

CIRUGÍA DE LA MAMA



Fernando Domínguez Cunchillos
Juan Blas Ballester Sapiña
Gonzalo de Castro Parga



2^a
edición

ARÁN

*Guías Clínicas de la Asociación Española
de Cirujanos*



CIRUGÍA DE LA MAMA

EDITORES

Fernando Domínguez Cunchillos

Juan Blas Ballester Sapiña

Gonzalo de Castro Parga

SECCIÓN DE PATOLOGÍA DE LA MAMA

ARÁN

The logo for ARÁN consists of the word "ARÁN" in a stylized, uppercase font. Below the text is a thick, dark, curved brushstroke that sweeps from the left towards the right, ending under the 'N'.

© Copyright 2017. Fernando Domínguez Cunchillos, Juan Blas Ballester Sapiña,
Gonzalo de Castro Parga.

© Copyright 2017. Asociación Española de Cirujanos.

© Copyright 2017. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid

e-mail: libros@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total
o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico,
ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información
sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN 1.ª Edición: 978-84-95913-97-5

ISBN 2.ª Edición: 978-84-17046-18-7

Depósito Legal: M-27661-2017

Impreso en España
Printed in Spain

CIRUGÍA DE LA MAMA

EDITORES

F. Domínguez Cunchillos

J. B. Ballester Sapiña

G. de Castro Parga

AUTORES

- | | |
|---|---|
| A. Abascal Amo | M. Fraile Vasallo |
| B. Acea Nebril | G. Freiría Barreiro |
| J. Aguilar Jiménez | C. A. Fuster Diana |
| L. Alfaro Galán | P. Garaulet González |
| A. Alonso Amigo | R. García Berrio |
| L. Apesteguía Ciriza | A. García-Vilanova Comas |
| F. M. Armas Serrano | A. García Novoa |
| P. Armendáriz Rubio | E. García Olivares |
| C. Artieda Soto | A. García Villanueva |
| J. B. Ballester Sapiña | J. Á. Garijo Álvarez |
| T. Balsa Marín | M.^a Á. Gil Olarte |
| R. Barriga Sánchez | J. Gómez Ramírez |
| E. Buch Villa | P. J. González Noguera |
| C. Bueno Muiño | M. González Pérez |
| R. Calpena Rico | I. Gutiérrez Giner |
| P. Cansado Martínez | J. R. Hernández Hernández |
| F. Carabantes Ocón | J. J. Illarramendi Mañas |
| F. J. Cardenal Murillo | C. Jiménez Mazure |
| G. de Castro Parga | M. J. Lamas González |
| M.^a V. Collado Guirao | P. C. Lara Jiménez |
| L. Comín Novella | I. Larrañaga Blanc |
| A. Corominas Cishek | D. Legupin Tubío |
| M. Á. Corral Sánchez | J. M. de León Carrillo |
| S. de la Cruz Sánchez | R. León Ledesma |
| C. Díaz Carballada | M. Lloret Sáez-Bravo |
| M. Díaz-Miguel Maseda | M. Á. Lorenzo Campos |
| J. Díez Izquierdo | M. Á. Lorenzo Liñán |
| F. Domínguez Cunchillos | A. Manuel Vázquez |
| M. Fernández Venegas | M.^a I. Manzano Martín |

SECCIÓN DE PATOLOGÍA DE LA MAMA
Asociación Española de Cirujanos

Y. A. Martínez Mateo
D. Martínez Ramos
F. J. Medina Cano
J. Medrano González
J. M.^a Miguelena Bobadilla
A. Moral Duarte
C. Moreno Sanz
T. Muñoz Fernández
M.^a A. Nieto Gallo
E. Olivo Valverde
R. Orellana García
M. Oset García
S. Ortega Ruiz
J. Petrement Briones
M.^a E. Pertejo Muñoz
R. Pardo García
L. Pina Insausti
R. de la Plaza Llamas
R. M.^a Quintana de la Cruz
J. M. Ramia Ángel
D. Ramírez Soler
L. Rabadán Ruiz
M. Ramos Boyero
T. Ramos Grande
M. Ribeiro González
F. Ripoll Orts
A. Riquelme Oliveira
S. Rivas Fidalgo
J. Rivero Déniz

R. Robles Fraguas
L. Rodrigo Hernanz
J. M. Rodríguez Alonso
F. X. Rodríguez Alsina
R. Rodríguez Fernández
I. Rodríguez Prieto
A. Rodríguez Sánchez
C. A. Rodríguez Sánchez
R. Rojo Blanco
E. Salgado Pascual
F. Sánchez de Pedro
S. Sánchez-Molero Pérez
M.^a A. Santana Borbones
M. Á. Sanz de Pablo
A. Sierra García
L. Simón Monterde
V. Soria Aledo
J. M.^a Sousa Vaquero
G. Tadeo Ruiz
R. Tobalina Bonis
N. Torres Waldhaus
J. A. Torró Richart
J. M. del Val Gil
V. Vega Benítez
E. Veloso Veloso
F. Vicente García
V. Vigorita
F. Villalba Ferrer
L. Zubiaga Toro

Presentación

Han pasado ya diez años desde la presentación de la primera edición de la *Guía de Cirugía de la Mama* de la Asociación Española de Cirujanos (AEC). Los avances de la medicina, especialmente en el campo de la oncología y en el manejo multidisciplinar de la patología mamaria, hacen necesarias nuevas actualizaciones de conocimientos, por lo que considerábamos que este tiempo era un periodo más que suficiente para proceder a una actualización de la guía clínica mediante la elaboración de una segunda edición.

En la Sección de Patología de la Mama de la AEC se asumió el reto con ilusión y cariño para que hoy, esta segunda edición de la Guía ya sea una realidad. Desde la Junta Directiva de la Sección se distribuyó y se coordinó el trabajo de más de 110 cirujanos, miembros de la Sección y expertos en patología mamaria, que han participado como autores y coautores de los diferentes capítulos.

Desde su creación, la Sección de Patología de la Mama está integrada por cirujanos de todo el país que tenemos en común el interés por este campo de la cirugía y que en la actualidad trabajamos la mama dentro de los servicios de cirugía o incorporados a unidades multidisciplinarias de patología mamaria. En los últimos años la Sección ha experimentado un crecimiento progresivo, lo cual es indicador de nuevas incorporaciones de cirujanos jóvenes que nos han ido estimulando para mantener un buen nivel de trabajo.

A lo largo del tiempo, la Sección ha desarrollado y participado en múltiples actividades: reuniones, congresos nacionales, cursos de formación en cirugía oncológica, cursos de formación para residentes y especialistas quirúrgicos, y, sobre todo, ha sido capaz de crear el clima para favorecer el aprendizaje y compartir experiencias entre nosotros mismos. La elaboración de una guía como esta no es más que el reflejo y la culminación de todos estos aspectos en un documento al que podamos recurrir para aprender y revisar los temas que necesitemos.

Por último, y no menos importante, como editores, queremos resaltar nuestro agradecimiento a la Asociación Española de Cirujanos, a su Directiva y a su Comité Científico por el apoyo y las facilidades para que este proyecto haya podido desarrollarse.

Fernando Domínguez Cunchillos
Juan Blas Ballester Sapiña
Gonzalo de Castro Parga

Prólogo

Hace diez años, en el prólogo de la primera *Guía Clínica de Cirugía de la Mama* de la Asociación Española de Cirugía (AEC), expresaba mi satisfacción por el honor recibido, que atribuía al reconocimiento de mi dedicación a la difusión del estudio interdisciplinario de la mama normal y patológica, defendiendo el papel importante de la Cirugía, que venía obligada a asumir la necesidad del trabajo conjunto con todas las especialidades relacionadas.

En estos años, el interés creciente en la investigación del cáncer de mama, fundamentado en la interdisciplinaridad de la Senología, que ya es universalmente aceptada, ha proporcionado grandes avances científicos que aportan nuevos conocimientos con repercusión en la clínica. Es imprescindible una puesta al día de la Guía Clínica para incorporar las aportaciones útiles y estar preparados para asumir también las que continuamente se van produciendo. Sin embargo, esto no es fácil, hay que separar lo sensacional de lo sensacionalista y dar información fundamentada y útil. Según el Institut of Medicine (IOM), una Guía debe contener un “Conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, seleccionando las opciones de diagnóstico y/o tratamiento más adecuados al abordaje de un problema de salud o una condición clínica específica”. Esto no se resuelve con unos simples protocolos, ni es un proceso estático. Hay que profundizar y analizar las aportaciones para ofrecer al cirujano toda aquella información que sirva, además, para crear un criterio que se pueda ir actualizando y demostrar que la Cirugía sigue teniendo gran importancia y necesita adaptaciones para seguir integrada en el concepto de la Senología/Mastología, que, debe reconocerse, ha representado el fundamento imprescindible para todas las mejoras alcanzadas en la práctica asistencial.

Pienso que Fernando Domínguez, Blas Ballester y Gonzalo de Castro han comprendido bien esta necesidad y nos presentan un trabajo que repasa ampliamente los múltiples aspectos precisos para que la Cirugía siga ocupando el papel que le corresponde en la solución de los problemas de las afecciones mamarias, fundamentado en el estudio global e integrador de la mama normal y patológica. Por la selección de los temas y la forma de exponerlos, podría considerarse este libro, más que una simple guía, como un tratado de Patología Mamaria, pero ya hemos visto que, para que se cumpla la definición que de Guía hace el IOM, no basta con unos protocolos limitados a un área concreta. En el complejo estado de los conocimientos en este momento, creo imprescindible el esfuerzo que se ha hecho de ofrecer también la información teórica necesaria para que el lector interesado adquiera su propio criterio y esté en condiciones de irlo adaptando a los cambios que siguen produciéndose.

Quiero insistir en la oportunidad de esta nueva edición y de su amplio formato, pues estamos en un momento de tal desarrollo de conocimientos –especialmente

en relación con el cáncer de mama, pero sin olvidar la importancia epidemiológica de la patología benigna, con aportaciones casi constantes de logros sensoriales (y, a veces, demasiado sensacionalistas)– que nos puede hacer creer que ya tenemos la solución del problema, o al menos de una parte. Seamos conscientes de que, a lo largo de la historia, cada vez que ha aparecido una nueva teoría, un nuevo enfoque de tratamiento, una nueva técnica quirúrgica, nuevos fármacos, nuevas tecnologías, nuevas estrategias (que ahora llamamos cambios de paradigmas), por parte de nuestros antepasados y podría ser que en nosotros mismos, ha habido la sensación de poder tener dominado el cáncer. No es así, adelantamos mucho y, tal vez, el mayor adelanto viene resumido en este momento por la “personalización” de la enfermedad y por ende del tratamiento; logro sin duda de la aplicación del concepto defendido por la Senología, que es hora de reconocer que representó un auténtico cambio de paradigma. Pero aún no tenemos la solución.

Si centramos nuestra atención en el papel de la Cirugía, se acepta que a lo largo de la historia ha habido dos grandes etapas: la del empirismo y la científica, cuyo inicio se centra en la época de Halsted. Creo que no es justa esta división si aceptamos empírico como “basado en la observación de los hechos”, y científico, “ajustado a los principios de una ciencia”; siempre la idea ha sido atacar la causa de la enfermedad aceptada en aquel momento. En la primera época, los resultados no eran buenos porque la teoría etiopatogénica era errónea, pero debemos concederles la consideración de científico porque en estos momentos seguimos sin conocer toda la verdad del cáncer de mama. Debemos reconocer que, si bien tenemos muchos conocimientos, no sabemos aún qué es el cáncer de mama y ya aceptamos que pueden incluirse enfermedades diferentes; en este sentido, para establecer el tratamiento nos seguimos basando fundamentalmente en experimentos, estadísticas, ensayos, etc. y, por lo tanto, deberíamos aceptar que seguimos siendo empíricos, aunque con muchas más evidencias que nuestros antepasados.

Sirva esta caricaturización para reflexionar que sabemos mucho, curamos más, pero no tenemos la clave para la solución del problema. Esto nos ha de llevar a reconocer nuestras limitaciones y estimularnos a seguir estudiando con la mente abierta y reflexionando para ofrecer el mejor tratamiento a nuestras pacientes para las que, aún no tenemos la panacea y mientras esperamos a poder fundamentar nuestra actuación en bases científicas exactas, debemos conocer todas las posibilidades que tenemos para ofrecer la mejor en cada caso y esto solo se logra con el criterio que debemos adquirir con el estudio actualizado y amplio que nos ofrecen obras como esta Guía.

Quiero acabar insistiendo en que la endogamia científica en Cirugía es imposible para solucionar el problema y simplemente seguir las “modas” puede ser incluso peligroso. Se necesita el conocimiento interdisciplinario amplio e integrador. La nueva edición de la Guía es una aportación necesaria y, al prologarla de nuevo, agradezco que los editores hayan seguido pensando en mí, o más concretamente en lo que represento, demostrando que no se olvida que los logros del presente vienen de los esfuerzos de muchos en el pasado y que aún queda futuro.

Miguel Prats Esteve

*Director honorífico del Máster
de Patología Mamaria-Senología
de la Universidad de Barcelona*

Autores

A. Abascal Amo

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

B. Acea Nebril

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña

J. Aguilar Jiménez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

L. Alfaro Galán

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

A. Alonso Amigo

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

L. Apesteguía Ciriza

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

F. M. Armas Serrano

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

P. Armendáriz Rubio

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

C. Artieda Soto

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

J. B. Ballester Sapiña

Hospital Universitario de La Ribera. Alcira, Valencia

T. Balsa Marín

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo

R. Barriga Sánchez

Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid

E. Buch Villa

Hospital de Sagunto. Sagunto, Valencia

C. Bueno Muiño

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

R. Calpena Rico

Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante

P. Cansado Martínez

Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante

F. Carabantes Ocón

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

F. J. Cardenal Murillo

Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres

G. de Castro Parga

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra

M.^a V. Collado Guirao

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

L. Comín Novella

Hospital General Obispo Polanco. Teruel

A. Corominas Cishek

Hospital General Obispo Polanco. Teruel

M. Á. Corral Sánchez

Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

S. de la Cruz Sánchez

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

C. Díaz Carballada

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña

M. Díaz-Miguel Maseda

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

J. Díez Izquierdo

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo

F. Domínguez Cunchillos

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

M. Fernández Venegas

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

M. Fraile Vasallo

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

G. Freiría Barreiro

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra

C. A. Fuster Diana

Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

P. Garaulet González

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

R. García Berrio

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

A. García-Vilanova Comas

Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

A. García Novoa

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña

E. García Olivares

Hospital Universitario Mútua Terrassa. Terrassa, Barcelona

A. García Villanueva

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

J. Á. Garijo Álvarez

Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid

M.^a Á. Gil Olarte

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

J. Gómez Ramírez

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

P. J. González Noguera

Hospital Universitario de La Ribera. Alcira, Valencia

M. González Pérez

Hospital General Obispo Polanco. Teruel

I. Gutiérrez Giner

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

J. R. Hernández Hernández

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

J. J. Illarramendi Mañas

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

C. Jiménez Mazure

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

M. J. Lamas González

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra

P. C. Lara Jiménez

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

I. Larrañaga Blanc

Hospital Universitario Mútua Terrassa. Terrassa, Barcelona

D. Legupin Tubío

Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

J. M. de León Carrillo

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

R. León Ledesma

Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

M. Lloret Sáez-Bravo

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

M. Á. Lorenzo Campos

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

M. Á. Lorenzo Liñán

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

A. Manuel Vázquez

Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

M.^a I. Manzano Martín

Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres

Y. A. Martínez Mateo

Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres

D. Martínez Ramos

Hospital Universitario General de Castellón. Castellón

F. J. Medina Cano

Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

J. Medrano González

Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

J. M.^a Miguelena Bobadilla

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

A. Moral Duarte

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

C. Moreno Sanz

Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

T. Muñoz Fernández

Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

M.^a A. Nieto Gallo

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

E. Olivo Valverde

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

R. Orellana García

Hospital General Obispo Polanco. Teruel

M. Oset García

Hospital General Obispo Polanco. Teruel

S. Ortega Ruiz

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

R. Pardo García

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

M.^a E. Pertejo Muñoz

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

J. Petrement Briones

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

L. Pina Insausti

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

R. de la Plaza Llamas

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

R. M.^a Quintana de la Cruz

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

J. M. Ramia Ángel

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

D. Ramírez Soler

Hospital Comarcal de Huerca-Overa. Huerca-Overa, Almería

L. Rabadán Ruiz

Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid

M. Ramos Boyero

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca

T. Ramos Grande

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca

M. Ribeiro González

Hospital Regional Universitario Málaga. Málaga

F. Ripoll Orts

Hospital Universitario y Politécnico de La Fe. Valencia

A. Riquelme Oliveira

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

S. Rivas Fidalgo

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

J. Rivero Déniz

Hospital Universitario Mútua Terrassa. Terrassa, Barcelona

R. Robles Fraguas

Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres

L. Rodrigo Hernanz

Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres

J. M. Rodríguez Alonso

Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

F. X. Rodríguez Alsina

Hospital Universitario Mútua Terrassa. Terrassa, Barcelona

R. Rodríguez Fernández

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo

I. Rodríguez Prieto

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

A. Rodríguez Sánchez

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

C. A. Rodríguez Sánchez

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca

R. Rojo Blanco

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

E. Salgado Pascual

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

F. Sánchez de Pedro

Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

S. Sánchez-Molero Pérez

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

M.^a A. Santana Borbones

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

M. Á. Sanz de Pablo

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

A. Sierra García

Clínica Ruber. Madrid

L. Simón Monterde

Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Castellón

V. Soria Aledo

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

J. M.^a Sousa Vaquero

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

G. Tadeo Ruiz

Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

R. Tobalina Bonis

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo

N. Torres Waldhaus

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

J. A. Torró Richart

Hospital Público Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

J. M. del Val Gil

Hospital General Obispo Planco. Teruel

V. Vega Benítez

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

E. Veloso Veloso

Hospital Universitario Mútua Terrassa. Terrassa, Barcelona

F. Vicente García

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

V. Vigorita

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra

F. Villalba Ferrer

Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

L. Zubiaga Toro

Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante

Índice

SECCIÓN I. GENERALIDADES

Capítulo 1. Anatomía quirúrgica de la mama

Embriología y desarrollo	32
Anatomía	32

Capítulo 2. Fisiología y desarrollo de la glándula mamaria

Introducción	44
Periodo fetal embrionario e infancia: mamogénesis	45
Pubertad: telarquia.....	47
Ciclo menstrual	50
Embarazo.....	50
Lactancia: lactogénesis.....	52
Menopausia	54
Vías de señalización en el desarrollo mamario	55

