoría será de carcinoma microinvasor.

**2.2. Carcinoma lobulillar in situ (CLIS).** No tiene TNM (Tis), se trata como lesión benigna.

**2.3. Focos satélite alrededor del tumor no deben sumarse su volumen al del primario.**

**2.4. En lesiones multifocales o multicéntricas el estadio será según la lesión mayor en cT y pT.** Se identifican mediante (m) en la categoría T.

**2.5. Los nódulos satélite en piel separados del tumor primario se clasificarán como T4b.** Aquellas lesiones identificadas solo microscópicamente y en ausencia de ulceración o edema de dermis, no serán clasificadas como T4b.

**3 DEFINICIÓN DE GANGLIOS REGIONALES (N).** *(Nivel de evidencia I).*

**3.1. La categoría pN se determinará por el tamaño del depósito tumoral continuo.** No se sumarán los depósitos tumorales adyacentes.

**3.2. La categoría cNx no es válida, excepto en los casos en que se ha extirpado anteriormente el tejido ganglionar y no puede ser evaluado por clínica ni imagen.**

**4 DEFINICIÓN DE METÁSTASIS A DISTANCIA (M).** *(Nivel de evidencia I).*

pM0 no es una categoría válida. Sólo cuando cM1 se confirma microscópicamente, se puede clasificar como pM1.

**5 CLASIFICACIÓN POST-NEOADYUVANCIA.** *(Nivel de evidencia II).*

**5.1. ypT.** Se basa en el tamaño del foco continuo invasivo residual. No debe incluirse en la clasificación la fibrosis adyacente a la lesión residual. Cuando quedan múltiples focos residuales, debe especificarse con (m).

**5.2. ypN.** La categorización se basa en el foco continuo residual de la lesión en los ganglios linfáticos. Fibrosis y focos adyacentes no deben ser incluidos en la dimensión de ypN.

**5.3. pCR.** Respuesta patológica completa. No se detecta lesión en mama (sin invasión vascular o linfática) ni en ganglios linfáticos post-tratamiento. *(Nivel de evidencia I).*

**5.4. Respuesta patológica completa en metástasis.** Independientemente de la respuesta clínica o patológica, la categoría siempre será M1. *(Nivel de evidencia N/A).*

**6 GRADO HISTOLÓGICO.** *(Nivel de evidencia I).* Definido por Scarff-Bloom y Richardson estandarizado posteriormente por el grupo de Nottingham.

**7 GRADO NUCLEAR DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU.** *(Nivel de evidencia I).*

Debe constar en el informe patológico.

**8 BIOMARCADORES.** *(Nivel de evidencia I).*

Deberían constar en la lesión invasiva RE, RP, HER2

**9 FIRMAS GENÉTICAS.** *(Nivel de evidencia N/A).*

**9.1. Oncotype Dx®.** Test genómico basado en 21 genes. *(Nivel de evidencia I).*

En T1-T2, receptores hormonales (RH) positivos, HER2 negativo y NO. Los casos con recurrence score menor de 11, misma categoría pronóstica que T1a-T1b NO MO, estadio IA.

**9.2. Breast Cancer Index®.** *(Nivel de evidencia II).*

En T1-T2, RH positivos, HER2 negativo y NO. Las lesiones de bajo riesgo independientemente del tamaño tumoral, misma categoría pronóstica que T1a-T1b NO MO, estadio IA.

**9.3. EndoPredict®.** 12 genes. Se mide y se informa en el perfil de expresión como una puntuación numérica continua de 0 a 15 *(Nivel de evidencia II).*

En T1-T2, RH positivos, HER2 negativo y NO. Las lesiones de bajo riesgo (el punto de corte de bajo grado es 5) independientemente del tamaño tumoral, misma categoría pronóstica que T1a-T1b NO MO, estadio IA.

**9.4. MammaPrint®.** Test genómico basado en 70 genes asociados a la recurrencia del cáncer de mama *(Nivel de evidencia II).*

En T1-T2, RH positivos, HER2 negativo y NO. Las lesiones de bajo riesgo (<10%) independientemente del tamaño tumoral, misma categoría pronóstica que T1a-T1b NO MO, estadio IA

**9.5. PAM50 (Prosigna®).** Se mide y se informa en el perfil de expresión como una puntuación numérica única de 0 a 100, que se correlaciona con la probabilidad de recurrencia a distancia a los 10 años *(Nivel de evidencia II).*

En T1-T2, RH positivos, HER2 negativo y NO. Las lesiones con recurrence score (ROR) de bajo riesgo independientemente del tamaño tumoral, misma categoría pronóstica que T1a-T1b NO MO, estadio IA.

## 2. Otros factores recomendables.

- **Células tumorales circulantes en sangre (CTC).** Pronóstico desfavorable en el caso de pacientes metastásicas, sobre todo en aquellas metastásicas en el diagnóstico. El punto de corte de pronóstico desfavorable es  $\geq 5$  células/7,5 ml en pacientes metastásicas y de  $\geq 1$  célula/7,5 ml en no metastásicas. Nivel de evidencia AJCC: II.
- **Diseminación de células tumorales.** Su determinación en médula ósea podría utilizarse como una biopsia líquida para obtener información útil para dirigir las terapias en pacientes de manera individualizada. El análisis es por IHQ o PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Existe una asociación entre la presencia de células tumorales en médula ósea en el momento de la resección inicial del tumor y la recaída metastásica postoperatoria en pacientes con cáncer de mama. Las citoqueratinas son los marcadores estándar para detectar células tumorales epiteliales en los órganos mesenquimales como la médula ósea, la sangre o los ganglios linfáticos. Por IHQ el nivel de corte es de  $\geq 1$  célula. Nivel de evidencia AJCC:I.
- **Ki-67.** Proteína nuclear asociada a la proliferación celular. Determinación por IHQ, pendiente de aceptación de la definición del nivel de corte. Nivel de evidencia AJCC: III.

A continuación se referencian las tablas de clasificación del TNM-AJCC:

▶ **Tabla I. Definición del tumor primario (T) clínica y patológica.** *véase pág. 564*

▶ **Tabla II. Definición clínica de ganglios linfáticos regionales (cN).** *véase pág. 564*

▶ **Tabla III. Definición patológica de ganglios linfáticos regionales (pN).** *véase pág. 565*

▶ **Tabla IV. Definición de metástasis a distancia (M).** *véase pág. 566*

▶ **Tabla V. Estadios anatómicos según AJCC.** *véase pág. 566*

▶ **Tabla VI. 1º-4ª parte. Estadios pronósticos AJCC.** *véase pág. 567*

▶ **Tabla VII. Grado histológico (GH).** *véase pág. 571*

▶ **Tabla VIII. Caracterización de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.** *véase pág. 571*

▶ **Resumen práctico de la clasificación morfológica y respuesta a neoadyuvancia.** *véase pág. 572*

▼ Definición del tumor primario (T) – clínica y patológica.

• Categoría T	• Criterios de T
• TX	El tumor primario no puede ser evaluado
• T0	No hay evidencia de tumor primario
• Tis (CDIS)*	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
• Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada a carcinoma invasivo ni carcinoma <i>in situ</i> (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados a la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe seguir siendo observada
• T1	Tumor ≤ 20 mm en su diámetro mayor
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor (alrededor de cualquier medida 1,0-1,9 mm a 2 mm)
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 con extensión a pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
T4a	Extensión a pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica no califica como T4
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Presencia de T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio (ver reglas de clasificación)

\* Nota: El carcinoma lobular *in situ* (CLIS) es una entidad benigna y ha sido eliminado de la clasificación TNM de la AJCC, 8ª edición.

**Anexo I** Tabla I. Definición del tumor primario (T) - clínica y patológica.

▼ Definición de ganglios linfáticos regionales – clínica (cN).