Capítulo 3. Conceptos anatomopatológicos de interés para el cirujano

Introducción	58
Métodos diagnósticos.....	58
Diagnósticos histológicos.....	61

Capítulo 4. Diagnóstico por imagen de la patología mamaria. Radiología intervencionista

Introducción	71
Técnicas clásicas	71
Métodos de obtención percutánea de muestras aptas para análisis histológico dirigidos por técnicas de imagen	72

Marcaje de lesiones previo a procedimientos quirúrgicos	74
Otras técnicas diagnósticas (miscelánea)	76
Técnicas intervencionistas con finalidad terapéutica	76

Capítulo 5. Papel de la Medicina Nuclear en patología mamaria

Introducción	86
Cirugía radioguiada	86
Estadificación	91

Capítulo 6. Las unidades de patología mamaria como unidades de gestión clínica

Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama	98
Antecedentes históricos de las unidades de patología mamaria en Europa	98
Características de las UPM	99
Objetivos de las UPM	100
Nuevos modelos organizativos de las UPM	100
Estructura de las UPM como UGC	101
Indicadores y estándares de calidad	104
Acreditación de las UPM	106

Capítulo 7. Cribado en cáncer de mama: luces y sombras

Introducción	110
Historia del cribado	110
Beneficios del cribado	113
Sesgos de los programas de cribado	116
Riesgos del cribado	118
Controversias del cribado	119
Resumen	122

Capítulo 8. Formación del cirujano en patología mamaria

Formación en general	126
¿Cómo es la formación actual de los residentes en España?	127
Mantenimiento de la competencia de los especialistas	131
Obtención de una acreditación específica: BOARD Europeo en Cirugía de Mama	132
Diploma de Honor de Cirugía de la Mama de la UEMS (Union Européenne des Médecins Spécialistes)	133
Troncalidad y áreas de capacitación específica	134

Capítulo 9. Cirugía mayor ambulatoria en patología mamaria

Introducción y conceptos.....	138
Tipos de procedimientos y unidades en CMA.....	139
Criterios de selección de pacientes.....	139
Selección de procedimientos en patología mamaria	140
Patología mamaria aceptada en CMA.....	141
Resultados y control de las complicaciones.....	141

Capítulo 10. Vías clínicas para patología quirúrgica de la mama

Introducción	146
Diferencias entre vías clínicas y guías de práctica clínica	146
Ventajas y limitaciones prácticas.....	147
Vías clínicas para patología quirúrgica de la mama.....	148
Indicadores	148

Capítulo 11. Control de calidad en patología mamaria

Introducción	154
Calidad en el proceso de atención al cáncer de mama	154
Conclusiones	165

SECCIÓN II. SEMIOLOGÍA GENERAL

Capítulo 12. Nódulo palpable de mama

Introducción	170
Estudio del nódulo.....	170
Pauta de actuación.....	174

Capítulo 13. Lesiones no palpables de mama

Introducción	182
Tipos	182
Criterios de diagnóstico. Indicaciones quirúrgicas.....	182
Algoritmos.....	183
Actitud, táctica y técnica	185
Métodos de localización.....	185
Tratamiento complementario.....	186
Pronóstico	186

Capítulo 14. Secreción por el pezón

Introducción	190
Tipos y causas de secreción por el pezón.....	190
Diagnóstico.....	195
Tratamiento.....	198

Capítulo 15. Dolor mamario. El sujetador

Dolor mamario	202
El sujetador.....	211

SECCIÓN III. PATOLOGÍA BENIGNA

Capítulo 16. Alteraciones congénitas de la mama

Concepto.....	220
Clasificación	220
Diagnóstico y tratamiento	220

Capítulo 17. Ginecomastia

Definición.....	228
Prevalencia	228
Clasificación.....	228
Fisiopatología.....	229
Etiología	230
Riesgo asociado a cáncer de mama	232
Diagnóstico.....	232
Tratamiento.....	234
Complicaciones	237

Capítulo 18. Tumores benignos del pezón y del sistema ductal

Introducción	240
Papiloma intraductal.....	240
Adenoma del pezón.....	244
Adenoma siringomatoso.....	245
Hiperqueratosis nevoide.....	246
Otros tumores benignos del pezón	247

Capítulo 19. Mastitis

Introducción	250
Concepto.....	250
Clasificación.....	250

Mastitis agudas.....	251
Mastitis crónicas.....	254
Galactoforitis crónica supurativa recidivante.....	259

Capítulo 20. Tumores benignos y traumatismos de la mama

<i>Tumores benignos de la mama</i>	264
Tumores benignos epiteliales	264
Tumores fibroepiteliales.....	270
Tumores mioepiteliales	273
Tumores mesenquimales	274
Tumor inflamatorio	276
<i>Traumatismos mamarios</i>	278
Cerrados	278
Abiertos: heridas.....	280
Quemaduras y causticaciones.....	280

Capítulo 21. Lesiones premalignas y de alto riesgo de mama

Introducción	284
Cicatriz radial	284
Lesiones papilares	285
Lesiones proliferativas intraepiteliales mamarias	288

SECCIÓN IV. PATOLOGÍA MALIGNA

Capítulo 22. Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

297

Capítulo 23. Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica

Epidemiología	314
Incidencia	314
Mortalidad	315
Factores de riesgo.....	315
Formas de presentación clínica	326

Capítulo 24. Factores de pronóstico y estadificación del cáncer de mama. Plataformas genómicas y clasificación molecular del cáncer de mama

Factores pronósticos y estadificación.....	330
Plataformas genómicas y clasificación molecular del cáncer de mama	342

Capítulo 25. Consejo genético. Cáncer de mama y ovario

Cáncer de mama hereditario. Cáncer de mama familiar	352
Criterios de selección para realización de test genético	352
Interpretación del resultado del estudio genético	353
Riesgo de cáncer de mama y ovario en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	354
Riesgo-beneficio de la realización del test genético	354
Actitud ante el paciente de alto riesgo genético	355
Tratamiento y pronóstico en mujeres con cáncer de mama y mutación <i>BRCA1/2</i>	358

Capítulo 26. Carcinoma ductal *in situ*

Epidemiología del carcinoma ductal <i>in situ</i>	362
Hallazgos en imagen	362
Anatomía patológica. Patología molecular. Carcinoma microinvasivo... ..	366
Tratamiento quirúrgico del carcinoma ductal <i>in situ</i>	367
Tratamiento adyuvante del carcinoma ductal <i>in situ</i>	368
Seguimiento	369

Capítulo 27. Carcinoma oculto de mama

Introducción	372
Definición	372
Incidencia	372
Diagnóstico	373
Diagnóstico diferencial	376
Actitud terapéutica	376
Pronóstico	378
Recomendaciones	378

Capítulo 28. Cáncer de mama multifocal, multicéntrico y bilateral

<i>Cáncer de mama multifocal y multicéntrico</i>	382
Introducción	382
Definición	382
Estadio	382
Histología	383
Diagnóstico	383
Tratamiento	384
Pronóstico	385
<i>Cáncer de mama bilateral</i>	386
Introducción	386

Riesgo de cáncer de mama bilateral.....	386
Pronóstico.....	388
Tratamiento.....	388

Capítulo 29. Enfermedad de Paget de la mama

Introducción.....	392
Epidemiología.....	392
Presentación clínica.....	392
Etiopatogenia y anatomía patológica.....	393
Diagnóstico.....	394
Tratamiento.....	394

Capítulo 30. Carcinoma de mama localmente avanzado

Definición y magnitud del problema.....	398
Actitud diagnóstica y terapéutica.....	398
Perspectiva histórica y metaanálisis de la quimioterapia neoadyuvante (QTNA).....	400
Esquemas de QTNA en función de la biología molecular del CLAM..	403
Tratamiento hormonal neoadyuvante.....	404
Algoritmo de manejo del CLAM.....	406

Capítulo 31. Carcinoma inflamatorio de mama

Introducción.....	410
Presentación clínica y diagnóstico.....	410
Estudios complementarios.....	411
Biopsia y diagnóstico anatomopatológico.....	413
Estudio de extensión.....	413
Pronóstico.....	414
Diagnóstico diferencial.....	414
Tratamiento.....	415
Tratamientos futuros.....	418

Capítulo 32. Cáncer de mama asociado al embarazo

Introducción/definición.....	422
Epidemiología.....	422
Factores de riesgo.....	423
Manifestaciones clínicas.....	423
Diagnóstico.....	423
Características anatomopatológicas.....	426
Tratamiento.....	427
Pronóstico.....	432

Capítulo 33. Cáncer de mama en el varón

Introducción	436
Epidemiología	436
Anatomía, fisiología y desarrollo de la mama masculina	436
Factores de riesgo	437
Presentación clínica	438
Diagnóstico y estadificación	438
Diagnóstico diferencial	439
Anatomía patológica	439
Tratamiento del cáncer de mama masculino	440
Pronóstico	441

Capítulo 34. Tumores malignos infrecuentes de la mama

Introducción	444
Tumores epiteliales malignos infiltrantes de la mama	444
Tumores mesenquimales malignos infiltrantes	449
Tumores linfoproliferativos de la mama: linfoma maligno	450
Tumores metastásicos en la mama	451
Tumores mixtos de la mama	451

Capítulo 35. Papel de la cirugía en la paciente con cáncer de mama en estadio IV

Introducción	456
Papel de la cirugía locorregional en la enfermedad metastásica primaria	456
Evidencias sobre la cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásico	457
Conclusiones y propuesta de algoritmo de actuación	461
Cirugía de las metástasis de cáncer de mama	462

Capítulo 36. Tratamiento sistémico de quimioterapia en estadios precoces de cáncer de mama

Tratamiento adyuvante	470
Tratamiento neoadyuvante	472
Tratamiento hormonal adyuvante	473

Capítulo 37. Tratamiento radioterápico en el cáncer de mama

Introducción	480
Radioterapia y técnicas de tratamiento	480
Radioterapia adyuvante a cirugía	483

Radioterapia en recidivas	487
Radioterapia tras reconstrucción mamaria	489
Toxicidad de la radioterapia	490
Conclusiones	490
Resumen de las indicaciones de radioterapia en cáncer de mama	491

Capítulo 38. Seguimiento y control de la paciente tratada de cáncer de mama

Introducción	496
Riesgo de recidiva después del tratamiento del cáncer de mama.....	496
Pacientes que deben ser sometidas a seguimiento.....	497
Controles y pruebas que se deben realizar	497
Recomendaciones para el seguimiento y control	500

Capítulo 39. Consejo preconcepcional en la mujer diagnosticada de cáncer de mama

Introducción/epidemiología.....	506
Gonatoxicidad del tratamiento oncológico.....	506
Preservación de la fertilidad en cáncer de mama	508
Técnicas empleadas.....	510
Gestación tras cáncer de mama	512
Embarazo en paciente con antecedente de cáncer de mama	513
Anticoncepción en pacientes con antecedente de cáncer de mama.....	513

Capítulo 40. Calidad de vida en la mujer tratada de cáncer de mama

Introducción	518
Resultado estético y calidad de vida.....	518
Efectos adversos del tratamiento.....	521
Rehabilitación multimodal en pacientes con cáncer de mama.....	526

SECCIÓN V. CONSIDERACIONES TÉCNICAS

Capítulo 41. Biopsia quirúrgica de la mama

Introducción	534
Procedimientos diagnósticos en patología de mama.....	534
Biopsia quirúrgica	538
Biopsia cutánea	540
Biopsia quirúrgica de la lesión palpable.....	540
Biopsia quirúrgica de la lesión no palpable.....	542
Perspectivas de futuro: la biopsia líquida.....	547

Capítulo 42. Cirugía conservadora en el cáncer de mama: indicaciones y aspectos técnicos

Concepto.....	550
Requisitos mínimos e indicaciones del tratamiento conservador.....	550
Contraindicaciones	551
Técnica operatoria.....	551
Factores que influyen en el resultado estético.....	553
Tratamiento complementario.....	553

Capítulo 43. Mastectomías: indicaciones y aspectos técnicos

Introducción e incidencia	556
Indicaciones generales de mastectomía.....	556
Tipos de mastectomías: descripción y técnica quirúrgica	558
Elección del tipo de mastectomía.....	564

Capítulo 44. Cirugía de la axila en el cáncer de mama: ganglio centinela y linfadenectomía axilar

Introducción	568
Diseminación linfática en el cáncer de mama	568
Métodos de evaluación de la axila	569
Actitud quirúrgica sobre la axila	574
Biopsia del ganglio centinela en circunstancias especiales.....	577

Capítulo 45. Cirugía oncoplástica conservadora. Principios básicos, indicaciones y limitaciones

Introducción	584
Fundamentos de la cirugía oncoplástica conservadora	585
Indicaciones de la cirugía oncoplástica conservadora.....	588
Limitaciones para la cirugía oncoplástica conservadora.....	594
Errores que se deben evitar en la indicación de cirugía oncoplástica.....	596

Capítulo 46. Técnicas de cirugía oncoplástica conservadora. Diseño de patrones. Indicaciones y técnicas quirúrgicas

Introducción	602
Anatomía de la mama. Aspectos prácticos.....	602
Indicaciones de técnicas de oncoplastia por segmentos.....	603
Técnicas quirúrgicas. Remodelación y patrones de oncoplastia	604

Capítulo 47. Reconstrucción mamaria posmastectomía: inmediata y diferida

Introducción	618
Toma de decisión de reconstrucción mamaria	618
Objetivo de la reconstrucción mamaria.....	619
Momento para realizar la reconstrucción mamaria	619
Técnicas reconstructivas mamarias posmastectomía	620
¿Qué técnica de reconstrucción utilizar?.....	625
Reconstrucción del complejo areola-pezones.....	626
Simetría de la segunda mama. Tratamiento de la mama contralateral..	627
Seguimiento de la reconstrucción mamaria.....	627
Valoración psicológica de las pacientes con reconstrucción posmastectomía	628

Capítulo 48. Complicaciones en cirugía mamaria

Concepto.....	630
Complicaciones generales	630
Complicaciones vasculares y linfáticas	637
Complicaciones sistémicas.....	640
Complicaciones específicas de las técnicas.....	640

Capítulo 49. Tratamiento del linfedema

Introducción	648
Fisiopatología	648
Grados del linfedema.....	649
Factores de riesgo.....	649
Prevención.....	649
Diagnóstico.....	650
Tratamiento.....	651

Sección I
Generalidades

Anatomía quirúrgica de la mama

Y. A. Martínez Mateo, R. Robles Fraguas, M.^a I. Manzano Martín

Embriología y desarrollo

Anatomía

Vascularización

Inervación

Drenaje linfático

Pared torácica y músculos

Hueco axilar

EMBRIOLOGÍA Y DESARROLLO

El desarrollo de la glándula mamaria se inicia hacia la 4.^a semana de desarrollo, en la que aparecen las líneas mamarias o lácteas (*milk lines*) constituidas por engrosamientos ectodérmicos bilaterales distribuidos de forma craneo-caudal desde la axila hasta la región inguinal por delante de los somitos.