• Categoría cN	• Criterios de cN
• cNX*	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej: extirpación previa).
• cN0	No hay evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imagen o exploración clínica).
• cN1	Metástasis móviles en niveles I-II en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.
cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).
• cN2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales en niveles I-II fijos entre sí o conglomerado; - o en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
cN2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales, niveles I-II, fijos entre ellos (conglomerado) o a otras estructuras.
cN2b	Metástasis sólo en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
• cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares de niveles I-II; - o en ganglios linfáticos mamarios internos con metástasis en ganglios linfáticos axilares de niveles I-II; - o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios axilares o mamarios internos.
cN3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.
cN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y axilares.
cN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Nota: Los sufijos (sn) y (f) pueden ser añadidos a la categoría N para denotar la confirmación de metástasis en la biopsia del ganglio centinela o en la punción aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa (PAAF/BAG) respectivamente.

\* La categoría cNX se utiliza con moderación en casos en que los ganglios linfáticos regionales hayan sido previamente extirpados quirúrgicamente o cuando no se tenga documentación de la exploración física de la axila.

\*\* cN1mi rara vez se utiliza, pero puede ser apropiado en los casos en que la biopsia del ganglio centinela se realiza antes de la extirpación del tumor, pudiendo ser más frecuente su utilización en casos con terapia neoadyuvante.

**Anexo I** Tabla II. Definición clínica de ganglios linfáticos regionales (cN).

## ▼ Definición de ganglios linfáticos regionales – patológica (pN).

• Categoría pN	• Criterios de pN
• pNX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej: no extirpados para su estudio patológico o extirpados anteriormente).
• pN0	No se han identificado metástasis en los ganglios linfáticos regionales o sólo se han identificado células tumorales sueltas (ITCs).
pN0(i+)	Sólo ITC (clúster de células malignas no superior a 0,2 mm) en ganglios linfáticos regionales.
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectan ITCs.
• pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis por biopsia del ganglio centinela.
pN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm.
pN1b	Metástasis en ganglios centinela de la mamaria interna ipsilateral, excluyendo ITCs.
pN1c	Combinación de pN1a y pN1b.
• pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios positivos mamarios internos ipsilaterales por imagen en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos una metástasis mayor de 2,0 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica; con patología negativa en los ganglios axilares.
• pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar); o ganglios linfáticos positivos en mamaria interna ipsilateral por imagen en presencia de 1 o más ganglios linfáticos positivos en niveles axilares I-II; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con micrometástasis o macrometástasis en la biopsia del ganglio centinela con ganglios de la mamaria interna clínicamente negativos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos una metástasis mayor de 2,0 mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar).
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios positivos en mamaria interna por imagen); o pN2a en presencia de pN1b.
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Nota: Los sufijos (sn) y (f) pueden ser añadidos a la categoría N para denotar la confirmación de metástasis en la biopsia del ganglio centinela o en la punción aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa (PAAF/BAG) respectivamente, SIN resección adicional de los ganglios.

**Anexo I** Tabla III. Definición patológica de ganglios linfáticos regionales (pN).

### ▼ Definición de metástasis a distancia (M).

► Categoría pN	► Criterios de pN
• M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia*
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0,2 mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre periférica, médula ósea, u otros nódulos en tejidos no regionales en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
• M1	Metástasis a distancia detectadas por clínica o por medios radiológicos (cM) y/o metástasis con estudio histológico mayores de 0,2 mm (pM).

\* Los estudios por imagen no son necesarios para asignar la categoría cM0.

**Anexo I** Tabla IV. Definición de metástasis a distancia (M).

### ▼ Estadios anatómicos según AJCC.

► Cuando T es...	► y N es...	► y M es...	► El estadio es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

#### Notas:

- La clasificación anatómica por estadios puede ser usada en caso de no tener acceso a los marcadores biológicos.
- La clasificación M0 incluye M0(i+).
- La clasificación pM0 no es válida; cualquier M0 es clínica.
- Las pacientes M1 previa al tratamiento neoadyuvante, continúan clasificadas como Estadio IV independientemente de la respuesta a la terapia neoadyuvante.

**Anexo I** Tabla V. Estadios anatómicos según AJCC.



▼ Estadio pronóstico AJCC - 1ª parte.

T	N	M	GH	Estatus* HER2	RE	RP	Estadio pronóstico
Tis	N0	M0	1-3	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1	N0	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IA
T1	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquiera	IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquiera	IA
Panel Multigen ** OncotypeDx® Tasa de Recurrencia (Recurrence Score) menor a 11							
T1-2	N0	M0	1-3	Negativo	Positivo	Cualquiera	IA
T1	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IB***
T2	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T0-2	N2	M0	1-2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***

T, N y M: Definición según TNM. GH: Grado Histológico. RE: Receptor de Estrógeno. RP: Receptor de Progesterona.

**Anexo I** Tabla VI (1ª parte). Estadios pronósticos AJCC.

▼ Estadío pronóstico AJCC - 2ª parte.

T	N	M	GH	Estatus* HER2	RE	RP	Estadío pronóstico
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1-2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1-2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA***
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIB
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIB
T2	N1	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIB
T2	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA***
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA

T, N y M: Definición según TNM. GH: Grado Histológico. RE: Receptor de Estrógeno. RP: Receptor de Progesterona.

**Anexo I** Tabla VI (2ª parte). Estadíos pronósticos AJCC.

▼ Estadio pronóstico AJCC - 3ª parte.

T	N	M	GH	Estatus* HER2	RE	RP	Estadio pronóstico
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIA***
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA***
T2	N1	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB***
T2	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB***
T3	N0	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB
T3	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB

T, N y M: Definición según TNM. GH: Grado Histológico. RE: Receptor de Estrógeno. RP: Receptor de Progesterona.

**Anexo I** Tabla VI (3ª parte). Estadios pronósticos AJCC.

▼ Estadío pronóstico AJCC - 4ª parte.

T	N	M	GH	Estatus* HER2	RE	RP	Estadio pronóstico
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T2	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC***
T3	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC***
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC***
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Negativo	Cualquiera	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Negativo	Cualquiera	Cualquiera	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	1-3	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IV

\* En los casos donde el resultado de HER2 sea indeterminado por ISH (FISH o CISH), siguiendo los criterios de análisis de las guías de ASCO/CAP de 2013, se debe considerar el HER2 negativo para la clasificación en la tabla de estadio pronóstico.

\*\* Si el panel genético OncotypeDx® no se realiza, no está disponible, o la tasa de recurrencia es superior o igual a 11 para pacientes con T1-2 N0 M0 HER2 negativas, RE positivas, el grupo de estadio pronóstico se valora según la anatomía y los biomarcadores valorados arriba. OncotypeDx® es el único panel multigénico incluido en esta tabla, por tener datos de soporte prospectivos de Nivel 1. Futuras actualizaciones pueden incluir otros paneles, cuando tengan el suficiente nivel de evidencia.

\*\*\* El Grupo de estadiaje, con la inclusión del grado y los factores pronósticos, cambian el grupo en más de un estadio comparado con el estadiaje anatómico (por ejemplo, de estadio anatómico IIB a estadio pronóstico IB).

NOTA: El valor pronóstico del estadiaje por grupos pronósticos está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama donde se puede ofrecer tratamiento apropiado con quimioterapia y hormonoterapia.

**Anexo I** Tabla VI (4ª parte). Estadios pronósticos AJCC.

### ▼ Grado histológico (GH).

► GH	► GH Definición
• GX	El grado histológico no puede ser evaluado
• G1	Bajo grado histológico. Score SBR de 3-5 puntos
• G2	Grado histológico intermedio (moderadamente favorable); Score SBR de 6-7 puntos
• G3	Alto grado histológico (desfavorable); Score SBR de 8-9 puntos

**Anexo I** Tabla VII: Grado histológico (GH). SBR: Sistema de clasificación de Scarff-Bloom-Richardson.

### ▼ Caracterización de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

► Categorías de respuesta al tratamiento	► Descripción
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta Patológica Completa (pCR)</li> <li>• ypT0N0 ó ypTisN0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; La respuesta patológica completa sólo puede ser determinada por estudio histopatológico y se define como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos.</li> <li>&gt; La presencia de carcinoma <i>in situ</i> después del tratamiento en ausencia de lesión residual invasiva se considera pCR.</li> <li>&gt; Las pacientes con focos tumorales aislados en los ganglios linfáticos no se clasifican como respuesta completa.</li> <li>&gt; La presencia de depósitos tumorales en los ganglios axilares de cualquier tamaño, incluyendo los clústers celulares de 0,2 mm o menores, excluyen la respuesta completa. Estas pacientes se clasificarán como ypNO(i+).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta Clínica Parcial (cPR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; La disminución en una o ambas categorías T o N comparada con la clínica pre-tratamiento y sin incremento en T o N, representa una respuesta parcial. La mejor evaluación del grado de respuesta clínica parcial (cPR) se define comparando las categorías pre-tratamiento para cT y cN con las post-tratamiento (ycT y ycN). Esta comparación debe basarse en el método clínico que definió las dimensiones del tumor antes del tratamiento. Definir que el grado de respuesta patológica es menor que una respuesta completa es problemático, porque en estos casos no existe una categorización patológica previa al tratamiento para comparar.</li> <li>&gt; La afectación ganglionar debería ser determinada por exploración física o evaluación radiológica si los ganglios son palpables o visibles antes de la quimioterapia. Si se ha demostrado una afectación microscópica ganglionar antes de la quimioterapia mediante punción con aguja fina, biopsia con aguja gruesa o del ganglio centinela, debe registrarse usando cN. La respuesta ganglionar será evaluada con exploración física y por imagen para ycN. La evaluación microscópica de los ganglios extirpados después de la quimioterapia proporcionará la respuesta patológica (ypN).</li> <li>&gt; La ausencia post-tratamiento de afectación patológica ganglionar debe utilizarse para definir la respuesta patológica completa, debiendo tenerse en cuenta que puede no necesariamente representar una “verdadera” respuesta, ya que no se sabe si los ganglios extirpados quirúrgicamente después de la quimioterapia, estaban afectados antes del tratamiento.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No respuesta (NR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Sin aparentes cambios en las categorías T o N en comparación con la evaluación pre-tratamiento, o un incremento en T o N en la evaluación patológica, indica que no hay respuesta al tratamiento. El T clínico pre-tratamiento se caracterizará por los hallazgos clínicos y radiológicos. Post-tratamiento T vendrá determinado por el tamaño patológico (ypT) en tumores resecables y por examen clínico o por imagen en no resecables (ycT).</li> <li>&gt; Para tumores resecables la categoría de la respuesta se añadirá a la descripción. Por ejemplo: ypTisypN0cM0CR; ypT1ypN0cM0PR; ypT2ypN1cM0NR.</li> <li>&gt; Rara vez el cáncer progresa durante la terapia. No hay categoría específica para esta circunstancia, debiendo utilizarse la NR.</li> </ul>

**Anexo I** Tabla VIII. Caracterización de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

TUMOR PRIMARIO (T)	
• Categoría T	• Criterios de T
• TX	El tumor primario no puede ser evaluado
• T0	No hay evidencia de tumor primario
• Tis (CDIS)*	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
• Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada a carcinoma invasivo ni carcinoma <i>in situ</i> (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados a la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe seguir siendo observada
• T1	Tumor ≤ 20 mm en su diámetro mayor
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor (alrededor de cualquier medida 1,0-1,9 mm a 2 mm)
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 con extensión a pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
T4a	Extensión a pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica no califica como T4
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Presencia de T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio (ver reglas de clasificación)

GANGLIOS REGIONALES (cN)	
• Categoría cN	• Criterios de cN
• cNX*	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej: extirpación previa).
• cN0	No hay evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imagen o exploración clínica).
• cN1	Metástasis móviles en niveles I-II en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.
cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).
• cN2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales en niveles I-II fijos entre si o conglomerado; - o en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
cN2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales, niveles I-II, fijos entre ellos (conglomerado) o a otras estructuras.
cN2b	Metástasis sólo en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
• cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares de niveles I-II; - o en ganglios linfáticos mamarios internos con metástasis en ganglios linfáticos axilares de niveles I-II; - o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios axilares o mamarios internos.
cN3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.
cN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y axilares.
cN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Añadir (sn) en caso de ganglio centinela o (f) en PAAF ganglionar.  
 \* cNx: Se utiliza en casos con ganglios extirpados anteriormente o que no se haya documentado la exploración clínica.  
 \*\* cN1mi: Puede utilizarse en caso de neoadyuvancia con ganglio centinela extirpado antes del tratamiento sistémico. Raramente se utiliza.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA GANGLIONAR (pN)

• Categoría pN	• Criterios de pN
• pNX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej: no extirpados para su estudio patológico o extirpados anteriormente).
• pN0	No se han identificado metástasis en los ganglios linfáticos regionales o sólo se han identificado células tumorales sueltas (ITCs).
pN0(i+)	Sólo ITC (clúster de células malignas no superior a 0,2 mm) en ganglios linfáticos regionales.
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectan ITCs.
• pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis por biopsia del ganglio centinela.
pN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm.
pN1b	Metástasis en ganglios centinela de la mamaria interna ipsilateral, excluyendo ITCs.
pN1c	Combinación de pN1a y pN1b.
• pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios positivos mamarios internos ipsilaterales por imagen en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos una metástasis mayor de 2,0 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica; con patología negativa en los ganglios axilares.
• pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar); o ganglios linfáticos positivos en mamaria interna ipsilateral por imagen en presencia de 1 o más ganglios linfáticos positivos en niveles axilares I-II; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con micrometástasis o macrometástasis en la biopsia del ganglio centinela con ganglios de la mamaria interna clínicamente negativos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos una metástasis mayor de 2,0 mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar).
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios positivos en mamaria interna por imagen); o pN2a en presencia de pN1b.
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

• Categoría pN	• Criterios de pN
• M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia*
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0,2 mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre periférica, médula ósea, u otros nódulos en tejidos no regionales en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
• M1	Metástasis a distancia detectadas por clínica o por medios radiológicos (cM) y/o metástasis con estudio histológico mayores de 0,2 mm (pM).

\* Los estudios por imagen no son necesarios para asignar la categoría cM0.

ESTADIOS ANATÓMICOS

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Nota de la clasificación patológica ganglionar:  
Añadir (sn) en caso de ganglio centinela o (f) en PAAF ganglionar en el caso de no realizar una extirpación ganglionar.

## CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

▶ Categorías de respuesta al tratamiento	▶ Descripción
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta Patológica Completa (pCR)</li> <li>• ypT0N0 ó ypTisN0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Sólo puede ser determinada por estudio histopatológico y se define como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos.</li> <li>&gt; La presencia de carcinoma <i>in situ</i> después del tratamiento en ausencia de lesión residual invasiva se considera pCR.</li> <li>&gt; Las pacientes con focos tumorales aislados en los ganglios linfáticos no se clasifican como respuesta completa.</li> <li>&gt; Depósitos tumorales en los ganglios axilares de cualquier tamaño, incluyendo los clusters celulares de 0,2 mm o menores, excluyen la respuesta completa. Estas pacientes se clasificarán como ypN0(i+).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta Clínica Parcial (cPR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; La disminución en una o ambas categorías T o N comparada con la clínica pre-tratamiento y sin incremento en T o N, representa una respuesta parcial. La mejor definición es comparando las categorías pre-tratamiento para cT y cN con las post-tratamiento (ycT y ycN) y debe basarse en el método clínico que definió las dimensiones del tumor antes del tratamiento.</li> <li>&gt; La afectación ganglionar debería ser determinada por exploración física o evaluación radiológica si los ganglios son palpables o visibles antes del tratamiento sistémico. Una afectación microscópica ganglionar antes de la quimioterapia mediante PAAF, BAG, o ganglio centinela, debe registrarse usando cN. La respuesta ganglionar será evaluada con exploración física y por imagen para ycN. La evaluación microscópica de los ganglios extirpados después de la quimioterapia proporcionará la respuesta patológica (ypN).</li> <li>&gt; La ausencia post-tratamiento de afectación patológica ganglionar debe utilizarse para definir la respuesta patológica completa, debiendo recordar que no representa necesariamente una “verdadera” respuesta, ya que no se sabe si los ganglios extirpados quirúrgicamente después de la quimioterapia, estaban afectados antes del tratamiento.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No respuesta (NR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Sin aparentes cambios en las categorías T o N en comparación con la evaluación pre-tratamiento, o un incremento en T o N en la evaluación patológica. El T clínico pre-tratamiento se caracterizará por los hallazgos clínicos y radiológicos. Post-tratamiento T vendrá determinado por el tamaño patológico (ypT) en tumores resecables y por examen clínico o por imagen en no resecables (ycT).</li> <li>&gt; Para tumores resecables la categoría de la respuesta se añadirá a la descripción. Por ejemplo: ypTisypN0cMOCR; ypT1ypN0cMOPR; ypT2ypN1cMONR.</li> <li>&gt; Rara vez el cáncer progresa durante la terapia. No hay categoría específica para esta circunstancia, debiendo utilizarse la NR.</li> </ul>

**ypT.** Se basa en el tamaño del foco continuo invasivo residual. Cuando quedan múltiples focos residuales, debe especificarse con (m).