En la 6.^a semana se desarrollan las placodas, que no son más que engrosamientos formados por varias capas de células ectodérmicas que se desarrollan en la línea mamaria. Se forman unos 5-7 pares de placodas. En el ser humano solo se desarrollarán un par de estas placodas, las localizadas a nivel torácico, el resto involucionarán. En los mamíferos el número de pares de mamas es variable y está en relación con el número de crías.

En la 7.^a semana se desarrollan gemaciones o yemas primarias en las placodas formándose el botón primario. Este botón en el hombre queda atrófico.

En el 4.^o mes de desarrollo embrionario aparecen las yemas secundarias que en el 6.^o mes de vida irán diferenciándose y conformando la glándula mamaria con sus ductos y células, apareciendo los esbozos de los conductos galactóforos y del pezón. Este proceso se estabiliza en el 8.^o mes de desarrollo y se mantiene hasta la pubertad.

En la pubertad el desarrollo se completará regulado por hormonas y durante el embarazo y la lactancia alcanzará su máximo desarrollo. A partir de los 40 años y, más acentuado por los cambios hormonales de la menopausia, comienzan los procesos involutivos en la mama con sustitución del tejido glandular por tejido graso y conjuntivo. Todos estos ciclos de evolución e involución mamaria durante los ciclos menstruales, embarazo, lactancia y menopausia exponen a las células mamarias a modificaciones y riesgo de degeneración maligna.

ANATOMÍA

Las glándulas mamarias son dos formaciones anatómicas de origen ectodérmico en situación subcutánea en la pared anterior del tórax sobre el músculo pectoral mayor, a ambos lados de la línea media, desde la segunda hasta la sexta costilla y delimitadas medialmente por el borde lateral del esternón y lateralmente por la línea axilar anterior. Presentan una prolongación hacia la axila que se conoce como “cola

de Spencer” y que hace que el cuadrante superoexterno de la mama tenga mayor cantidad de tejido glandular. Esta distribución de tejido glandular de la mama es relevante a la hora de la cirugía para evitar deformidades, como se verá más adelante.

Por debajo de la piel se encuentra la fascia superficial de la pared torácica anterior, que se continúa con la fascia abdominal superficial de Camper, y por debajo de ella, el tejido adiposo subcutáneo y la glándula mamaria. La cara anterior de la glándula mamaria es convexa e irregular, en ella se observan numerosas depresiones separadas por unas crestas fibroglandulares, conocidas como “crestas de Duret”, que se

Presentan una prolongación hacia la axila que se conoce como “cola de Spencer” y que hace que el cuadrante superoexterno de la mama tenga mayor cantidad de tejido glandular.

insertan en unas bandas de tejido conectivo denso proveniente de la cara profunda de la dermis, conocidos como “ligamentos suspensorios de Cooper”, y mediante los cuales la mama está fija en su cara anterior. Estos ligamentos dividen el tejido graso preglandular en pequeños pelotones conocidos como “celdas adiposas de Duret”. El conocimiento de esto es importante, ya que ante cualquier proceso que suponga un acortamiento de estos ligamentos se objetivará una depresión o umbilicación del tejido cutáneo. La cara posterior es ligeramente cóncava y se fija a la pared torácica por la bolsa de Chassaignac, que constituye un plano de deslizamiento y disección retroglandular (Figura 1.1).

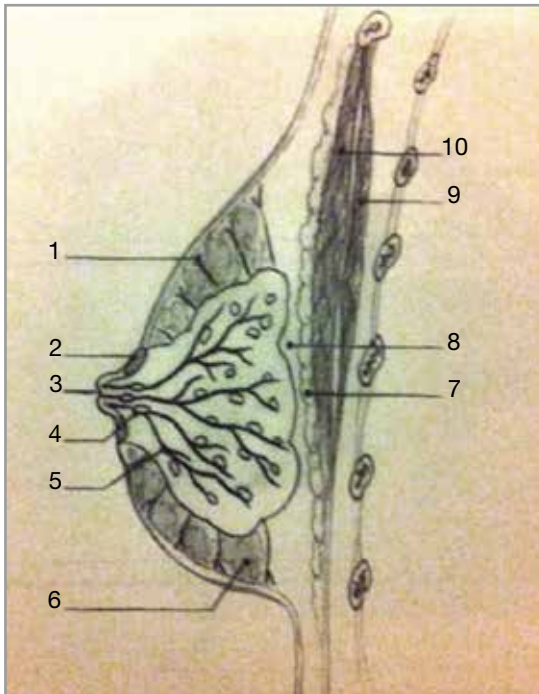


Figura 1.1. Corte anatómico transversal de la mama (tomado de EMC). 1. Cresta de Duret. 2. Músculo areolar. 3. Pezón. 4. Seno galactóforo. 5. Conductos galactóforos. 6. Celdas adiposas de Duret. 7. Bolsa serosa de Chassaignac. 8. Tejido adiposo posterior. 9. Pectoral menor. 10. Pectoral mayor.

Cada lóbulo mamario posee un sistema de conductos que se van agrupando hacia la periferia hasta conformar el *conducto excretor galactofórico*, que antes de desembocar en el pezón presenta una dilatación llamada *seno o ampolla galactofórica*. El número de conductos que se abren al pezón es de 10 a 20.

En la piel de la cara anterior de la mama, encontramos un área hiperpigmentada, circunferencial de entre 3 y 6 cm de diámetro conocida como “areola mamaria”. En esta areola, en su periferia, se encuentran varias prominencias de pequeño tamaño conocidas como “tubérculos de Morgagni”, que no son más que el orificio de excreción de glándulas sebáceas y glándulas accesorias de Morgagni. En la parte central de la areola existe una formación sobreelevada que es el *pezón*, el cual contiene fibras de músculo liso paralelas a los conductos galactóforos y dos anillos musculares circulares, cuya contracción permite la erección del pezón y la lactancia. La piel del pezón y la areola no poseen glándulas sudoríparas, el resto de piel de la mama sí las posee.

Vascularización

La vascularización arterial de la mama se realiza de forma radial, desde la periferia al pezón, por varias ramas arteriales que irrigarán diferentes sectores mamarios (Figura 1.2):

- Procedentes de la arteria subclavia: ramas procedentes de la *arteria mamaria interna o torácica interna* (aporta el 60 % de la circulación total mamaria), que atraviesan el 3.º a 5.º espacio intercostal. Irrigan la porción medial de la mama (CSI y CII). Se anastomosan con la arteria torácica lateral y conforman el plexo arterial preglándular.
- Procedentes de la arteria axilar: *ramas de la arteria torácica superior* (irriga CSI), *rama pectoral de la arteria acromiotorácica* (irriga al margen superior de la glándula, CSI y CSE), *ramas de la arteria escapular inferior* (irriga CIE), *ramas de la mamaria externa o torácica lateral*. Las ramas procedentes de la arteria torácica lateral suponen un 30 % del aporte total e irrigan fundamentalmente al CSE. Presentan anastomosis con las perforantes de la mamaria interna, y en menor medida con las ramas de las intercostales. El resto de ramas mencionadas son fuentes menores de aporte arterial.
- Procedentes de la aorta torácica: ramas anteriores y laterales de las arterias intercostales 3.ª a 6.ª. Aportarán riego fundamentalmente al CIE. Su irrigación supone un 10 % del aporte total.

Estas ramas arteriales se anastomosan unas a otras, conformando tres plexos: *plexo subdérmico* (que irrigará dermis y epidermis hasta el CAP, dando ramos que siguen los ligamentos de Cooper para anastomosarse con el plexo preglándular), *plexo preglándular* (irrigará la glándula y a través de ramas de la torácica lateral será el principal responsable de la irrigación del CAP) y *plexo retroglándular* (irriga principalmente los cuadrantes inferiores y se encuentra formado por ramas de las intercostales).

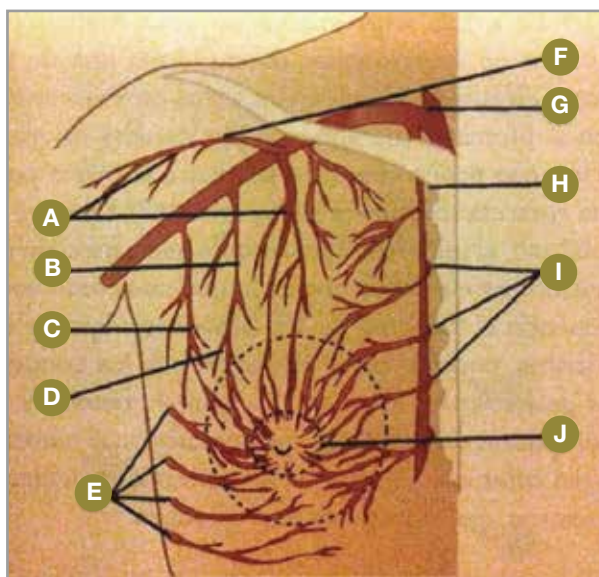


Figura 1.2. Vascularización de la mama (tomado de Hernández Muñoz GA. Lesiones benignas de la mama). A. Rama pectoral de la arteria toracoacromial. B. Arteria torácica externa. C. Arteria toracodorsal. D. Ramas mamarias de la arteria torácica externa. E. Arterias intercostales. F. Rama deltoidea de la arteria toracoacromial. G. Arteria subclavia. H. Arteria intermamaria. I. Ramas perforantes anteriores de la arteria intermamaria. J. Plexo arterial perimamario.

El drenaje venoso es satélite de las arterias. Se inicia en la red capilar de los plexos mencionados, formando *plexos venosos (superficial y profundo)*. El plexo superficial se encuentra centrado en el pezón, forma a nivel del complejo areola-pezón una red circunferencial llamado “círculo venoso de Haller” y drena desde la periferia a las venas mamaria interna, axilar y yugular interna. El plexo venoso profundo drena a la vena mamaria interna, vena torácica lateral y venas intercostales. Estas venas intercostales van a comunicar mediante ramos posteriores intercostales avalvulares con el plexo venoso para-vertebral o plexo venoso vertebral de Batson, relacionado con la aparición de metástasis hematógenas vertebrales en el carcinoma de mama.

Estas ramas arteriales se anastomosan unas a otras, conformando tres plexos: plexo subdérmico, plexo preglandular y plexo retroglandular.

Inervación

La inervación de la mama pertenece a nervios simpáticos que acompañan a las arterias en su recorrido y que proceden de ramas perforantes del segundo al sexto nervio intercostal, de la rama supraclavicular del plexo cervical y de las ramas torácicas del plexo braquial. Todos estos ramos inervan la piel, el músculo areolar, músculo mamilar, lóbulos glandulares y vasos sanguíneos.

Especial mención merece la rama lateral del segundo intercostal, ya que se trata de un nervio largo que discurre por el hueco axilar, el *nervio intercostobraquial*, y que puede ser lesionado en la disección quirúrgica de la axila, lo que supondría una hipoestesia o anestesia de la piel del fondo de la axila y de la cara superoexterna de la extremidad superior.

El nervio intercostobraquial puede ser lesionado en la disección quirúrgica de la axila.

Drenaje linfático

El drenaje linfático del organismo está sujeto a una gran cantidad de variaciones interindividuales, pero siguiendo unos patrones generales que suelen encontrarse (Figura 1.3). La glándula mamaria es una zona rica en tejido linfático y presenta varias estaciones ganglionares, cuya importancia radica en la afectación o no de sus estructuras ante la presencia de neoplasias malignas, ya que se trata de un factor pronóstico determinante que condiciona la actitud terapéutica que se ha de seguir.

El origen de los vasos linfáticos mamaros se encuentra en el tejido conjuntivo interlobulillar y en las paredes de los conductos galactóforos. Los vasos eferentes que parten de este origen drenan en el plexo cutáneo subareolar una fina red de conductillos que rodean ampliamente al pezón. Existe una vía de drenaje alternativa a esta que drena desde el origen a diminutos vasos linfáticos situados en la aponeurosis profunda subyacente. Esta vía no participa en el drenaje linfático normal ni en la difusión precoz del carcinoma mamario, y es fundamental en caso de que exista obstrucción de las vías habituales de drenaje linfático.



Figura 1.3. *Drenaje linfático mamario.*

Desde las vías eferentes glandulares procedentes del ya nombrado plexo cutáneo subareolar, se dirige la linfa rodeando el borde axilar anterior, en dirección a la aponeurosis axilar, a los ganglios linfáticos pectorales y algunos vasos comunican directamente con estaciones ganglionares subescapulares. Existe gran variabilidad en el trazado linfático, pero se distinguen fundamentalmente tres áreas ganglionares, que no tienen que ver con los niveles de Berg (véase más adelante), sino que se trata de una división anatómica.

Región superior de la glándula

El drenaje se dirige a los ganglios axilares apicales y se realiza desde aquí, estación o no, en grupos ganglionares, que suelen ser pequeños e inconstantes, infraclaviculares o interpectores. Los ganglios axilares reciben más del 75 % de la linfa de la mama, el resto está a cargo de ganglios paraesternales de la parte media y más lateral de la glándula, que acompañan a las ramas perforantes de la arteria mamaria interna (véase más abajo).

Ganglios mamarios internos (paraesternales)

Existen 4 a 5 ganglios en cada lado del esternón, siguiendo el recorrido de arterias de los espacios intercostales a lo largo de cada arteria mamaria interna. Recogen linfa de vasos aferentes de la glándula mamaria, pero también de estructuras profundas de la pared abdominal anterior, de la región supraumbilical, de la cara superior del hígado (estación ganglionar situada por detrás de la apófisis xifoides) y de las estructuras más profundas de la pared torácica anterior.

Por vía aferente los ganglios mamarios internos drenan en los grupos ganglionares traqueobronquiales y braquiocefálicos, que se unen en el llamado tronco broncomediastínico, que a su vez desemboca en la unión yugulosubclavia de forma directa (lo más frecuente), en grandes venas situadas cerca de esta unión, en el tronco subclavio derecho e izquierdo o directamente en el conducto torácico.

Ganglios intercostales

Gran variabilidad en número y tamaño, también recogen linfa de la cara posterolateral del tórax, además de la glándula mamaria correspondiente. Los correspondientes a los espacios intercostales del 4.º al 7.º inferiores confluyen en un tronco, que vehicula la linfa a un confluente abdominal o bien al conducto torácico.

Pared torácica y músculos

La pared torácica está constituida por componentes óseos, cartilagosos y musculares. Encontramos que la caja torácica está constituida por doce pares de costillas cuya articulación posterior se realiza con las doce vertebrae torácicas y en su parte anterior las diez primeras costillas con los cartílagos costales se articulan con las caras laterales del esternón. En los espacios intercostales encontramos tres músculos –intercostal anterior, medio y posterior– y en la cara inferior de las costillas, el paquete vasculonervioso intercostal.

Recubriendo la parrilla costal se encuentra una serie de músculos relevantes para la cirugía de la mama que se exponen a continuación:

- *Pectoral menor*: se extiende desde la cara anterior de la 3.^a, 4.^a y 5.^a costillas hasta la apófisis coracoides. Se encuentra recubierto por su fascia, que cranealmente se extiende hasta la clavícula y caudalmente a la cara profunda de la piel axilar. Está inervado por el nervio del pectoral menor.
- *Pectoral mayor*: se extiende desde la clavícula, esternón, seis primeros cartílagos costales y aponeurosis del recto anterior del abdomen hasta el borde externo de la corredera bicipital del húmero. Inervado por el nervio torácico anterior o pectoral. Este músculo está recubierto por la fascia profunda, que en la mastectomía debe ser extirpada, y sobre esta se sitúa la glándula mamaria. Entre las fibras de origen clavicular y esternocostal existe un hiato o *surco interpectoral* que en la mastectomía radical permite al cirujano preservar las fibras más craneales de este músculo.
- *Serrato mayor*: se extiende desde la cara anterior de las diez primeras costillas, simulando unos dientes de sierra, hasta la porción medial de la cara anterior de la escápula. El *nervio torácico largo o respiratorio de Bell* penetra caudalmente por las fibras musculares tras atravesar el hueco axilar. Se ha de tener cuidado con este nervio durante la linfadenectomía, ya que su lesión provocaría la parálisis total o parcial de este músculo y la aparición de una *scapula alata*. El serrato mayor debe conservarse íntegro y sin daño, pues participa en la reconstrucción mamaria.

- *Dorsal ancho*: músculo amplio que se extiende desde las vértebras dorsales, sacro y cresta iliaca hasta el fondo de la corredera bicipital del húmero. Este músculo se encuentra inervado por el *toracodorsal*, nervio que atraviesa el hueco axilar y discurre por detrás de la vena axilar. Es importante no seccionar el nervio, ya que supondría la incapacidad de la acción de trepar e impediría la vascularización de este músculo, que constituye una alternativa quirúrgica en la reconstrucción mamaria.
- *Subescapular*: se origina en la fosa subescapular y se inserta en el troquín humeral, caudal a la vena axilar. Es importante preservar las ramas nerviosas del subescapular, que terminan en la cara superoanterior, para mantener la función rotatoria del brazo.

Hueco axilar

La anatomía quirúrgica de la axila es la de una pirámide truncada cuadrangular entre el brazo y la pared torácica, con importante contenido vasculonervioso que conecta el cuello y el brazo. Los límites son:

- *Vértice*: ligamento suspensorio de la axila de Gerdy o fascia clavipectoral de Richet.
- *Pared anterior*: músculos pectoral mayor, pectoral menor y músculo subclavio y sus respectivas fascias.
- *Pared posterior*: músculo subescapular, músculo redondo mayor y músculo dorsal ancho.
- *Pared medial*: músculo serrato, las cuatro o cinco primeras costillas y sus respectivos músculos intercostales.
- *Pared lateral*: corresponde a la corredera bicipital donde se insertan los músculos de la pared anterior y posterior del tórax.

La axila contiene en su interior (Figura 1.4) el paquete vasculonervioso destinado a la extremidad superior con sus ramas, las ramas cutáneas externas de algunos nervios intercostales, el nervio torácico largo, el nervio toracodorsal, el nervio intercostobraquial, los nervios torácicos anteriores o pectorales, medial y lateral, una parte de la vena cefálica y los ganglios linfáticos axilares.

Es importante conocer la *arteria axilar* y sus ramas. En función de su relación con el pectoral menor se divide en tres porciones. En la primera porción da la *rama torácica superior*. En la segunda: la *rama acromitorácica* y la *torácica lateral o mamaria externa*. Y en la tercera: la *rama subescapular*; la *circunfleja humeral anterior* y la *circunfleja humeral posterior*. La *vena axilar* y sus ramas discurren paralelas a las arterias antes descritas. La *vena cefálica* alcanza la vena axilar tras perforar la fascia clavipectoral.

En su recorrido por la axila, la arteria se asocia con los cordones medial, lateral y posterior del plexo braquial. Del cordón lateral se originan dos nervios musculocutáneos y el *nervio pectoral lateral*, que inerva al pectoral mayor. Del cordón medial, ramos cutáneos, dos ramas terminales y el *nervio pectoral medial*, que inerva al pectoral mayor y se anastomosa con el nervio pectoral lateral. Del cordón posterior, los nervios subescapulares superior e inferior, el *nervio toracodorsal* y dos ramos terminales. Ramos adicionales del plexo braquial son el

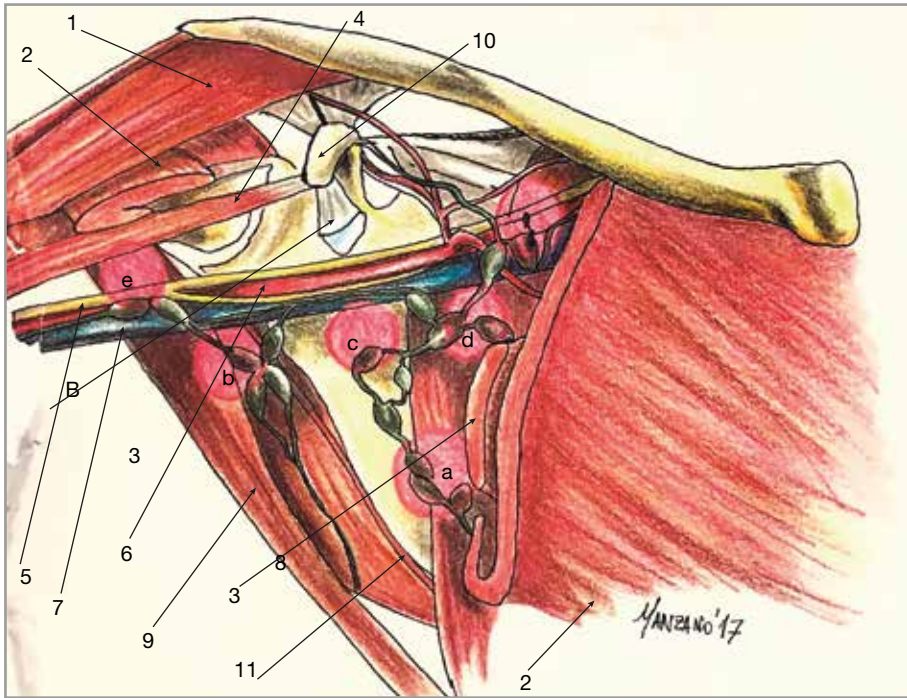


Figura 1.4. Contenido de la fosa axilar (vista anterior diseccionada). 1. Músculo deltoides. 2. Músculo pectoral mayor. 3. Músculo pectoral menor. 4. Músculo bíceps braquial. 5. Nervio mediano. 6. Arteria axilar. 7. Vena axilar. 8. Músculo bíceps braquial. 9. Músculo dorsal ancho. 10. Apófisis coracoides de la escápula. 11. Arteria toracodorsal. Regiones ganglionares: a. Ganglios linfáticos paramamarios; b. Ganglios subescapulares; c. Ganglios centrales; d. Ganglios interescapulares; e. Ganglios laterales; f. Ganglios apicales.

nervio torácico largo o respiratorio de Bell y el *intercostobraquial*. Como ya se ha mencionado anteriormente, durante la disección axilar se ha de tener mucho cuidado para no lesionar ninguno de estos nervios.

En el hueco axilar se encuentra también una red de ganglios linfáticos (Figura 1.5) que se clasifican en 5 grupos:

- *Inferior de la vena axilar o humeral.* Compuesto por cuatro o seis ganglios que reciben el drenaje linfático de la extremidad superior y drenan al grupo escapular o central
- *De la mamaria externa.* Cuatro o cinco ganglios que reciben la mayoría del drenaje linfático de la mama y que en su mayor parte drena al grupo central; si bien, pueden drenar directamente en el grupo subclavicular.
- *Escapular.* Seis o siete ganglios que reciben el drenaje linfático de la parte posterior del tronco y cuello y que drenan al grupo subclavicular.
- *Central.* Tres o cuatro ganglios que reciben parte del drenaje linfático de la glándula mamaria directamente. Además, reciben el drenaje linfático de los grupos anteriores. Drena a los ganglios infraclaviculares. Dada su localización superficial entre la piel y la fascia axilar, si existe aumento del tamaño de estos ganglios, puede ser detectada por palpación axilar en la exploración.

- *Subclavicular o apical*. Seis o doce ganglios, situados por encima del borde medial del pectoral menor, que reciben el drenaje linfático de todos los demás grupos axilares. Este grupo drena a través del tronco subclavio a la vena yugular, vena subclavia o a la unión de ambas.

Se debe mencionar también el *grupo interpectoral o ganglios de Rotter*. Se trata de uno a cuatro ganglios localizados entre ambos pectorales que también reciben drenaje linfático de la glándula mamaria y drenan al grupo central y subclavicular.

Si bien en época de Halsted se decía que había que extirpar los tres niveles, en el momento actual se ha demostrado que es suficiente con la extirpación de los dos primeros.

Niveles de Berg

Berg hizo una clasificación de interés quirúrgico de los grupos de ganglios linfáticos axilares en relación con su situación respecto al pectoral menor, diferenciando los denominados niveles de Berg (Figura 1.5). Estos niveles han de tenerse en cuenta a la hora de practicar una linfadenectomía axilar. Si bien en época de Halsted se decía que había que extirpar los tres niveles, en el momento actual se ha demostrado que es suficiente con la extirpación de los dos primeros. Son los siguientes:

- *Nivel I*: ganglios localizados laterales e inferiores al pectoral menor, es decir, por fuera del borde externo del músculo pectoral menor.
- *Nivel II*: ganglios localizados por detrás del pectoral menor.
- *Nivel III*: ganglios localizados a nivel medial y superior, desde el borde interno del músculo pectoral menor hasta la aponeurosis costoclavicular.

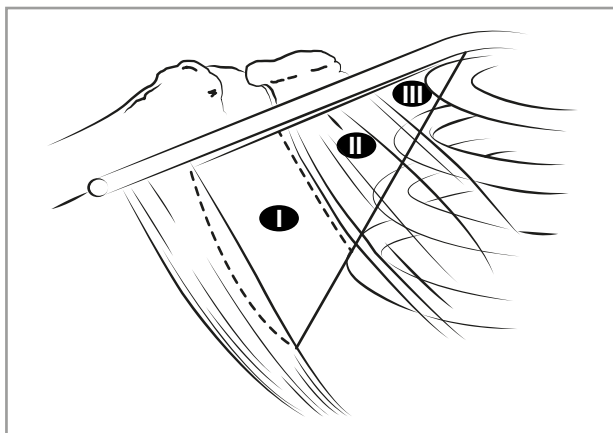


Figura 1.5. *Niveles de Berg.*

BIBLIOGRAFÍA

Kwong A, Sabel MS. Mastectomy: Indications, types and concurrent axillary lymph node management [en línea]. UpToDate; 2015 [acceso 14 de Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

- Latarjet M, Ruizliard A. Anatomía humana. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 1664-71.
- De Lima Camejo J, Gómez Rodríguez A, de Lima Eljuri M, Gómez de Lima V. Anatomía quirúrgica de la glándula mamaria. En: Hernández Muñoz GA, Gómez Rodríguez A, Paredes Hany RA. Lesiones benignas de la mama. Lesiones benignas de la mama. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica panamericana; 2012: p. 21-34.
- Orosio Morales S. Aspectos anatómicos funcionales de la mama. En: Hernández Muñoz GA, Gómez Rodríguez A, Paredes Hany RA. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica panamericana; 2012. p. 11-20.
- Ruso J, Collins KA. Breast development and morphology [en línea]. UpToDate; [acceso 15 de Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Suzanne F, Emering C, Fernández M, Gallot D. Chirurgie des lésions bénignes du sein. Encycl Méd Chir. Techniques chirurgicales-Gynécologie. París: Editions Scientifiques el Medicales Elsevier SAS; 1999. p. 41-950.
- Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kronn BB. Anatomy and Physiology of Lymphatic Drainage of the breast from the perspective of sentinel Node Biopsy. American College of Surgeons. 2001;192(3):399-409.
- Vinagre Martínez LM. Anatomía quirúrgica de la mama. En: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. Cirugía de la mama. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Arán Ediciones; 2006. p. 27-37.

Fisiología y desarrollo de la glándula mamaria

S. Sánchez-Molero Pérez, E. Olivo Valverde, A. Alonso Amigo,
J. Petrement Briones

Introducción

Periodo fetal embrionario e infancia:

mamogénesis

Fisiopatología en la mamogénesis

Pubertad: telarquia

Ciclo menstrual

Embarazo

Lactancia: lactogénesis

Menopausia

Vías de señalización en el desarrollo mamario

Células madre stem cell mamarias

INTRODUCCIÓN

La mama es una glándula exocrina especializada para la producción y secreción láctea necesaria para alimentar a la progenie en el posparto. Así, aunque su desarrollo se inicia durante la embriogénesis, la mayor parte ocurre durante la edad reproductiva de la mujer, adaptando su morfología inicial en respuesta a la influencia hormonal y los cambios cíclicos que comienzan en la pubertad y continúan durante el embarazo y la lactancia, hasta el momento de la involución.

Está formada por una parte epitelial, derivada del ectodermo, compuesta de ductos y unidades secretoras lobuloalveolares y una parte mesenquimal que forma la almohadilla grasa y contiene vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y fibroblastos.

Está formada por una parte epitelial, derivada del ectodermo, compuesta de ductos y unidades secretoras lobuloalveolares y una parte mesenquimal que forma la almohadilla grasa y contiene vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y fibroblastos. Dentro del primordio mamario, las células epiteliales proliferan y rellenan el mesénquima subyacente para formar el árbol ductal-alveolar, que durante la edad reproductiva se ramificará preparando los acinos para la producción y secreción láctea tras su diferenciación terminal en el embarazo, cuando la mama alcanza su desarrollo completo (Figura 2.1).

Una vez completada la lactancia, el tejido mamario es *remodelado* a su estado basal para futuros embarazos. La llegada del climaterio pone fin a la edad reproductiva y determina la involución de la glándula. Durante estos periodos la mama se somete a continuos ciclos *controlados* de crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis de sus células. En cada ciclo menstrual, las células epiteliales duplican su número, alcanzando una expansión de hasta 10 veces durante su diferenciación y compromiso hacia el tipo alveolar secretor durante el embarazo, para regresar a su población basal al terminar la lactancia, en este momento se eliminan las células alveolares productoras de leche,

Esta plasticidad o capacidad de modificar su morfología durante las etapas del desarrollo es el resultado de complejas interacciones locales entre el epitelio y el mesénquima.

en uno de los ejemplos más evidentes de muerte celular programada regulada fisiológicamente. Esta plasticidad o capacidad de modificar su morfología durante las etapas del desarrollo es el resultado de complejas, y hasta ahora no bien conocidas, interacciones locales entre el epitelio y el mesénquima, sometidas a regulación hormonal sistémica a través de distintos receptores, factores de crecimiento local y un gran número de vías de señalización intracelular con múltiples conexiones entre ellas.

El desarrollo de la glándula puede verse afectado por factores genéticos, ocurre en varios estadios y está regulado por influencias hormonales. Entender la fisiología normal de estos procesos ha permitido avanzar en la comprensión del desarrollo de anomalías y conocer las posibles dianas terapéuticas sobre las que se puede actuar.

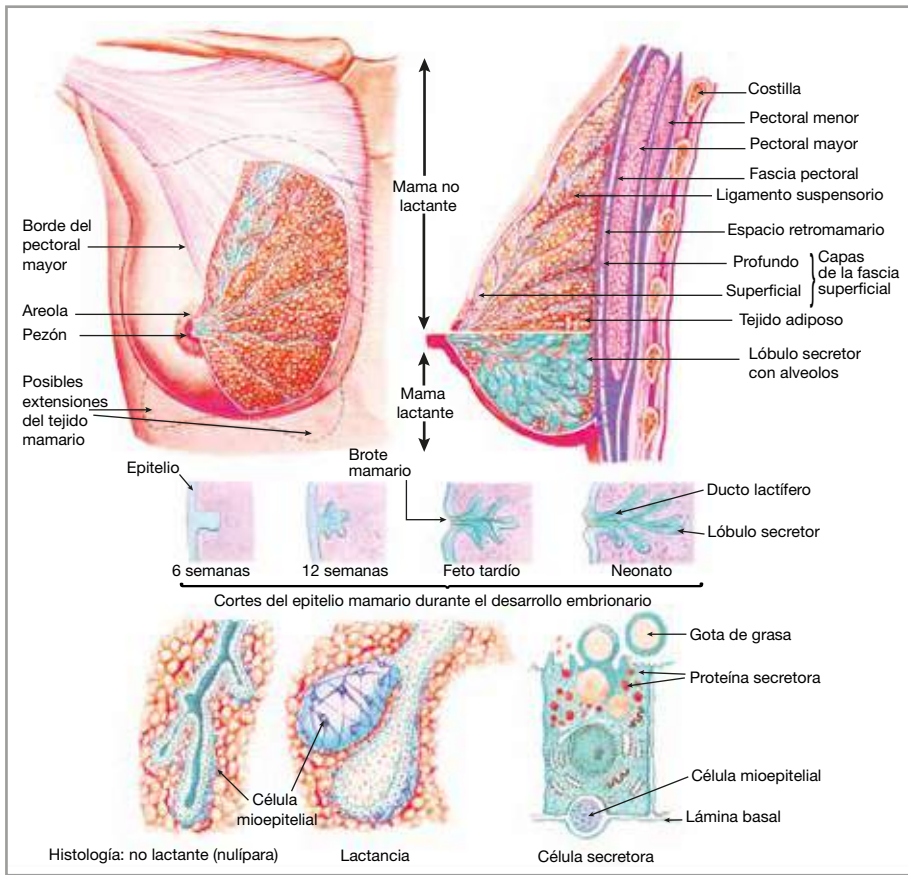


Figura 2.1. Esquema anatómico e histológico del desarrollo funcional de la glándula mamaria.