**ypN.** Se basa en el foco continuo residual de la lesión en los ganglios linfáticos. Fibrosis y focos adyacentes no deben ser incluidos en la dimensión de ypN.

**pCR.** Respuesta patológica completa. No se detecta lesión en mama (sin invasión vascular o linfática) ni en ganglios linfáticos post-tratamiento.

**Respuesta patológica completa en metástasis.** Independientemente de la respuesta clínica o patológica, la categoría siempre será M1.

### Bibliografía:

[1] AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. Ed. Mahul B Amin. Switzerland. 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.



## ► Anexo II.

# The St. Gallen International Consensus Guidelines for The Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019.

Teresa Checa Ruíz, Màxim Izquierdo Sanz,  
Alfonso Modolell Roig, Miquel Prats de Puig,  
M<sup>a</sup> Dolors Sabadell Mercadal

### 1. Introducción.

La 16th St Gallen International Breast Cancer Conference se ha centrado en la toma de decisiones individualizadas en estadios iniciales del cáncer de mama y la estimación de la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos e intervenciones específicas recomendadas.

Lo importante es el bienestar de la paciente a largo plazo y su papel esencial en la selección de las opciones de tratamiento óptimo, con el mismo beneficio clínico pero con menor toxicidad.

La valoración por un equipo multidisciplinario y el compromiso de la paciente en el proceso de toma de decisiones compartida es la base para conseguir el beneficio máximo en cada una de las terapias.

Las innovaciones del Panel respecto a 2017 quedan reflejadas en la **Tabla I** véase pág. 581.

En los últimos años ha habido un progreso notable en la comprensión de la biología y tratamiento del cáncer de mama tanto en estadios iniciales como avanzados. Las recomendaciones son cada vez más individualizadas. **Tabla II** véase pág. 583

### 2. Patología y subtipos moleculares.

El cáncer de mama inicial es una enfermedad heterogénea, su tratamiento óptimo depende de la caracterización patológica y molecular del tumor según la expresión del Receptor de Estrógeno (RE) positivo o negativo, la amplificación de HER2 positiva o negativa o por defecto, Triple Negativo (TN).

- El papel del **Tratamiento Hormonal (HT)** en tumores con baja expresión de RE (menos del 10%), a pesar del consenso de que los beneficios de la hormonoterapia es menor en estos casos, muchos panelistas recomendaron HT adyuvante con expresión de RE > 1%.
- Además de los biomarcadores establecidos se recomendó la valoración de los **Linfocitos Infiltrantes de Tumor (TILs)** en casos de TN debido a su valor pronóstico. Los datos son inadecuados para recomendar TILs como prueba para guiar las opciones de tratamiento neoadyuvante en TN.
- **Inmunoterapia.** Las expresiones tumorales de PD-L1 o PD-1 de células inmunes se reconocen como marcadores que pueden predecir el tratamiento de inmunoterapia en cáncer de mama avanzado. No se recomendó como prueba de rutina de cáncer de mama inicial.
- **Firmas genéticas.** El Panel cree firmemente que los ensayos genómicos son valiosos para determinar si se recomienda o no Quimioterapia Adyuvante (QTA) en lesiones T1/T2 N0, RE positivo y afectación ganglionar limitada (1 a 3 ganglios). Si estas pruebas no son accesibles se recomienda una revisión de la patología con determinación del grado histológico, niveles de RE y del Receptor de Progesterona (RP) y la proliferación que pueden servir para realizar una mejor clasificación de los tumores RE positivos, en subtipos más favorables, “**luminal A-like**” o menos favorables “**luminal B-like**”.

### 3. Tratamiento loco-regional.

Cada vez más mujeres en estadios II o III reciben Terapia Sistémica Primaria (TSP). Esto tiene implicaciones sobre la extensión de la cirugía y la radioterapia (RT). El Panel recomendó pautas ya definidas para los casos de cirugía inicial, aunque en algunos casos éstas pueden ser adaptadas según la respuesta obtenida por la TSP.

#### ► Márgenes quirúrgicos.

- En mujeres con tratamiento conservador de la mama y que recibirán RT, se reiteró la aprobación de “**sin tinta en el tumor**”, independientemente de la histología (ductal o lobulillar), de la presencia de componente intraductal extenso y del grado histológico
- En mujeres que han realizado TSP el Panel recomendó eliminación de todas las lesiones tumorales residuales con el objetivo de tener un margen “**sin tinta en el tumor**”, independientemente de la presencia de enfermedad unifocal o multifocal.
- El Panel no apoyó estos enfoques quirúrgicos en mujeres con cáncer inflamatorio de mama.
- El Panel aprobó márgenes “**sin tinta en el tumor**” en los casos de **mastectomía con conservación de piel o pezón**, particularmente en los casos de RT planificada.
- Los **márgenes focalmente positivos** en tratamiento conservador y RT planificada con sobredosificación del lecho quirúrgico, tiene riesgos aceptablemente bajos de recurrencia.
- La mayoría de los panelistas reconocieron aceptar márgenes microscópicos < a 1 mm.

#### ► Manejo en ganglio centinela positivo.

- La biopsia selectiva del **Ganglio Centinela (GC)** es el enfoque estándar en pacientes con axila clínicamente negativa y cirugía conservadora.
- Basado en el ensayo ACOSOG Z0011, en pacientes **cT1-2 cN0 o con dos ganglios axilares positivos**, no hay indicación de linfadenectomía axilar cuando la paciente recibirá RT y tratamiento sistémico adyuvante.

- En mujeres con **tumores de más de 5 cm y 1-2 GC positivos** el Panel aprobó omitir la linfadenectomía axilar siempre que se planifique RT regional incluida la axila.
- Pacientes sometidas a **mastectomía con 1-2 GC positivos** requieren terapia adicional en la axila con linfadenectomía axilar o RT. Podría omitirse la linfadenectomía axilar siempre que se planifique la RT ganglionar regional (ver Tabla III). En el caso de indicación de RT de pared torácica, el Panel recomienda linfadenectomía axilar.
- En **pacientes de edad avanzada** en estadio clínico I y tumores con biología favorable, debe valorarse la necesidad de la biopsia de GC si no va a cambiar el tratamiento.

#### ► Biopsia de ganglio centinela después de tratamiento neoadyuvante.

La TSP es un tratamiento frecuente en mujeres con ganglios axilares clínicamente positivos.

**Tabla III** véase pág. 584

- En pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos (**cN1**) que **reciben TSP** y se reduce el tamaño ganglionar axilar o es negativo, se acepta realizar GC, siempre que se identifiquen 3 o más ganglios y todos sean negativos. El abordaje axilar debe ser dirigido, marcando los ganglios positivos antes de la TSP.
- En mujeres con **enfermedad ganglionar residual** (incluso micrometastásica) el Panel justificó la linfadenectomía axilar a menos que se planteara RT ganglionar regional.
- En pacientes con **cN2 axilar**, debe realizarse una linfadenectomía axilar y RT ganglionar regional. **Tabla III** véase pág. 584

#### ► Tratamiento loco-regional: Radioterapia (RT).

Después del tratamiento conservador sigue siendo la recomendación estándar para obtener resultados óptimos.

- El Panel recomendó programas de tratamiento con **RT hipofraccionada**, que es la preferida por la mayoría de las pacientes.
- La **RT parcial acelerada** de la mama en comparación con la irradiación mamaria completa presenta un bajo riesgo de recurrencia local semejante, según dos ensayos presentados recientemente.