PERIODO FETAL, EMBRIONARIO E INFANCIA: MAMOGÉNESIS

La mamogénesis comienza entre la 4.^a y la 6.^a semanas del embarazo. Las líneas mamarias, engrosamientos bilaterales ectodérmicos, formadas por una capa de 2 a 4 células, se desarrollan a cada lado de la línea ventral del embrión, extendiéndose desde la axila a la ingle. Entre la 6.^a y 7.^a semanas las líneas mamarias involucionan, como respuesta a un estímulo inductor del mesénquima y permanecen únicamente las crestas mamarias de la región torácica, con una capa de 4 a 6 células donde se situarán las glándula definitivas, dando lugar en este momento a los brotes mamarios primarios, que son una invaginación de la epidermis en el mesénquima subyacente. Cada brote mamario primario dará lugar a varios brotes secundarios, que bajo la estimulación de las hormonas sexuales placentarias originarán los conductos galactóforos y sus ramas. Este proceso continúa hasta poco antes del nacimiento (Figura 2.2).

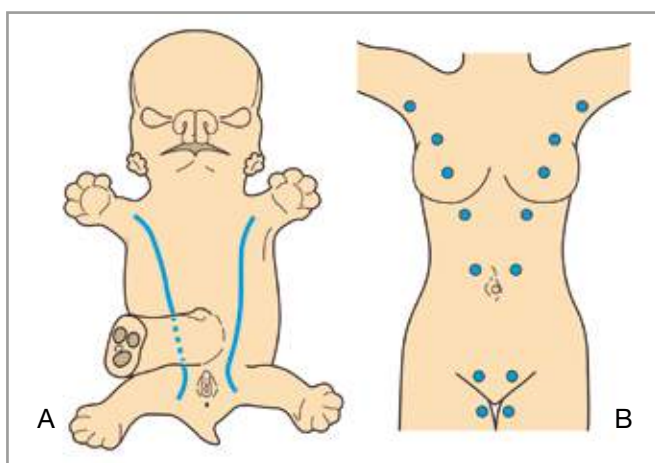


Figura 2.2. Desarrollo de las líneas mamarias.

En un recién nacido a término, la mama está compuesta por lóbulos dispuestos de manera radial que drenan a través de los ductos lactíferos al interior de una ampolla que vacía en el pezón, que en este momento consiste en una depresión en el centro de una areola engrosada que contiene glándulas de Montgomery (glándulas sebáceas que mantienen el pezón y la areola lubricados y cuya parte visible son los tubérculos de Montgomery). Existen entre 6 y 8 conductos permeables que vacían en el pezón y hasta 25 conductos adicionales que vacían en la superficie areolar. Estos conductos terminan en un fondo de saco y están formados por una capa de epitelio rodeada de otra capa de células mioepiteliales. Estas estructuras reciben el nombre de “ductulos” y son las unidades precursoras de las unidades lobuloalveolares que serán las productoras de leche. Esta glándula mamaria rudimentaria es igual en ambos sexos. Poco después del nacimiento, el pezón se evierte por la proliferación del mesodermo que lo rodea, y la areola se hiperpigmenta levemente. El desarrollo de tejido eréctil en el complejo areola-pezón (CAP) permite que el pezón protruya más aún bajo estimulación. El plexo linfático subareolar, al igual que los ductos, deriva del ectodermo.

El plexo linfático subareolar, al igual que los ductos, deriva del ectodermo.

En la infancia, no hay diferencias en el desarrollo entre sexos. Hasta los 2 años de edad puede haber una gran disparidad en cuanto a diferenciación de estructuras epiteliales. En esta etapa, durante el desarrollo normal, la mayoría de las estructuras mamarias involucionan, produciéndose cambios quísticos y apocrinos muy parecidos a los que aparecen en mujeres posmenopáusicas, permaneciendo únicamente unos pocos ductos entre el estroma cuando desaparece la influencia hormonal materna.

Fisiopatología en la mamogénesis

Las etapas iniciales del desarrollo fetal son relativamente independientes de la influencia hormonal. Sin embargo, los esteroides maternos durante la última etapa

del desarrollo intrauterino estimulan la secreción de prolactina en el recién nacido, lo que puede provocar secreción de leche, conocida como “leche de brujas”, que aparece a partir de 2-3 días tras el nacimiento y puede persistir hasta 2-3 semanas cuando disminuye la influencia hormonal materna. Si no puede secretarse, por razones mecánicas, puede dar lugar a infecciones estafilocócicas, o quedar retenido en el epitelio, formando un lactocele, que se resuelve con el tiempo. En un 10 % de los recién nacidos, especialmente en los postérmino, puede observarse un aumento de volumen de la glándula mamaria, mal llamado “mastitis neonatal”, ya que carece de componente inflamatorio.

La ausencia de mamas o amastia es rara y resulta de una interrupción en el desarrollo de la cresta mamaria en la 6.^a semana de vida uterina. La hipoplasia mamaria puede ser resultado también de traumatismos, infección o radioterapia prepuberal.

En cualquier caso, las alteraciones congénitas de la mama, como el síndrome de Poland, amastia, politelia, pezón plano etc. serán tratadas ampliamente en otro capítulo de esta guía y no son objeto de este.

PUBERTAD: TELARQUIA

El desarrollo mamario o telarquía, comienza entre los 10 y los 12 años, habitualmente 1 o 2 años antes de la menarquia. Está desencadenado por los estrógenos, principalmente el 17- β -estradiol, liberado por la maduración del ovario al ser estimulado por las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) secretadas por la hipófisis anterior como respuesta a la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (HGRH).

La presencia de testosterona y su unión a los receptores del estroma conlleva la involución de la mama masculina. En el síndrome de feminización testicular, a pesar de haber testosterona, no están presentes dichos receptores, lo que culmina en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos en estos varones. En un 7 % de los hombres puede aparecer hiperplasia o ginecomastia en la pubertad, generalmente transitoria y provocada por un aumento en la proporción estradiol/progesterona.

En la mujer, por una parte, aparecen los cambios histológicos sobre el epitelio y el mesénquima, no bien conocidos y por otra, los macroscópicos, bien conocidos y divididos por Tanner en 1962 en 5 etapas, en una clasificación que se sigue utilizando a día de hoy (Figura 2.3):

1. Estadio 1: preadolescente con elevación del pezón.
2. Estadio 2: brote mamario. La areola aumenta de tamaño. Los pezones y la areola protruyen en un ligero montículo.
3. Estadio 3: aumento de tamaño de pezón y areola sin clara delimitación.
4. Estadio 4: proyección de la areola y el pezón para formar una sobreelevación por encima de la superficie mamaria.
5. Estadio 5: madurez, proyección únicamente de la papila, por retroceso de la areola al contorno mamario.

En el mesénquima hay un incremento del tejido graso y fibroso que en la mujer adulta no lactante suponen un 80 % del estroma.

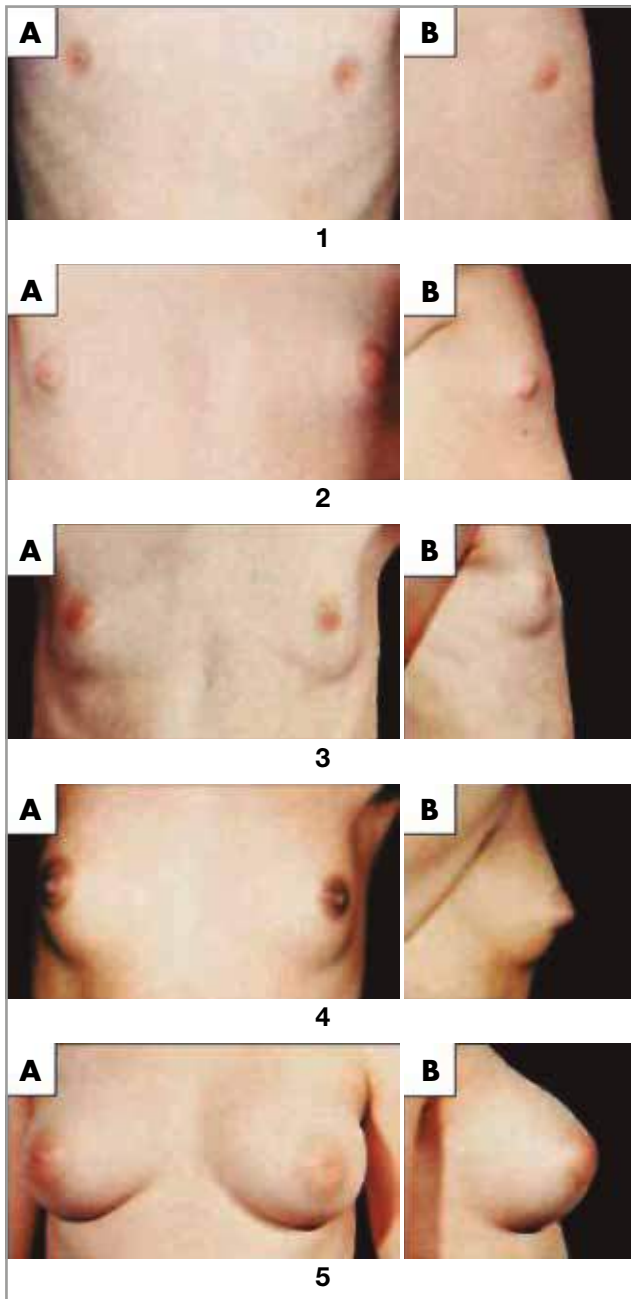


Figura 2.3. Etapas del desarrollo mamario.

El sistema ductal inmaduro prepúberal experimenta una progresión secuencial hacia la formación de un sistema maduro lobuloalveolar compuesto por lóbulos o unidades funcionales de la mama. En la *fase de crecimiento ductal*, los ductos aumentan de tamaño con un engrosamiento de su epitelio y del tejido conectivo circundante. La diferenciación de las células madre epiteliales en el árbol ductal origina estructuras tubulares que, en su parte distal, se ramifican formando racimos terminales que son

el lugar de mayor proliferación epitelial. Estos racimos son el punto de partida para el avance del pezón hacia la almohadilla grasa circundante o mesénquima (Figura 2.4). En la *fase lobuloalveolar*, estas estructuras terminales se dividen formando brotes alveolares. Los primeros años tras la menarquia, con la aparición de la ovulación, grupos de 8 a 11 de estos brotes alveolares vacían en un ducto terminal formando lo

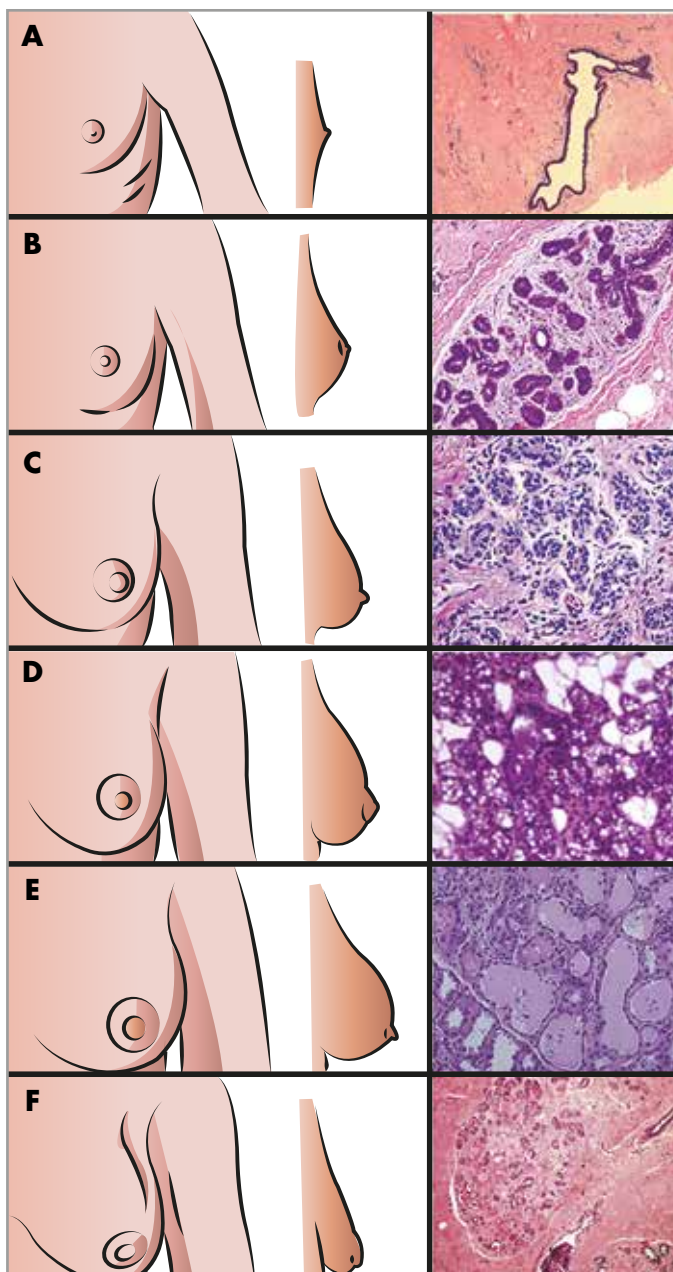


Figura 2.4.
 Correlación anatómico-histológica de los distintos estadios del desarrollo mamario. A. Mama prepuberal. B. Pubertad. C. Mama madura. D. Embarazo. E. Lactancia. F. Posmenopausia.

que se denomina “lóbulo virginal” o *lóbulo de tipo I* predominantes en la mujer en esta etapa del desarrollo. Bajo la influencia cíclica de las hormonas ováricas algunos de estos lóbulos se someten a mayor división y diferenciación, constituyendo los *lóbulos de tipo II*, con alveolos más pequeños, aproximadamente la mitad de tamaño, pero cuatro veces más numerosos que en los de tipo I por cada ducto. Estos lóbulos son los predominantes alrededor del comienzo de la tercera década de la vida femenina. La mayor concentración de estas estructuras se da en el cuadrante supero-externo de la mama.

El embarazo será el desencadenante para la maduración de estos lóbulos a *lóbulos de tipo III* que progresarán a su mayor grado de diferenciación o *lóbulos de tipo IV* durante la lactancia, para sufrir una involución tras ella.

Durante la edad fértil los cambios histológicos de la mama acompañan a las fases del ciclo menstrual en respuesta a los cambios hormonales que tienen lugar durante este.

CICLO MENSTRUAL

Durante la edad fértil los cambios histológicos de la mama acompañan a las fases del ciclo menstrual en respuesta a los cambios hormonales que tienen lugar durante el mismo. Vogel, en 1981, dividió estos cambios en cinco fases:

- *Folicular precoz*: días 3-7, alveolos compactos, con luz muy pequeña situados en un estroma muy denso y que parecen formados por un único tipo de células epiteliales.
- *Folicular*: del día 8 al 14. El epitelio se estratifica en tres tipos de células: luminal, mioepitelial y célula intermedia.
- *Lútea*: marcada por el inicio de la ovulación, alrededor del día 14, y dura del 15 al 20 aproximadamente. Consiste en un aumento global del tamaño de los lóbulos resultado del aumento de la luz y el tamaño de los alveolos que presentan productos de secreción, vacuolización de las células mioepiteliales con incremento de su contenido en glucógeno y disminución de la consistencia del estroma.
- *Secretora*: días 21 a 27 aproximadamente. En este momento existe el mayor tamaño de los lóbulos y número de alveolos. En esta fase hay síntesis activa de proteínas y secreción apocrina por parte de las células epiteliales lumbinales. El pico de actividad mitótica se da entre los días 22 y 24 tras el pico de progesterona, y el segundo pico de estrógenos.
- *Fase menstrual*: entre los días 28 y 2. Asociada con la caída de estrógenos y progesterona. Disminuye la secreción apocrina y los lóbulos reducen su tamaño, disminuyendo el número de alveolos sin regresar por completo a la línea basal del ciclo anterior. Esta proliferación positiva parece ocurrir hasta la menopausia, cuando la regresión es evidente (Figura 2.5).