Los resultados cosméticos fueron menos favorables en la irradiación parcial acelerada, por lo que el Panel no aprobó ampliamente la técnica.

- La **irradiación ganglionar regional** mejora la supervivencia en el cáncer de mama con ganglios positivos. El Panel aprobó la irradiación ganglionar regional en caso de 4 o más ganglios axilares positivos. También se aprobó en los casos de 1 a 3 ganglios positivos, independientemente de mastectomía o tratamiento conservador y en casos de factores pronósticos adversos (TN, HER2, luminal B y pacientes con enfermedad residual tras TSP).
- El Panel recomendó RT **post-mastectomía** en pared torácica en los casos de 4 ganglios regionales positivos o con 1 a 3 ganglios afectados en tumores TN. No se recomendó RT post-mastectomía en cáncer T2 NO.
- Las recomendaciones de RT post-mastectomía son las mismas para las mujeres que se someten a **reconstrucción inmediata**, a pesar del posible efecto estético negativo.
- El panel recomendó RT post-mastectomía en los casos de **1 a 3 ganglios residuales positivos** después de TSP, incluso en caso de cT3 cN0 con respuesta patológica completa. **Tabla V** véase *pág. 585*
- Las **mujeres mayores** en estadio I pueden evitar RT después de tratamiento conservador ya que no mejora la supervivencia general. En mujeres de 70 años con expectativa de vida considerable el Panel recomendó RT ya que reduce el riesgo de recidiva, en cambio no la recomendó en pacientes de 80 años o más.

#### 4. Terapia sistémica:

##### Tratamiento endocrino.

###### ► RE positivo en mujeres postmenopáusicas.

La terapia endocrina adyuvante [Tamoxifeno (Tam) o Inhibidor de la Aromatasa (IA)], está bien establecida como estándar en mujeres con cáncer de mama RE positivo.

- La terapia con IA se puede administrar de inicio o después de 2 a 5 años de Tam.
- Los estudios a largo plazo que comparan Tam y terapia con IA muestran pequeñas reducciones (2-3%) a los 10 años del riesgo de recurrencia con IA. El Panel prefirió que la mayoría de las pacientes reciban el tratamiento con IA en algún momento durante la terapia adyuvante.
- El beneficio clínico más significativo con la terapia basada en IA, se obtiene en: Cánceres en estadio II-III, tumores de alto grado, lesiones con índice Ki67 elevado, carcinoma lobulillar infiltrante y en cánceres RE positivo y HER2 positivo. Tabla IV.
- El Panel estuvo abierto al tratamiento inicial con Tam seguido secuencialmente por un IA, en cánceres de bajo riesgo, aunque la mayoría optaría por iniciar la terapia con IA.
- La terapia endocrina extendida hasta 10 años puede reducir el riesgo de recurrencia. El Panel apoyó la terapia extendida en los casos de estadio III de mayor riesgo (ganglios linfáticos positivos o alto riesgo en firma genómica) y cánceres en estadio II con ganglios positivos o con ganglios negativos que recibieron Tam inicial (ver Tabla IV). Las pacientes que han realizado tratamiento durante 5 años conocen su tolerabilidad a la terapia, por lo que sus consideraciones son importantes para decidir la duración del tratamiento.
- Para los cánceres en estadio I el Panel aconsejó el tratamiento de 5 años.

###### ► RE positivo en mujeres premenopáusicas.

- Los datos a largo plazo demuestran que la Supresión de la Función Ovárica (SFO) combinada con Tam ó IA puede reducir la recurrencia en comparación con Tam solo.
- El tratamiento de SFO se recomendó durante 5 años.
- El Panel recomendó SFO en mujeres jóvenes (< 35 años), casos con ganglios positivos (2 o más), tumores de alto grado y firmas genómicas de alto riesgo. **Tabla IV** véase *pág. 584*
- En mujeres premenopáusicas de bajo riesgo, los cánceres con ganglios negativos pueden tratarse con Tam adyuvante solo.

## 5. Terapia sistémica: Quimioterapia (QT)

### ► QT para RE positivo, HER2 negativo.

**Tabla IV** véase pág. 584

- El tratamiento estándar para el cáncer de mama RE positivo, HER2 negativo incluye la HT adyuvante, pero en algunas situaciones la QTA puede proporcionar un beneficio añadido. Este beneficio de la QTA no siempre está bien definido.
- La recomendación para QTA considera: La edad, el estadio, el tamaño tumoral, la presencia o ausencia de invasión linfovascular, la afectación ganglionar, la patología tumoral -incluyendo el grado-, el Ki 67 y cada vez más el resultado de las firmas genómicas, aunque no siempre estén disponibles. La decisión de tratamiento en caso de no disponer de firma genómica, que valore el alto o bajo riesgo, para recomendar QTA, debe basarse en los criterios tradicionales (tamaño T, grado histológico (GH), RE / RP, proliferación Ki 67).
- Beneficio de la QTA en **estadio III**, con 4 ó más ganglios linfáticos afectados (incluyendo, carcinoma lobulillar, o GH I, o luminal A).
- Se recomienda el uso de **firmas genómicas** para valorar la recomendación de QTA en T1-T2 N0, T3 N0 y Tx N1 (1-3 ganglios positivos). En el estudio TAILORx las mujeres con Recurrence Score (RS) < ó = a 25 no se beneficiaron de la QTA, pero en el grupo de las premenopáusicas sí que se demostró benéfico con un RS 21-25.
- Los esquemas de QTA recomendados para RE positivo y ganglios negativos incluyen agentes alquilantes y taxanos sin antraciclinas. La adición de antraciclinas se indica en alto riesgo.

### ► QT en triple negativo. **Tabla V** véase pág. 585

- La quimioterapia es la base del tratamiento adyuvante/neoadyuvante para cáncer de mama triple negativo.
- En **estadios II-III** se recomienda Quimioterapia Neoadyuvante (QNA) a “**dosis densa**” con esquemas que incluyan antraciclinas y alquilantes seguido por paclitaxel semanal. La recomendación de QNA se basa en la oportunidad de disminuir el estadio, aumentando el tratamiento conservador de la mama, conocer la efectividad de la QT y poder adaptar la terapia local

y sistémica en función de la extensión de la enfermedad residual.

- En **estadios I**, T1c N0 y superiores, se recomienda QT basada en regímenes contengan antraciclinas, alquilantes y taxanos.
- En estadio I, T1a-b ( $\leq 1$ cm) N0, se recomienda QTA con taxanos y alquilantes, sin antraciclinas. En estadio T1a ( $\leq 0.5$  cm) debe decidirse la indicación de QTA en cada caso.
- La incorporación de QT con platinos no se recomienda a excepción de **mutaciones germinales BRCA1/2**.
- En **enfermedad residual invasiva** tras la QNA, y/o pacientes con ganglios positivos puede indicarse QTA con capecitabina, tras haber completado la QNA con antraciclinas, agente alquilante y taxanos.

### ► Tratamiento sistémico en HER2 positivo.

**Tabla V** véase pág. 585

La terapia anti-HER2 combinada con QT es la base del tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo.

- El Panel apoyó firmemente el **uso de TSP** como el enfoque preferido para los tumores HER2 positivos en estadios II y III, por las mismas razones que para TN, mejora de las opciones quirúrgicas, obtención de información pronóstica y permite adaptar el tratamiento de la enfermedad residual.
- Para **estadios II y III**, el Panel recomendó la QT con antraciclina, agente alquilante y taxano en combinación con trastuzumab y pertuzumab, ya sea en el entorno adyuvante o neoadyuvante, aunque muchos panelistas abogaron por regímenes de QT y anti-HER2 con docetaxel / carboplatino / trastuzumab / pertuzumab, sin antraciclinas.
- En **estadio I**, HER2 positivo, los panelistas recomendaron paclitaxel y trastuzumab, sin pertuzumab, como terapia adyuvante. Sin embargo algunos panelistas favorecieron la inclusión de pertuzumab neoadyuvante en estadio I con RE negativos.
- Se recomienda **un año de tratamiento con trastuzumab** adyuvante.