EMBARAZO

Durante el embarazo se dan dos fases que preparan a la glándula para la lactancia. La primera, consiste en la proliferación de los ductos distales para crear más

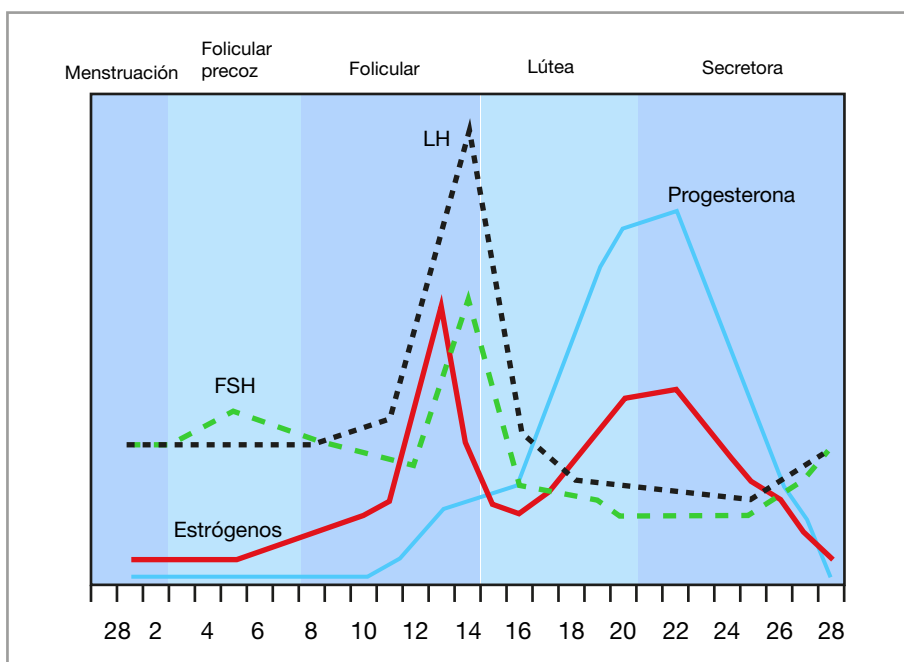


Figura 2.5. Cambios hormonales del ciclo menstrual.

lóbulos y más alveolos en cada lóbulo. El proceso es muy heterogéneo: puede haber lóbulos en reposo, mientras otros tienen intensa actividad proliferativa que llevará a la formación de lóbulos de tipo III y tipo IV. Los lóbulos de tipo III son los más abundantes al final del primer trimestre y tienen hasta 10 veces más alveolos que los del tipo I. Los lóbulos del tipo III son aún más abundantes si el primer embarazo se da antes de la tercera década de vida y son la estructura dominante en la mujer que ha dado a luz hasta la cuarta década de vida, momento en que empiezan a ser menos abundantes y a involucionar hacia el tipo I o II tras la menopausia.

Hacia la mitad del embarazo, la estructura lobuloalveolar está preparada y comienza la diferenciación de los lóbulos en unidades secretoras. Disminuye la proliferación y la formación de alveolos y estos se diferencian en acinos. Durante el último trimestre, las células epiteliales se rellenan de gotitas de grasa, los acinos se rellenan con calostro, una secreción rica en proteínas, y el tejido graso y conectivo son sustituidos por proliferación glandular. La mama aumenta de tamaño por distensión de los acinos y aumento de la vascularización.

Estrógenos, progesterona y prolactina desempeñan un importante papel en la preparación de la mama para la lactancia. Como en la pubertad, la progesterona que comienza a aumentar en la semana 8 y continúa haciéndolo hasta el puerperio tiene un papel fundamental en la diferenciación de la glándula. El lactógeno placentario (HPL) de la familia de la PRL, con menos actividad pero 30 veces más abundante en el momento del parto, podría contribuir también al desarrollo y la maduración de la mama gestacional.

La prolactina prepara la mama para la lactancia. Si bien estrógenos y progesterona son necesarios para la expresión del receptor de PRL, paradójicamente, la progesterona reduce la unión al receptor y antagoniza los efectos de la PRL sobre este. La progesterona puede suprimir de manera directa la producción de caseína de la leche, estimulando la producción de un factor inhibidor de la transcripción e inhibiendo la lactogénesis.

LACTANCIA: LACTOGÉNESIS

La capacidad de producir y secretar leche se denomina lactogénesis. Puede dividirse en dos partes: la primera se basa en la síntesis de elementos exclusivos de la leche con cambios en las células del epitelio alveolar y aumento en las estructuras que secretan proteínas (retículo endoplásmico, mitocondrias y aparato de Golgi). Se activan las vías de producción de grasa, proteínas complejas y lactosa, pero la secreción a la luz del alveolo en este momento (entre la 15-20 semana de gestación) es mínima. Los alveolos rellenos de calostro, leche inmadura y con aumento de vascularización contribuyen al aumento de volumen mamario al final de la gestación. El lóbulo de tipo IV, formado durante el embarazo, persiste en la lactancia.

La segunda fase de la lactogénesis consiste en el inicio de secreción de leche que comienza con el parto. El producto inicial se denomina calostro y combina elementos nutricionales con inmunidad pasiva hacia el feto. Tras esto, disminuye la cantidad de proteínas e inmunoglobulinas para acabar dando lugar a la leche madura compuesta de grasas y proteínas en una solución de lactosa. La grasa, lactosa y proteínas tienen secreción de tipo apocrina (con rotura del citoplasma). Lactosa y proteínas también se secretan de forma merocrina (por exocitosis). La secreción de leche madura comienza a las 30 o 40 horas tras el parto y supone un volumen de 1-2 ml/g de tejido mamario al día. La tasa de producción de leche es constante en los 6 primeros meses de lactancia. Durante la lactancia, el plexo linfático del estroma aumenta en proporción, las uniones interepiteliales se ensanchan y permiten una mejor absorción de partículas y líquidos, y mejorar el aclaramiento de la mama.

Existen dos fases en la involución de la mama tras la lactancia. La primera es reversible, y está asociada con la acumulación de leche.

La segunda fase se caracteriza por la remodelación tisular activa, incluyendo la destrucción de las membranas basales y la estructura alveolar y la pérdida irreversible de la función de la glándula mamaria.

Tras el destete, la mama involuciona y regresa a un estado parecido al de antes del embarazo: los lóbulos disminuyen de tamaño, con un descenso del número de alveolos por ducto. Los ductos, a diferencia de la involución posmenopáusica, no se ven afectados. Existen dos fases en la involución de mama tras la lactancia. La primera es reversible y está asociada con la acumulación de leche, y se desencadena o bien por distorsión física de las células lumbinales epiteliales o por acumulación de factores inductores de la apoptosis de la leche. La segunda fase se caracteriza por la remodelación tisular activa, incluyendo la destrucción de

las membranas basales y la estructura alveolar y la pérdida irreversible de la función de la glándula mamaria.

La prolactina (y los péptidos relacionados) es la principal hormona en la síntesis de proteínas y el mantenimiento de la lactancia. La producción de caseína, la proteína principal de la leche, no ocurre en ausencia de PRL. Esta hormona es secretada en cantidades progresivamente crecientes a lo largo del embarazo y alcanza su pico justo antes del parto. El factor inhibidor de prolactina, el factor lúteo o los esteroides placentarios, especialmente la progesterona, impiden a la prolactina cumplir su función. Los glucocorticoides, junto con la prolactina, actúan en la diferenciación del epitelio mamario y estimulan la síntesis y secreción de leche. Tanto los glucocorticoides como sus receptores están aumentados al final del embarazo y en la lactancia. La progesterona se une a los receptores de glucocorticoides y actúa como un antagonista de los mismos.

En el posparto, tras el descenso de la progesterona, la PRL junto con los corticoides inician la segunda fase de la lactogénesis. El estímulo neural provocado por la succión promueve la liberación de PRL de la hipófisis anterior, que se une a su receptor de membrana.

Se han descrito sustancias que estimulan la secreción de prolactina como los estrógenos, péptidos hipotalámicos, hormona liberadora de tirotropina (TRH), péptido intestinal vasoactivo y factores locales como el EGF o FGF. La TRH puede mejorar la secreción de leche en mujeres que amamantan de forma interrumpida aumentando los niveles de PRL, ya que estas mujeres tienen unos niveles menores que las que amamantan de forma continua. En la glándula mamaria se produce síntesis de PRL, lo que contribuye a los altos niveles de esta que se encuentran en la leche. La maduración del sistema hipotálamohipofisario del feto y el recién nacido es modulada tanto por la PRL de la leche como por la PRL del líquido amniótico secretada por la decidua uterina.

La oxitocina es responsable de la liberación de leche acumulada. El estímulo de la succión sobre el complejo areola-pezón asciende por las raíces aferentes T4, T5 y T6, desencadenando la liberación de oxitocina por la hipófisis posterior. El llanto de un bebé puede estimular la secreción de oxitocina, mientras que el dolor puede inhibirla. La oxitocina estimula la contracción de las células mioepiteliales que rodean el acino y los pequeños ductos, resultando en la expulsión de leche al interior de los senos lactíferos.

Lactógenos (hormonas que estimulan la producción de leche), hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL) y lactógeno placentario humano (HPL) son hormonas estructuralmente similares y podrían, en algunos casos, tener una función intercambiable. El déficit de uno de ellos no es suficiente para provocar una anomalía del desarrollo y función mamaria. Se ha visto que mujeres con enanismo de causa hipofisaria o mujeres con adenoma hipofisario intervenido o con bajos niveles de HPL tienen embarazos normales y son capaces de amamantar.

Los glucocorticoides y las hormonas lactogénicas humanas actúan como factores de supervivencia celular durante las fases de lactancia e involución. Un descenso en los niveles de estos permite la apoptosis y progresar a la segunda fase de la involución.

MENOPAUSIA

La menopausia sobreviene por la ausencia de folículos ováricos, que da como resultado una ausencia de síntesis de estradiol y progesterona ováricos y amenorrea.

A medida que la mujer se acerca a la menopausia hay un aumento en el número de lóbulos de tipo I y un descenso en el número de lóbulos de tipos II y III. Al final de la quinta década, todas las mujeres tienen un predominio de lóbulos de tipo I. Independientemente de la edad, las mujeres nulíparas tienen de un 65 a un 80 % de lóbulos de tipo I, entre un 10 y un 35 % de lóbulos de tipo II y de un 0 a un 5 % de lóbulos de tipo III. Las mujeres que han dado a luz tienen un 70-90 % de lóbulos de tipo III hasta el comienzo de la menopausia. Tras la cuarta década de vida las mamas empiezan a involucionar y tras la menopausia los porcentajes son similares a las mujeres nulíparas.

El climaterio es similar para cualquier mujer, independientemente de su estado de paridad y se extiende desde los 45 a los 55 años aproximadamente. Se produce un descenso del epitelio glandular seguido por la fase posmenopáusica que suele darse sobre los 50 años y en ella se produce la apoptosis de las células del epitelio glandular y una regresión del estroma interlobulillar que es sustituido por grasa, mientras que el tejido intralobular es sustituido por colágeno. La involución menopáusica tiene como resultado una disminución del número de ductos y lóbulos. La grasa se dispone entre separaciones fibrosas, no existen cuadrantes bien definidos ni planos fasciales. También disminuye el número de linfáticos. Solo persisten islotes residuales de tejido ductal dispersos entre el tejido graso y fibroso.

Varios estudios epidemiológicos han señalado el embarazo precoz como factor protector sobre el cáncer de mama. Al estudiar las diferencias histológicas existentes, entre los lóbulos de tipo I, II y III de mujeres que han dado a luz y mujeres nulíparas, se ha encontrado que los lóbulos tipo de I (los más indiferenciados) tienen la mayor tasa de proliferación y el mayor porcentaje de células que expresan receptores de estrógenos y de progesterona; también tienen el mayor índice de angiogénesis y porcentaje de vasos sanguíneos por alveolo y no tienen expresión de inhibidor de proteasas, importante en la apoptosis. En la diferenciación hacia lóbulo de tipo III disminuyen tanto la expresión de receptores de estrógenos y progesterona como el índice angiogénico y aparece la expresión del inhibidor de proteasas. Tras la involución durante la menopausia, el porcentaje de lóbulos de tipo I es similar en las mujeres que parieron que en las nulíparas, sin embargo, el índice proliferativo es mayor en los lóbulos de tipo I de las mujeres nulíparas. Pareciera que la iniciación de un proceso tumoral puede tener que ver con la acción de un carcinógeno, sobre un epitelio mamario altamente proliferativo, como el que puede encontrarse en los lóbulos de tipo I de la mujer nulípara.

Parece que la iniciación de un proceso tumoral puede tener que ver con la acción de un carcinógeno, sobre un epitelio mamario altamente proliferativo, como el que puede encontrarse en los lóbulos de tipo I de la mujer nulípara.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN EL DESARROLLO MAMARIO

Debido a las dificultades para obtener tejido humano en las diferentes etapas del desarrollo mamario, gran parte de lo que conocemos hoy en día es extrapolado de estudios realizados en ratones, por lo que podrían existir discordancias. Su uso se justifica en la homología del 80 % de los genes humanos con los del ratón. Sin embargo, es difícil encontrar estudios que resalten las diferencias entre ambas especies a nivel celular o molecular.

Los estadios iniciales del desarrollo mamario son relativamente independientes de la influencia hormonal sistémica. En lugar de esto, son dependientes de interacciones entre el epitelio y el mesénquima, del mismo modo que otros tejidos como los dientes o el pelo.

Se han descrito genes expresados durante la embriogénesis mamaria que incluyen el factor de crecimiento fibroblástico-7 (FGF-7), HOX, tenascina-C, syndecan-1, o los factores de transcripción de la familia t-box, BCL-2 y otros como el factor de crecimiento epidérmico. Los genes *Lef-1*, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea y su receptor (PTHrP/PTHR-1) son imprescindibles para el desarrollo mamario, de manera que una delección en cualquiera de ellos provoca un fracaso en la mamogénesis.

La vía de señalización a través de PTHrP, que se expresa en el epitelio mamario, permite el desarrollo del brote primario; la señal es recibida por las células del mesénquima que expresan su receptor. La interrupción de esta vía causa un fallo antes de que comience la ramificación del brote primario. La expresión ectópica de PTHrP es capaz de causar que las células de la dermis adyacente adquieran características del mesénquima mamario y se diferencien en un pezón. Por tanto la PTHrP puede cambiar el destino de las células que la rodean.

El síndrome ulnarmamario presenta alteraciones en las extremidades, glándulas apocrinas, dientes y desarrollo genital causados por alteraciones en la inducción epitelio-mesénquima provocadas por mutaciones en el gen TBX-3 de la familia TATA. El síndrome de “miembro-mama” incluye anomalías severas en la mano o en el pie unido a aplasia o hipoplasia de la mama o el pezón la alteración responsable se sitúa en el CRS 3q27 y pueden verse afectadas otras estructuras donde también es importante la interacción entre el epitelio y el mesénquima, como los dientes o las glándulas apocrinas. La diversidad fenotípica hace pensar en la participación de otros genes e influencias ambientales en el desarrollo mamario de estos pacientes.

La importancia continua del mesénquima en la proliferación y diferenciación epitelial es evidente en el crecimiento ductal y lobuloalveolar durante la pubertad. Se han sugerido algunos genes que pueden mediar los efectos de estrógenos y progesterona como el factor inhibidor de leucemia (LIF), RANKL, wnt-4 y péptidos relacionados con factores de crecimiento (EGF-like) o factores derivados del estroma como el factor de crecimiento relacionado con la insulina IGF-I o IGF-II y FGF. Esta hipótesis se apoya en el hecho de que las células que proliferan en el epitelio mamario no expresan receptores de estrógenos (ER) ni de progesterona (PR), pero están próximas a las células que los expresan.

El factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF)/factor de dispersión (SF), producido por los fibroblastos de la mama, estimula la proliferación de células luminales e induce la ramificación y morfogénesis de células mioepiteliales que producen un incremento del crecimiento ductal al actuar sobre su receptor (c-met) del epitelio ductal. Moléculas de adhesión como las alfa-2 y beta-1 integrinas pueden facilitar esta interacción paracrina. La hidrocortisona potencia el efecto del HGF, TGF- α y EGF también inducen el crecimiento en longitud de los ductos, pero en menor grado.

Las neurorregulinas (NRG), de la familia de los factores de crecimiento EGF, también son secretadas por el estroma. Una de ellas, la heregulina, puede activar el receptor de EGF y contribuir al crecimiento lobuloalveolar y la actividad secretora.

La dieta puede afectar al crecimiento de la glándula y su composición grasa. Las dietas ricas en grasas no saturadas promueven el crecimiento del parénquima y la formación de tumores y potencian los efectos proliferativos del EGF.

En cuanto a las vías que regulan la involución posmenopáusica mamaria, se conoce muy poco, son mediadas fundamentalmente por caspasas.

Células madre *stem cell* mamarias

La plasticidad de algunas células del adulto les permite, como en el caso de las hematológicas, dar lugar a diferentes líneas celulares. En la mama, las células epiteliales derivan de células con propiedades de *stem cell*; de las cuales se han descrito tres tipos: células formadoras de colonias mioepiteliales, células formadoras de colonias luminales y células bipotenciales que pueden dar lugar a cualquiera de las dos anteriores. Estudios recientes en ratones parecen indicar que estas células derivan de una célula madre pluripotencial común.

BIBLIOGRAFÍA

- Barry A, Gusterson TS. Human breast development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2012;23:567-73.
- Bland KI. *Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2009.
- Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5.^a ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2014.
- Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012;1:533-57.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Childh*. 1969;44:291.
- Moore K. Integumentary system. En: Moore. *The developing human*. 9.^a ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2009.
- Raouf A, Sun Y, Chatterjee S, Basak P. The biology of human breast epithelial progenitors. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23:606-12.
- Smith RP, Turek PJ. *The Breast*. En: Smith RP, Turek RP. *Netter Collection of Medical Illustrations: The Reproductive System*. Section 13. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011. p. 283-305.
- Visvader JE, Linderman GJ. The unmasking of novel unipotent stem cells in the mammary gland. *EMBO J*. 2011;8;30(24):4858-9.
- Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS Jr. *The American Journal of Pathology*. 1981;104(1):23-34.

Conceptos anatomopatológicos de interés para el cirujano

M.^a A. Nieto Gallo, M. Fraile Vasallo, I. Rodríguez Prieto

Introducción

Métodos diagnósticos

Citología de secreción de mama

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Biopsia cutánea

*Biopsia con aguja gruesa (BAG) o asistida
por vacío (BAV)*

Piezas quirúrgicas

Ganglio centinela

Linfadenectomía axillar

Diagnósticos histológicos

Carcinomas infiltrantes

INTRODUCCIÓN

La unidad de patología mamaria, como equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios, tiene como objetivo prioritario el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama. El patólogo constituye un elemento esencial de este grupo, ya que es imprescindible para el diagnóstico y la valoración de los especímenes quirúrgicos.

Los informes de anatomía patológica deben ser claros, sencillos y completos. Para aportar claridad a un informe es necesario que no existan equívocos en cuanto a la terminología.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En un servicio de anatomía patológica se pueden recibir diferentes tipos de muestras.

Citología de secreción de mama

Se reciben extensiones de la secreción en laminillas en seco (sin fijar), que posteriormente se tiñen con técnica de Papanicolau.

Los posibles diagnósticos son:

- Muestra escasa o insuficiente para el diagnóstico.
- Citología negativa para células malignas. Indicativo de patología funcional.
- Citología sospechosa de patología orgánica.
- Citología positiva para malignidad.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Se realiza tanto en lesiones palpables como en lesiones no palpables de mama y/o axila. Se puede apoyar en la ecografía y precisa un citólogo experto.

Tiene una sensibilidad y especificidad que se aproxima a la de la biopsia si se realiza correctamente y se interpreta con exactitud, y junto a los hallazgos clínicos y de imagen (triple test) puede diferenciar entre lesiones benignas y malignas.

Se recomienda en los siguientes casos:

- Para confirmar benignidad.
- Para el seguimiento de pacientes oncológicas.
- En adenopatías patológicas o indeterminadas.

Categorías:

- C1. No representativo de la lesión o insuficiente para el diagnóstico.
- C2. Benigno: el material es representativo y suele permitir el diagnóstico de un proceso benigno concreto.
- C3. Indeterminado o atípico (alteraciones que aconsejan estudio histológico): con baja probabilidad de corresponder a un proceso maligno.

- C4. Sospechoso de malignidad: indicativo de realización de biopsia aun con clínica o mamografía de benignidad.
- C5. Maligno: presencia de criterios citológicos de malignidad (valor predictivo positivo [VPP] del 99 %).

La PAAF tiene una sensibilidad y especificidad que se aproxima a la de la biopsia si se realiza correctamente y se interpreta con exactitud, y junto a los hallazgos clínicos y de imagen (triple test) puede diferenciar entre lesiones benignas y malignas.

Biopsia cutánea

Sirve para confirmar un diagnóstico de cáncer de mama en estadio pT4b/d, enfermedad de Paget de pezón o de cualquier otra patología dermatológica no propiamente mamaria.

Biopsia con aguja gruesa (BAG) o dirigida por estereotaxia asistida por vacío (BAV)

Ante una imagen radiológica sospechosa (palpable o no), e independientemente de la edad de la paciente, se realizará BAG (en caso de lesión nodular) o BAV (para microcalcificaciones o distorsiones) con el fin de etiquetar histológicamente la lesión, siempre que técnicamente sea posible. Se puede realizar con ayuda de la ecografía, mamografía y/o con resonancia magnética.

Categorías:

- B1. Tejido normal.
- B2. Lesión benigna.
- B3. Lesión de potencial maligno incierto (hiperplasia epitelial ductal atípica, neoplasia lobulillar intraepitelial, cicatriz radial-lesión esclerosante compleja, lesiones papilares, lesiones de células columnares con atipia, tumor *phyllodes*). Se consideran de carácter dudoso, sospechosas o frecuentemente asociadas a neoplasia.
- B4. Lesión maligna (escasamente representada o con problemas técnicos que dificulten su valoración).
- B5. Lesión maligna.

Cuando la biopsia se haya realizado por existir microcalcificaciones en el estudio radiológico, es necesario que el patólogo confirme su presencia o ausencia en la muestra remitida.

Piezas quirúrgicas

Se pueden realizar tumorectomías diagnósticas o terapéuticas, segmentectomías, cuadrantectomías y mastectomías, con o sin linfadenectomía. En ocasiones, las piezas no palpables llegan al laboratorio de anatomía patológica con el arpón que se utiliza para su marcaje preoperatorio.

Las piezas con imágenes radiológicas sospechosas, a partir de lesiones BI-RADS 4 (*Breast Imaging Reporting and Data System*), deben recibirse orientadas desde quiró-

Se recomienda seguir un protocolo de orientación y tintura de los márgenes en cada hospital, para minimizar los errores.

El tallado de la pieza está protocolizado, incluyendo secciones representativas de la lesión y/o de las zonas sospechosas, secciones del parénquima mamario sin lesión y de los márgenes de resección.

El diagnóstico de la BSGC debe ser, siempre que se pueda, intraoperatorio.

fano (con hilos de sutura o grapas) en tres de sus márgenes o en dos si se ha resecado piel. En el servicio de anatomía patológica, deben medirse, hacer constar si se reciben con huso cutáneo y pintar los márgenes de resección con tinta china. Se recomienda seguir un protocolo de orientación y tintura de los márgenes en cada hospital, para minimizar los errores.

El tallado de la pieza está protocolizado, incluyendo secciones representativas de la lesión y/o de las zonas sospechosas, secciones del parénquima mamario sin lesión y de los márgenes de resección.

Ganglio centinela

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aportaría ningún beneficio adicional.

El diagnóstico de la BSGC debe ser, siempre que se pueda, intraoperatorio, excepto en el caso de la mamaria interna. Se recomienda limitar el estudio a 2 ganglios centinelas, aunque se aceptan hasta 3.

Procedimientos para el estudio del ganglio centinela

a) *Técnica molecular (OSNA-one step nucleic acid amplification)*. Es la única técnica que permite el estudio del ganglio centinela (GC) en su totalidad, por lo que actualmente es considerada por algunos autores el procedimiento de elección. Se basa en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19).

El tiempo necesario para el diagnóstico es de unos 30 minutos, dependiendo del número de ganglios que haya que estudiar. Se recomienda incluir la grasa periganglionar en parafina para su estudio histológico diferido.

Los tumores que no expresen CK19 o muestren una expresión heterogénea < 30 % no deben ser estudiados por este método. Por ese motivo, sobre la BAG diagnóstica se deberá hacer un estudio inmunohistoquímico (IHQ) para CK19.

b) *Estudio histológico*. Se pueden realizar cortes por congelación para el diagnóstico intraoperatorio del GC cuando no se disponga del método OSNA o en caso de ganglios linfáticos de menos de 50 mg o que superen el número de muestras que se puedan estudiar en una misma medición cuantitativa (previa comunicación al quirófano).

Se realizan cortes por congelación a distintos niveles capaces de detectar metástasis de más de 2 mm.

Como el examen intraoperatorio no permite el análisis del GC en su totalidad, en los casos negativos debe completarse con un estudio diferido del GC restante. No existe un protocolo estándar en cuanto al número de cortes que se deben hacer en el estudio diferido. Se pueden hacer, por ejemplo, entre 5 y 10 cortes, tiñendo los impares con hematoxilina-eosina y dejando los pares para ampliar el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas (CK AE1-AE3, CK19, CK7 o CAM5.2).

El estudio histológico definitivo del GC se puede demorar entre 3 y 5 días.

- c) *Otros procedimientos.* En caso de no disponer de ninguno de los anteriores, o como primer paso antes del estudio histológico, se podría realizar citología por raspado o impronta de cada sección del ganglio por ambas caras para realizar un estudio intraoperatorio y posteriormente completarlo con el estudio definitivo tras inclusión en parafina.

Diagnóstico de infiltración del ganglio centinela

Clasificación de los GC afectados, según el método de estudio, de acuerdo con el sistema TNM de estadificación (8.^a edición) y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19:

1. Macrometástasis (pN1):
 - ≥ 2 mm.
 - ≥ 5.000 copias de ARNm-CK19.
2. Micrometástasis (pN1mic):
 - Entre 0,2 y 2 mm o > 200 células tumorales en un corte.
 - Entre 250 y 5.000 copias de ARNm-CK19.
3. Células tumorales aisladas (pN0):
 - $\leq 0,2$ mm o < 200 células tumorales en un corte [pN0(i+)].
 - Entre 100 y 250 copias de ARNm-CK19 [pN0 (mol+)].

Linfadenectomía axilar

Es la resección en bloque del tejido linfograso axilar que contiene los ganglios linfáticos.

En el estudio macroscópico de la pieza se deben buscar todos los ganglios, hacer constar el rango de tamaño e incluir al menos una hemisección de cada uno para estudio diferido.

En el diagnóstico definitivo se debe informar del número de ganglios aislados y afectados y, si existieran, del tamaño de las metástasis (según el sistema TNM de estadificación, 8.^a edición).

En el diagnóstico definitivo se debe informar del número de ganglios aislados y afectados y, si existieran, del tamaño de las metástasis (según el sistema TNM de estadificación, 8.^a edición).

DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS

En los siguientes capítulos de esta guía se tratarán en profundidad las lesiones no tumorales, tumores benignos, lesiones precursoras y lesiones tumorales malignas.

En referencia a los conceptos de anatomía patológica de interés para los cirujanos, nos centraremos, por su importancia y frecuencia, en la exposición de los datos que puede aportar el patólogo para el manejo multidisciplinar de los carcinomas infiltrantes de mama.

Carcinomas infiltrantes

La mayoría surgen del componente ductal de la unidad ducto-lobulillar terminal.

En este apartado debe estudiarse la clasificación histológica y una serie de conceptos muy útiles para adoptar con rigor la actitud terapéutica (grado histológico, tamaño, etc.).

Clasificación histológica

1. *Carcinoma infiltrante de tipo no especial (NST)*: comúnmente conocido como carcinoma ductal infiltrante, es el más frecuente de los tumores infiltrantes. Representa un grupo heterogéneo de tumores que no tiene características suficientes para ser incluido en un grupo histológico más específico.

Variantes raras: carcinoma pleomórfico, carcinoma con células gigantes estromales de tipo osteoclástico, carcinoma con características coriocarcinomas, carcinoma con características melanóticas.

2. *Subtipos especiales*:

- 2A. Carcinoma lobulillar infiltrante: compuesto por células no cohesivas, dispuestas individualmente en hileras en un estroma fibroso. Se suele asociar con carcinoma lobulillar *in situ*. Variantes histológicas: tipo sólido, pleomórfico, variante túbulo-lobular y grupo mixto.
- 2B. Carcinoma tubular: compuesto por estructuras tubulares bien diferenciadas, con luces tapizadas por una capa de células. Tiene un pronóstico particularmente favorable.
- 2C. Carcinoma cribiforme: presenta un patrón de crecimiento similar al carcinoma intraductal cribiforme. Pronóstico excelente.
- 2D. Carcinoma mucinoso: se caracteriza por grupos de células pequeñas y uniformes que flotan en grandes lagos de mucina extracelular. Buen pronóstico.
- 2E. Carcinomas con características medulares: incluyen el carcinoma medular, el carcinoma medular atípico y un subgrupo NST. Presentan alguna de estas características: borde circunscrito o expansivo, patrón de crecimiento sincitial, alto grado nuclear, infiltrado linfoide prominente. Mal pronóstico.
- 2F. Carcinoma con diferenciación apocrina: las células tumorales muestran las características citológicas de las células apocrinas.
- 2G. Carcinoma con diferenciación a células en anillo de sello: se caracteriza por abundante mucina intracelular que desplaza el núcleo creando la típica morfología de célula en anillo de sello.
- 2H. Carcinoma metaplásico: grupo de tumores que se caracterizan porque el epitelio neoplásico se diferencia hacia escamoso y/o mesenquimal (fusiforme, condroide, óseo, rabdomioide).

3. *Tipos raros*: carcinoma con características neuroendocrinas, carcinoma secretor, carcinoma papilar infiltrante, carcinoma de células acinares, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma polimorfo, carcinoma oncocítico, carcinoma rico en lípidos, carcinoma de células claras rico en glicógeno, carcinoma sebáceo y tumores de tipo glándula salival/anejo cutáneo.

Grado histológico (de Nottingham)

La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama es un hecho que ha sido demostrado en numerosos estudios, como factor predictivo de metástasis a distancia y peor supervivencia global en pacientes con tumores poco diferenciados, independientemente de otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o el estado de los ganglios axilares. Algunas evidencias sugieren que, además de ser un factor pronóstico, el grado de diferenciación puede ser un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, por lo que se utiliza para tomar decisiones de tratamiento adyuvante. La combinación del tipo histológico y del grado proporciona una mejor estimación del pronóstico que el grado histológico solo. Aunque se puede dar una aproximación del grado histológico en las muestras de biopsia, es indicativo informarlo en las piezas quirúrgicas, donde el muestreo del tumor es más amplio.

El sistema de Nottingham (modificación del sistema de Scarf-Bloom-Richardson) ha sido aceptado como el más reproducible entre observadores, y adoptado por los programas. Es un sistema semicuantitativo basado en tres parámetros (Tabla 3.1).

TABLA 3.1 VALORACIÓN DEL SCORE DE NOTTINGHAM	
	Puntos
<i>Formación de túbulos y glándulas</i>	
> 75 %	1
10-75 %	2
< 10 %	3
<i>Pleomorfismo nuclear</i>	
Leve	1
Moderado	2
Severo	3
<i>Mitosis</i>	
Dependiente del área del microscopio	1-3
<i>Puntuación total</i>	
Grado I	3-5
Grado II	6-7
Grado III	8-9

Tamaño

El tamaño tumoral del carcinoma infiltrante es un factor pronóstico importante.

La forma más fiable para medir el tumor es el estudio histológico; se puede requerir ayuda del estudio macroscópico o del radiológico. En algunos casos la medición puede ser difícil (múltiples tumores, focos muy próximos, fragmentación, microinvasión, etc.).

Invasión vasculolinfática

Se define como la presencia de carcinoma en la luz de pequeños vasos alejados de la masa tumoral principal. Aunque se asocia a metástasis ganglionar, es un factor pronóstico independiente para la recurrencia local o a distancia.

Se considera “margen libre histológico” cuando no hay tinta sobre las células cancerosas.

Según el consenso de la Sociedad de Cirugía Oncológica y de la Sociedad Americana de Radioterapia “no tinta sobre el tumor” es el criterio estándar para considerar un margen negativo en los carcinomas invasivos en la era de la terapia multidisciplinar.

Es imprescindible el marcaje de la pieza, de forma protocolizada, para conocer el estado de los nuevos márgenes de resección.

Márgenes de resección

Se considera “margen libre histológico” cuando no hay tinta sobre las células cancerosas.