- La terapia extendida anti-HER2 con **neratinib** adyuvante después de un año de trastuzumab, puede reducir aún más la probabilidad de recurrencia tumoral. El Panel recomendó neratinib en caso de RE positivo y ganglios positivos (especialmente con 4 o más ganglios linfáticos afectados). El Panel no aprobó el uso rutinario de neratinib en pacientes previamente tratados con terapia basada en pertuzumab debido a la falta de datos.
- En cáncer HER2 positivo **invasivo residual después de TSP**, el tratamiento adyuvante con trastuzumab emtansina redujo sustancialmente el riesgo de recurrencia, con un beneficio absoluto de 8 a 12% de reducción de riesgo. El Panel recomendó trastuzumab emtansina para mujeres con cáncer invasivo residual después de **TSP** con regímenes basados en trastuzumab y trastuzumab / pertuzumab.
- Las pacientes que logran una **respuesta patológica completa** con terapia anti-HER2 no requieren la adición de trastuzumab emtansina. Deben recibir trastuzumab adyuvante o trastuzumab más pertuzumab como se ofreció en su régimen inicial de TSP.

## 6. Bisfosfonatos adyuvantes.

- Un metaanálisis ha sugerido que la terapia de modificación ósea adyuvante puede reducir el riesgo de recurrencia tumoral en mujeres posmenopáusicas, además de reducir la osteopenia y/o osteoporosis, en mujeres tratadas con supresión ovárica o con estrategias de privación de estrógenos.
- El Panel recomendó el uso de ácido zoledrónico adyuvante o clodronato en mujeres posmenopáusicas.
- Además, el Panel favoreció el uso de ácido zoledrónico en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RE positivo que reciben terapia con agonistas de GnRH con AI o Tam.
- La terapia con bisfosfonatos contribuye a una reducción del 4 al 8% en la recurrencia a los 5 años sin mejorar la SG. El Panel no recomendó sustituir el inhibidor del ligando RANK denosumab, por bisfosfonatos.

## 7. Carcinoma ductal in situ.

La estratificación del riesgo basada en la extensión del Carcinoma Ductal in Situ (CDIS) y sus características histológicas pueden identificar un grupo de mujeres con riesgo relativamente bajo de recurrencia ~ 10% después de tratamiento conservador. Ensayos aleatorizados han demostrado que incluso estas pacientes de bajo riesgo pueden beneficiarse de RT. Dado los modestos beneficios, el Panel aceptó que las mujeres con CDIS con características favorables (grado bajo o intermedio, ausencia de comedonecrosis, mayores de 50 años y márgenes quirúrgicos de más de 5 mm) podían excluir la RT aceptando un discreto aumento de riesgo de recurrencia en la mama.

## 8. Test genéticos.

El cáncer de mama hereditario representa del 5% al 10% de todos los cánceres de mama. El panel recomendó asesoramiento genético y pruebas genéticas en la línea germinal utilizando paneles multigénicos para pacientes con:

- Varios antecedentes familiares de cáncer de mama.
- Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años.
- Mujeres menores de 60 años con cáncer TN.

El Panel no aprobó las pruebas genéticas universales para todas las mujeres con cáncer de mama, aunque algunos panelistas creen que es probable que se convierta en una práctica habitual en el futuro.

## 9. Supervivientes.

- El Panel respaldó el uso de la supresión ovárica durante la QNA / QTA para la preservación de la fertilidad en mujeres con RE negativo o positivo.
- El momento óptimo del embarazo después de un cáncer de mama se desconoce, y también el impacto de interrumpir la terapia endocrina. El Panel recomendó un mínimo de 18 meses después del diagnóstico antes del embarazo, aunque reconoció que es una sugerencia arbitraria. Es importante reanudar el tratamiento después de un intento o embarazo exitoso.
- El panel aconsejó un buen hábito de salud para las supervivientes, fomentando un índice de masa corporal apropiado y ejercicio para el mantenimiento del bienestar.

- No hay datos de que la dieta o los cambios de estilo de vida afecten el riesgo de recurrencia del cáncer.
- Las pacientes deben ser informadas de la magnitud del beneficio y de las alternativas que se les ofrezcan, incluso el no tratamiento como alternativa razonable.

## **Bibliografía:**

- [1] Burstein HJ, Curigliano G, Loibl et al. Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer the St Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol 2019.Pii: mdz235.doi: 10.1093.

### ► **ABREVIACIONES**

- **CDIS:** Carcinoma Ductal In Situ.
- **GC:** Ganglio Centinela.
- **GH:** Grado Histológico.
- **GnRH:** Hormona liberadora de gonadotropina.
- **HT:** Hormonoterapia.
- **IA:** Inhibidor de la aromatasa.
- **QT:** Quimioterapia.
- **QTA:** Quimioterapia Adyuvante.
- **QNA:** Quimioterapia NeoAdyuvante.
- **RE:** Receptor de Estrógeno.
- **RP:** Receptor de Progesterona.
- **RS:** Recurrence Score
- **RT:** Radioterapia.
- **SFO:** Supresión de la Función Ovárica.
- **SG:** Supervivencia global
- **Tam:** Tamoxifeno.
- **TILs:** Linfocitos Infiltrantes del Tumor.
- **TN:** Triple Negativo.
- **TSP:** Terapia Sistémica Primaria.

▶ Perspectivas globales	A nivel mundial, los resultados para el cáncer de mama en estadio inicial están mejorando debido a los programas de cribado y la mejor atención multidisciplinaria. Estos avances a menudo están asociados con tratamientos que conllevan menos morbilidades.
	La toma de decisiones clínicas compartidas es esencial en el cuidado individual de las pacientes con cáncer de mama, que deben ser informadas sobre la magnitud del beneficio esperado de los tratamientos.
	Existen variaciones sustanciales en todo el mundo en la disponibilidad de tratamientos para el cáncer de mama. Las partes interesadas deberían trabajar para asegurar que las pacientes tengan acceso a los tratamientos que mejoran la supervivencia.
▶ Manejo quirúrgico	“No tinta en el tumor” se refiere al margen quirúrgico suficiente, en la mayoría de los casos de cáncer de mama invasivo primario, incluidos el carcinoma lobulillar, carcinoma ductal <i>in situ</i> extenso y después de la resección de lesiones residuales palpables o de imagen en pacientes que han recibido NST.
	La ALND puede omitirse tras la BSGC con 1-2 ganglios linfáticos positivos si se ha practicado una mastectomía y se ha planificado RNI. La ALND puede omitirse tras BSGC con 1-2 ganglios linfáticos positivos después de la cirugía conservadora de mama para tumores de más de 5 cm si se planea WBI.
▶ Tratamiento neoadyuvante	NST es el enfoque inicial preferido en mujeres con estadio II ó III, con sobreexpresión de HER2 o cáncer de mama TNBC.
	NST permite a mujeres seleccionadas evitar la ALND, disminuyendo la pérdida de la función y el linfedema.
	NST permite enfoques personalizados para el tratamiento en TNBC y HER2 positivo que pueden mejorar a largo plazo los resultados.
▶ ER+. Tratamiento adyuvante y genómico	Muchas mujeres con cáncer de mama ER positivo y la afectación limitada de los ganglios linfáticos axilares (1-3) pueden evitar la quimioterapia.
▶ Firmas genéticas	En mujeres premenopáusicas con riesgo intermedio/alto ER positivo debe valorarse la supresión de la función ovárica.
	Las firmas genéticas pueden informar del riesgo para la recomendación de tratamiento para mujeres con cáncer de mama ER positivo y afectación ganglionar limitada.
	La estratificación de riesgo clínico proporcionó información pronóstica que, cuando se agrega a la valoración de riesgo según el recurrence score de 21 genes, podría identificar mujeres menores de 50 años que podrían beneficiarse de tratamientos más efectivos que el tamoxifeno solo.
▶ HER2+ y TNBC. Tratamiento adyuvante	En las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en estadio II ó III debe considerarse agregar pertuzumab además del trastuzumab.
	En cáncer HER2 positivo y tumor residual después de NST se debe administrar terapia con trastuzumab emtansina en el contexto adyuvante.
	En cáncer de mama triple negativo y tumor residual después de NST debe considerarse QTA con capecitabina en el contexto adyuvante.
▶ Bisfosfonatos adyuvantes	Los bisfosfonatos deben ser la terapia adyuvante estándar para pacientes posmenopáusicas con cánceres de mama ER positivos.

NST: Tratamiento sistémico neoadyuvante. ALND: Linfadenectomía axilar. RNI: Irradiación ganglionar regional. BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela. WBI: Irradiación completa de la mama. HER2+: Tumores que sobreexpresan HER2. TNBC: Cáncer de mama triple negativo. ER: Receptor de estrógeno

**Anexo II** Tabla I. Cambios en las recomendaciones del Panel desde 2017.

▸ Tema	▸ Hallazgos
Cáncer de mama avanzado ER+: Clínica	El estudio SOLAR-1 demuestra una mejor PFS con el uso del inhibidor selectivo alfa PIK3CA, alpelisib, en combinación con fulvestrant, para cáncer ER+ avanzado con mutaciones en PIK3CA.
	Datos maduros de múltiples ensayos con inhibidores de CDK 4/6 -palbociclib, ribociclib, abemaciclib- muestran mejoras duraderas en PFS cuando se combinan con tratamiento hormonal, en el tratamiento de 1ª ó 2ª línea de cáncer de mama avanzado ER+ mostrando un beneficio en la supervivencia.
	El ensayo aleatorizado NCIC MA37, demuestra que 100 mg/día de palbociclib son tan efectivos como la dosis de 125 mg/día.
Cáncer de mama avanzado ER+: Laboratorio	La resistencia a las terapias con anti-estrógenos en cáncer de mama avanzado a menudo está relacionada con la adquisición de mutaciones subclonales en ESR1.
	Las transcripciones de fusión de ESR1 contribuyen a la independencia de estrógenos y crecimiento celular y pueden contribuir a la resistencia a la terapia endocrina.
	El DNA de las células tumorales circulantes puede ser identificado en el plasma de las pacientes con cáncer de mama avanzado, y así poder definir la carga tumoral y las mutaciones en ESR1 o PIK3CA asociadas con la resistencia al tratamiento.
Cáncer de mama inicial ER+: Clínica	Ensayos de terapia endocrina adyuvante extendida más allá de 5 años demuestran que duraciones más largas de tratamiento con IA ofrecen un beneficio clínico modesto pero medible (especialmente en estadios avanzados, tumores ER +) pero manteniendo los efectos secundarios.
	El ensayo prospectivo y aleatorizado TAILORx demuestra que no hay beneficio clínico para agregar quimioterapia a la terapia endocrina en el tratamiento de mujeres con ganglios negativos, T1 / T2 en el estudio con 21 genes con un recurrence score entre 11 y 25.
	En el seguimiento a largo plazo del ensayo SOFT, la supresión de la función ovárica demuestra que reduce la OFS en las mujeres más jóvenes con ER +, particularmente con cánceres de alto grado o estadio avanzado, con beneficio en la supervivencia.
	Los datos del ensayo alemán PlanB sugieren baja recurrencia en tumores tratados con terapia endocrina con un resultado favorable, incluidos aquellos con compromiso ganglionar limitado.
Cáncer de mama avanzado HER2+: Clínica	El anticuerpo-fármaco conjugado anti-HER2, DS8201, muestra altas tasas de respuesta en cáncer de mama avanzado, y en baja expresión de HER2 + / ++.
	El estudio NALA, un ensayo aleatorio de neratinib más capecitabina versus lapatinib más capecitabina, en cáncer de mama avanzado, HER2 +, muestra un beneficio en PFS para el régimen basado en neratinib.
	Un estudio aleatorizado de fase 2, KATE2, mostró que agregar el anticuerpo anti-PDL1 atezolizumab a trastuzumab emtansina mejora la PFS en mujeres con cáncer de mama avanzado HER2+ que expresan PD-L1.
	En un estudio fase 2, al agregar el anticuerpo anti-PD1 pembrolizumab a trastuzumab se obtuvo una respuesta clínica en cáncer de mama metastásico HER2+ trastuzumab resistente.
Cáncer de mama inicial HER2+: Clínica	El estudio KATHERINE mostró que el uso de trastuzumab emtansina en lugar del mantenimiento de trastuzumab en mujeres con cáncer invasivo residual después de NST basada en trastuzumab, mejoraba la DFS y SO.
	Los ensayos ShortHer y PERSEPHONE demostraron que 6 meses de trastuzumab adyuvante son casi aunque no tan efectivos como 12 meses.
	El estudio aleatorizado, NSABP B-47, mostró que trastuzumab adyuvante no mejoró los resultados para mujeres con HER2 + / ++ con FISH negativo.
	El ensayo APHINITY demostró que agregar pertuzumab adyuvante a trastuzumab redujo el riesgo de recurrencia de cáncer de mama HER2 +, particularmente en ganglios positivos y en tumores en estadio avanzado.
Cáncer de mama avanzado TNBC: Clínica	El ensayo Impassion130 mostró que agregar el anticuerpo anti-PDL1 atezolizumab a nab-paclitaxel mejora PFS, y puede mejorar la OS, en mujeres con TNBC que son PD-L1 IC +.
	El nuevo anticuerpo-fármaco conjugado anti-trop2, IMMU132, muestra altas tasas de respuesta en TNBC avanzado y refractario. El nuevo anticuerpo-fármaco conjugado anti-LIV1, SGNLIV1, muestra altas tasas de respuesta en TNBC avanzado y refractario



Tema	Hallazgos
Cáncer de mama inicial TNBC: Clínica	El estudio CREATE-X mostró que en caso de enfermedad residual TNBC después de la quimioterapia neoadyuvante se obtenía un beneficio significativo con quimioterapia adyuvante con capecitabina, en la DFS y OS.
	Un metaanálisis de ensayos de quimioterapia adyuvante confirmó que los regímenes con dosis densas, que a menudo requieren factores de crecimiento, fueron más eficaces para prevenir la recurrencia y mejorar la OS.
	Los ensayos neoadyuvantes demuestran que agregar un anti-PDL1 (durvalumab) o agente anti-PD1 (pembrolizumab) a la quimioterapia estándar mejora la tasa de PCR en TNBC.
	Los estudios randomizados fase III CIBOMA / 2004-01 y GEICAM 2003-11 no mostraron que agregar capecitabina adyuvante después de quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos mejorase la DFS y la OS.
Quimioterapia adyuvante	Múltiples ensayos aleatorizados que comparan docetaxel /ciclofosfamida versus regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas, sugieren que los regímenes sin antraciclinas pueden ser un sustituto efectivo, particularmente en mujeres con ER positivo, HER2 negativo y TNBC de bajo riesgo.
	Un estudio aleatorizado muestra que agregar un inhibidor de la COX-2, celecoxib, al tratamiento adyuvante no reduce la recurrencia del cáncer de mama.
	Un metaanálisis de quimioterapia adyuvante versus neoadyuvante no mostró diferencia en recurrencia a distancia ó OS.
Biomarcadores	Los linfocitos infiltrantes de tumores (TILs) se establecieron como un marcador pronóstico favorable en pacientes con TNBC que recibieron quimioterapia adyuvante y/o neoadyuvante
Cirugía	El seguimiento a largo plazo del ensayo ACOSOG Z0011 confirma que la linfadenectomía axilar no reduce la recurrencia local ni mejora la OS en pacientes con 1 a 2 ganglios centinela positivos.
Cáncer de mama hereditario	Ensayos aleatorios con los inhibidores de la PARP, olaparib y talazoparib demuestran que estos agentes mejoran la PFS y la calidad de vida en comparación con la quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de mama avanzado y mutación BRCA.
	En BRCA1 o BRCA2, las mutaciones de reversión detectadas en cfDNA pueden explicar la resistencia a la quimioterapia con platinos o terapia con inhibidores de la PARP en la línea germinal BRCA asociada a cáncer de mama.
	Los algoritmos para pruebas genéticas buscan identificar pacientes con mutaciones que pueden albergar riesgo, sin embargo debe tenerse en cuenta que en algunas pacientes pueden no identificarse variantes patogénicas.
	Los tratamientos neoadyuvantes con un único agente inhibidor de la PARP, como talazoparib en mujeres con mutaciones de la línea germinal BRCA tienen una buena actividad clínica.
Radioterapia	Ensayos que comparan la irradiación mamaria parcial acelerada (APBI) versus la irradiación completa de la mama en cánceres de bajo riesgo, mostraron tasas comparativamente bajas de recurrencia, pero con resultados cosméticos adversos, como en el grupo de tratamiento con APBI en el ensayo RAPID.
	Un metaanálisis que comparó radiación versus no radiación en bajo riesgo (recurrence score <18), estadio I, ER + y cirugía conservadora, mostró que omitir la radioterapia se asoció con un mayor riesgo de recurrencia local pero no afectó la OS.
CDIS	En CDIS, el diagnóstico de lesión invasiva en la extirpación quirúrgica depende de factores clínicos y particularmente del grado. En poblaciones de bajo riesgo tiene una incidencia del 5 al 20%.
Cuidados, apoyos	La oxibutinina reduce los sofocos en las supervivientes de cáncer de mama.
	La duloxetina reduce el dolor músculo-esquelético y articular en mujeres con artralgiyas asociadas a inhibidores de aromatasa.
	La acupuntura reduce el dolor músculo-esquelético y articular en mujeres que presentan artralgiyas asociadas a IA.
	Un estudio aleatorio intensivo sobre el estilo de vida demostró que la pérdida de peso no afecta al riesgo de recurrencia del cáncer de mama.
	Tratamientos vaginales con estrógenos o testosterona reducen los síntomas de sequedad vaginal y disminución de la libido asociados a tratamiento hormonal con IA, sin causar aumento en los niveles séricos de estradiol.
	Los estudios prospectivos muestran que los dispositivos de enfriamiento del cuero cabelludo reducen la alopecia en mujeres que reciben quimioterapia adyuvante, particularmente con regímenes sin antraciclinas.

PFS: Supervivencia libre de progresión. ER: Receptor de estrógeno. ESR1: Gen que codifica el receptor de estrógeno. DNA: Ácido desoxiribonucleico. IA: Inhibidor de la aromatasa. OFS: Supervivencia global libre de enfermedad. NST: Tratamiento sistémico neoadyuvante. DFS: Supervivencia libre de enfermedad. SO: Supervivencia global. PCR: Respuesta patológica completa.

**Anexo II** Tabla II. Innovaciones en investigación científica y clínica desde St. Gallen 2017.

Estado ganglionar inicial	Estado ganglionar post-NST	Cirugía axilar	Hallazgos ganglionares	Tratamiento axilar adicional	Irradiación ganglionar regional
cN0	cN0	SLNB	pN0	Nada	No
			pN1	AxLND preferente o AxRT	Sí, si hay factores adversos
cN1	cN1	SLNB+	pN0	Considerar AxRT	Sí, si hay factores adversos
			pN1	AxLND preferente o AxRT	Sí
cN1	cN1	AxLND	pN0	Nada	Sí, si hay factores adversos
			pN1	Nada	Sí

NST = Tratamiento neoadyuvante sistémico.

SNLB = Biopsia selectiva del ganglio centinela.

SLNB+ = Extirpación de 2 o más SNLB.

AxLND = Linfadenectomía axilar.

AxRT = Radioterapia axilar.

TNBC = Cáncer de mama triple negativo.

Factores adversos: Edad <40 años; grado 3; TNBC; T3-4; pobre respuesta a NST.

En pacientes con pN2 o pN3 está justificado AxLND e irradiación ganglionar regional.

**Anexo II** Tabla III. Manejo axilar después de tratamiento neoadyuvante sistémico.

Estadio		Supresión ovárica	Tipo y duración HT	Quimioterapia
Estadio I	T1ab	No OFS	AI o Tam (5 a)	No
	T1c	No OFS*	AI o Tam (5 a)	Individualizar decisión
Estadio II	Ganglios negativos	OFS y AI/Tam en alto riesgo	AI inicial preferente; extendido especialmente después de 5 años de Tam	Individualizar decisión
	Ganglios positivos	OFS y AI/Tam	Extendido	
Estadio III		OFS y AI/Tam	Extendido	Sí

HT = Hormonoterapia

AI = Inhibidor de la aromatasa.

Tam = Tamoxifeno.

OFS = Supresión de la función ovárica.

\* = Algunos consideran OFS con el mismo criterio que el estadio II con ganglios negativos.

LVI = Invasión linfovascular.

Alto riesgo: T3-T4; quimioterapia planeada; edad <35 años; alto grado; firma genómica de riesgo.

Individualizar decisión basada en: Tamaño (T), estado ganglionar (N), subtipo histológico, LVI, grado histológico, proliferación, expresión cuantitativa de los receptores hormonales y preferentemente la firma genómica. Debe valorarse las preferencias de la paciente.

**Anexo II** Tabla IV. Tratamiento sistémico en cáncer de mama RE positivo HER2 negativo.

		HER2+	TNBC
Estadio I	T1a	TH caso por caso	QT caso por caso
	T1b	TH	QT: TC
	T1c	TH	QT: AC/T
Estadio II	IIA	Preferentemente neoadyuvancia	
	IIB (N+)	AC → TH (+/-P) o TCbH (+/-P)	QT: AC/T +/- platino*
Estadio III		Neratinib en N2, ER+ que no reciban P	
Lesión residual invasiva post-NST		Trastuzumab emtansina	Capecitabina

NST = tratamiento sistémico neoadyuvante

H = Trastuzumab

P = Pertuzumab

A = Antraciclinas

Cb = Carboplatino

C = Ciclofosfamida

T = Taxano

N2 = 4 ganglios o más positivos

\* algunos panelistas prefieren incluir quimioterapia basada en platino en mujeres con cáncer de mama asociado a BRCA1/2, aunque los datos son inconsistentes.

**Anexo II** Tabla V. Tratamiento sistémico para cáncer de mama HER2 positivo y triple negativo (TNBC).

- Se deben hacer esfuerzos continuos para definir en cada paciente los beneficios probables de las terapias basadas en el estadio tumoral, las características biológicas y la eficacia del tratamiento, para permitir que las pacientes tomen decisiones informadas por estimaciones cuantificables de beneficio, así como consideraciones de efectos secundarios y preferencias personales, incluyendo la opción de no realizar de tratamiento.
- Desarrollar enfoques de tratamiento a medida (quirúrgicos, sistémicos y radioterapéuticos) basados en la respuesta de pacientes individuales al tratamiento en el entorno neoadyuvante/adyuvante y poder evitar las terapias innecesarias y tratar a las pacientes cuando existe una necesidad terapéutica (Prowell).
- Desarrollo de ensayos clínicos que reflejen el bajo y favorable riesgo para mujeres con cánceres de mama iniciales. Todavía se necesitan nuevos conocimientos sobre la optimización de la terapia.
- Desarrollo de los enfoques de inmunoterapia en el cáncer de mama en estadio inicial impulsados por criterios de valoración sólidos que reflejen la historia natural del cáncer de mama, especialmente la supervivencia.
- Esfuerzos a nivel mundial para asegurar que las mujeres con cáncer de mama curable en etapa inicial puedan tener acceso a tecnologías y tratamientos, incluyendo las pruebas genéticas, análisis de biomarcadores esenciales y terapéutica óptima.
- Evaluación de estrategias para minimizar los síntomas del tratamiento en los casos de cáncer de mama inicial, incluyendo el linfedema, los efectos secundarios relacionados con la quimioterapia y la terapia endocrina, problemas neurocognitivos, mejorando así la calidad de vida de las pacientes.

**Anexo II** Tabla VI. Prioridades clínicas y de investigación.







Congreso Español de la  
**4<sup>MA</sup>**  
**TMA**

Adeslas

  
**AGENDIA**  
PRECISION ONCOLOGY

*Anita*  
care

amoena

**ASCIRES**  
- GRUPO BIOMÉDICO -  
CETIR ERESA SISTEMAS GENÓMICOS

  
**atlantia**  
PURO ALBEO DE CANARIAS

FUJIFILM

**HOLOGIC**  
The Science of Sure

 **LÉLEMAN**

 **myriad**  
WHEN DECISIONS MATTER

**nanoString**  
TECHNOLOGIES

**Palex**

 **Roche**

 **sysmex**



**Sociedad Española  
de Senología y Patología Mamaria**