Según el consenso de la Sociedad de Cirugía Oncológica y de la Sociedad Americana de Radioterapia “no tinta sobre el tumor” es el criterio estándar para considerar un margen negativo en los carcinomas invasivos en la era de la terapia multidisciplinar. Este criterio está asociado con bajos índices de recidiva local, disminuye los índices de rescisión, mejora los resultados estéticos y disminuye los costes sanitarios, justo lo contrario que provoca intentar alcanzar márgenes más amplios.

En los casos en los que se demuestre afectación de algún margen, se debe llevar a cabo una nueva cirugía. Es imprescindible el marcaje de la pieza, de forma protocolizada, para conocer el estado de los nuevos márgenes de resección.

Estudios complementarios

Actualmente se realizan una serie de estudios complementarios encaminados a encuadrar el tumor según la clasificación molecular y orientar hacia la actitud terapéutica.

De preferencia, se realizarán sobre el material de biopsia, por estar fijado de una forma más homogénea y, por tanto, mejor preservado. Se considera un tiempo de fijación óptimo para las muestras sobre las que se va a realizar la determinación de HER2 entre 6 y 72 horas.

RECEPTORES HORMONALES DE ESTRÓGENOS (ER) Y PROGESTERONA (PR)

ER es un factor de transcripción nuclear que, cuando se activa por la hormona estrogénica, estimula el crecimiento de las células epiteliales normales de la mama. La proliferación también se puede activar en las células del carcinoma infiltrante que expresan ER.

ER regula la expresión de PR; por lo tanto, la presencia de PR indica que la vía estrógeno-ER está intacta y funcional. Una vez expresado, PR se activa por la hormona de la progesterona, que también estimula el crecimiento de las células tumorales.

En la medida de lo posible, se recomienda realizar el estudio inmunohistoquímico en biopsia con tejido mamario sano para control interno de la técnica.

Debe informarse sobre:

- Porcentaje de núcleos de células tumorales positivos.
- Intensidad de la positividad (leve, moderada o intensa).
- En casos negativos, si existe o no control interno, y si es valorable.

ESTUDIO DE SOBREEXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA HER2

La determinación de HER2 debe realizarse a cualquier paciente con cáncer de mama infiltrante, tanto en estadios iniciales como en recaídas.

Se recomienda utilizar métodos de inmunohistoquímica (IHQ) (Tabla 3.2) o hibridación *in situ* (HIS) (Tabla 3.3) aprobados por la Food and Drug Administration (FDA).

En caso de IHQ 2+ dudoso, debe solicitarse una nueva determinación (bien sea sobre la misma muestra utilizando HIS o bien sobre una nueva muestra, si es posible, utilizando IHQ o HIS).

En el caso de HIS dudoso, se debe solicitar una nueva determinación, bien sobre la misma muestra utilizando IHQ o HIS con una sonda del cromosoma 17 alternativa, o bien, si hay otra muestra disponible, por IHQ o HIS.

TABLA 3.2 DETERMINACIÓN DE HER2 (EN EL COMPONENTE INFILTRANTE) REALIZADO POR UN MÉTODO DE IHQ VALIDADO	
<i>IHQ 0 negativo</i>	Ausencia de tinción o tinción incompleta y casi imperceptible en ≤ 10 % de las células tumorales infiltrantes
<i>IHQ 1+ negativo</i>	Tinción de membrana incompleta, casi imperceptible, en > 10 % de las células tumorales infiltrantes
<i>IHQ 2+ dudoso</i>	Tinción de membrana incompleta y/o débil/moderada en > 10 % de las células tumorales o completa e intensa en ≤ 10 % de las células tumorales infiltrantes
<i>IHQ 3+ positivo</i>	Tinción completa e intensa de la membrana en > 10 % de las células tumorales infiltrantes
<i>IHQ: inmunohistoquímica.</i>	

TABLA 3.3
DETERMINACIÓN DE HER2 (EN EL COMPONENTE INFILTRANTE).
TEST VALIDADO DE HIS CON Sonda DE DOBLE SEÑAL

HER2/CEP17 Relación $\geq 2,0$		HER2/CEP17 Relación $< 2,0$		
N.º medio de copias HER2 $\geq 4,0$	N.º medio de copias HER2 $< 4,0$	N.º medio de copias HER2 $\geq 6,0$	N.º medio de copias HER2 $\geq 4,0$ y $< 6,0$	N.º medio de copias HER2 $< 4,0$
HIS positivo	HIS positivo	HIS positivo	HIS dudoso	HIS negativo
HIS: hibridación in situ.				

ÍNDICE PROLIFERATIVO (Ki-67)

Informa sobre el porcentaje de positividad nuclear.

CITOQUERATINA 19

Es necesaria si posteriormente se estudia el GC mediante OSNA.

OTROS MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Existen marcadores inmunohistoquímicos que no se utilizan de rutina y no suele ser habitual su referencia en el informe histológico de las piezas. E-cadherina en ocasiones es de utilidad para diferenciar el carcinoma lobulillar del ductal; actinas, proteína p63, CK5/6, CD10, como marcadores mioepiteliales para valorar posible infiltración; CK7, CK20, GATA3, en tumores de origen desconocido y proteína p53 con valor pronóstico.

Clasificación molecular

Con las determinaciones anteriormente descritas se llega a poder estimar el tipo de tumor según la siguiente clasificación molecular, que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas (Tabla 3.4).

Grado de regresión posneoadyuvancia

El estudio macroscópico de una pieza recibida tras neoadyuvancia se realiza de la misma manera que en una pieza normal (medidas, tinción de márgenes, inclusión de secciones, etc.); sin embargo, el estudio microscópico y el diagnóstico deben incluir los siguientes parámetros:

TABLA 3.4
APROXIMACIÓN A LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR SEGÚN LA CARACTERIZACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE LOS TUMORES MAMARIOS

	ER	PR	HER2	CK5/6	Ki-67
Luminal A	+	+/-	-		< 14 %
Luminal B	+	+	-/+		> 14 %
HER2	-	-	+		Alto
Basal	-	-	-	+	
No clasificable	-	-	-	-	

- Tamaño del lecho tumoral residual. Puede ser de ayuda la presencia de clips o de fibrosis para localizar la zona, aunque en ausencia de marcadores puede resultar complicado.
- Distancia del o de los focos tumorales a los márgenes de resección.
- Porcentaje de carcinoma infiltrante residual.
- Grado histológico.
- Invasión vasculolinfática.
- Presencia de carcinoma *in situ* residual.
- En caso de linfadenectomías, número de ganglios aislados, ganglios afectados y tamaño de las metástasis.

Existen más de ocho sistemas propuestos para clasificar el grado de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante. Conocer el estadio (sistema TNM) antes y después del tratamiento es importante y aporta información pronóstica adicional.

Estadificación

El sistema de estadificación más utilizado para el cáncer de mama es el sistema TNM publicado por el American Joint Committee of Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC), 8.^a edición.

BIBLIOGRAFÍA

Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad española de Senología y Patología Mamaria. Rev Esp Patol. 2014;47:22-32.

Capote de Armas LF. Conceptos anatomopatológicos de interés para el cirujano. En: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. Cirugía de la mama. Madrid: Arán Ediciones; 2006. p. 49-54.

Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond EH, Allred DC, Valenstein PN. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. Template web posting date: December 2014:1-17. College of American Pathologists. www.cap.org/cancerprotocols

- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:966-78.
- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, 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. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):704-16. Epub 2014 Feb 10.
- Pinder S, Ellis IO, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long-term follow up. *Histopathol.* 1994;24:41-7.
- Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer.* 1998;83:1529-139.
- Piñeiro Madrona PJ, Galindo Fernández P, Parrilla Paricio P. Mastitis. En: Sierra García A, Piñeiro Madrona A, Illana Moreno J. *Cirugía de la mama.* Madrid: Arán Ediciones; 2006. p. 155-63.
- Rodríguez Merlo R, Martín de Francisco J, Pérez Bautista G. La punción-aspiración en el diagnóstico de las lesiones mamarias palpables. En: Rodríguez Prieto I, Lombardía Prieto J, Carreira Gómez MC. *La mama paso a paso. Guía práctica de Patología mamaria.* Madrid: Ergón; 2002. p. 105-11.
- Rodríguez Prieto I, Lombardía Prieto J. Unidad de patología mamaria. En: Rodríguez Prieto I, Lombardía Prieto J, Carreira Gómez MC. *La mama paso a paso. Guía práctica de Patología mamaria.* Madrid: Ergón; 2002. p. 27-33.
- Stephen B. Edge MD FACS. Cáncer invasivo. En: *ACS Surgery. Principles and Practice. Focus on Gynecology.* Vol. 2. Cáncer de mama. American College of Surgeons. Ed. en español; 2013. p. 13-24.
- Stephen B. Edge MD FACS. Cáncer no invasivo. En: *ACS Surgery. Principles and Practice. Focus on Gynecology.* Vol. 2. Cáncer de mama. American College of Surgeons. Ed. en español; 2013. p. 9-12.
- WHO Classification of tumours of the breast. Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van der Vijver MJ. International Agency for Research on Cancer. 4th ed. Lyon; 2012.
- Wolf AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31:3997-4013.

Diagnóstico por imagen de la patología mamaria. Radiología intervencionista

L. Apesteguía Ciriza, F. Domínguez Cunchillos, L. Pina Insausti

Introducción

Técnicas clásicas

Neumoquistografía

Neumooncografía

Galactografía

Drenaje de colecciones

Métodos de obtención percutánea de muestras aptas para análisis histológico dirigidos por técnicas de imagen

Marcaje de lesiones previo a procedimientos quirúrgicos

*Colocación de arpón metálico bajo guía
ecográfica*

*Colocación de arpón metálico bajo guía
mamográfica*

*Colocación de arpón metálico bajo guía
de RM*

*Técnicas con participación de medicina
nuclear (ROLL y SNOLL)*

Otras técnicas diagnósticas (miscelánea)

*Marcaje de lesiones previa a quimioterapia
neoadyuvante*

*Inyección de radiotrazadores para biopsia
selectiva del ganglio centinela*

*Colocación de marcadores con otros
objetivos*

**Técnicas intervencionistas con finalidad
terapéutica**

*Sistemas de biopsia extirpativa dirigida
por imagen*

*Sistemas de BAV de grueso calibre para
extirpación de lesiones benignas*

*Técnicas de ablación térmica para
tratamiento de lesiones benignas
y malignas*

INTRODUCCIÓN

En radiología mamaria se definen como técnicas intervencionistas aquellos procedimientos realizados en los departamentos de radiología que utilizan técnicas de imagen junto a algún tipo de punción percutánea o técnica invasiva del sistema ductal. Comenzaron a utilizarse hace aproximadamente 25 años, están muy ligadas al diagnóstico de lesiones no palpables (LNP) y, por tanto, relacionadas también con la puesta en marcha de los programas masivos de detección precoz de cáncer de mama mediante mamografía.

Proponemos clasificarlas en cinco grandes grupos:

1. Técnicas clásicas (anteriores a 1990).
2. Métodos de obtención percutánea de muestras aptas para análisis histológico.
3. Marcaje de lesiones previo a procedimientos quirúrgicos.
4. Otras técnicas diagnósticas (miscelánea).
5. Técnicas intervencionistas con finalidad terapéutica.

Se definen como técnicas intervencionistas aquellos procedimientos realizados que utilizan técnicas de imagen junto a algún tipo de punción percutánea o técnica invasiva del sistema ductal.

TÉCNICAS CLÁSICAS

Se recogen en este apartado algunas técnicas que se vienen realizando con anterioridad a 1990. Algunas de ellas se encuentran actualmente en desuso o en franco retroceso, superadas por desarrollos tecnológicos más resolutivos, como la ecografía, elastografía, biopsia percutánea, tomosíntesis, etc.

Neumoquistografía

Consiste en la punción con aguja hueca de un quiste, su vaciamiento completo con jeringa, sustitución de esta jeringa por otra cargada con aire y la introducción posterior de dicho aire en el interior del quiste. Finalmente, se realizan tomas mamográficas ortogonales a fin de evaluar la ausencia de crecimientos papilares en el interior del quiste. Puede hacerse por palpación o bajo control ecográfico en quistes de tamaño pequeño o simplemente no palpables.

Se trata de una técnica cada vez menos necesaria, en general muy bien sustituida por la ecografía. Sin embargo, en algunas situaciones puede ayudar a diferenciar papilomas intraquisticos de detritus en el interior de la cavidad quística.

Se trata de una técnica cada vez menos necesaria, en general muy bien sustituida por la ecografía.

Neumooncografía

Es la punción de un nódulo sólido con una aguja hueca, la inyección de este aire en su interior y la realización posterior de proyecciones mamográficas; puede aportar algunos datos radiológicos de interés para orientar hacia un patrón interno

de características benignas o malignas. La ecografía de alta resolución, elastografía y, sobre todo, las técnicas de biopsia percutánea han llevado esta técnica a su práctica desaparición.

Galactografía

Técnica clásica pero todavía vigente que consiste en la canulación de un poro galactofórico que presenta telorrea o telorragia, introducción de una pequeña cantidad de contraste yodado a través de la cánula y, posteriormente, realización de mamografías en distintas proyecciones con el objetivo de identificar procesos patológicos intragalactofóricos, principalmente papilomas únicos o múltiples y carcinomas. No siempre resulta diagnóstica, ya que presenta dificultades de canulación y posibilidad de rotura del sistema ductal, que no tiene complicaciones pero impide un estudio adecuado de los conductos. Las indicaciones de esta prueba deben ser estrictas y estar limitadas a telorreas serosas o hemorrágicas, especialmente las que se producen a través de un único poro.

No siempre resulta diagnóstica, ya que presenta dificultades de canulación y posibilidad de rotura del sistema ductal.

Drenaje de colecciones

La ecografía es la técnica de elección para la evacuación ecoguiada de colecciones serosas, oleosas o purulentas. En el caso de abscesos, a menudo es necesario realizar evacuaciones repetidas o bien dejar colocado un drenaje intracavitario. Aunque algunos abscesos pueden evacuarse con agujas finas de calibre 21 gauges (G), a menudo suelen emplearse catéteres de drenaje de calibre 14 G.

MÉTODOS DE OBTENCIÓN PERCUTÁNEA DE MUESTRAS APTAS PARA ANÁLISIS HISTOLÓGICO DIRIGIDOS POR TÉCNICAS DE IMAGEN

Este segundo grupo de indicaciones de técnicas intervencionistas es quizás el más ampliamente difundido y utilizado desde hace varios años. El objetivo es conseguir un diagnóstico lo más preciso posible que permita evitar biopsias quirúrgicas innecesarias o bien disponer de toda la información necesaria antes de proceder al tratamiento quirúrgico de las lesiones malignas.

Interesa resaltar que, después de cada resultado obtenido mediante biopsia percutánea (BP), es imprescindible realizar un análisis de correlación radiopatológica, es decir, comparar los resultados obtenidos con los esperados en función de las características de la imagen radiológica. Si entre los resultados radiológicos y los histológicos no existe una adecuada correlación y además estos últimos son benignos, procede la repetición del procedimiento. A menudo, este ejercicio de correlación deberá hacerse en connivencia con el patólogo responsable de cada caso.

Se clasifican, según la técnica de imagen que guía el diagnóstico:

- Dirigida por ultrasonidos-ecografía.
- Dirigida por mamografía-estereotaxia.
- Dirigida por resonancia magnética (RM).

Y según el procedimiento de extracción y el tipo de aguja utilizada:

- Punción-aspiración con aguja fina (PAAF).
- Punción-biopsia con aguja gruesa (BAG).
- Punción-biopsia asistida por vacío (BAV).

Es posible cualquiera de las combinaciones entre las tres técnicas de imagen y las agujas utilizadas. Sin embargo, la experiencia dicta que cada técnica de imagen suele conllevar la utilización preferente de alguna técnica de biopsia concreta. De este modo, la ecografía es la técnica más polivalente, ya que se suele emplear para dirigir la realización de PAAF y BAG, así como en algunos casos de BAV. Mediante estereotaxia se suelen guiar los procedimientos de BAV y raramente de BAG, pero no es útil para la PAAF. Por último, la RM es fundamentalmente útil para el guiado de procedimientos de BAV y raramente de BAG.

La *PAAF*, que es un sistema de punción con aguja fina y hueca, extrae solamente material apto para citología. Las ventajas de la PAAF son su bajo coste, rapidez, mínima agresividad, ausencia de complicaciones en manos expertas y la posibilidad de obtener un diagnóstico citológico en un corto espacio de tiempo. Sin embargo, presenta porcentajes elevados de muestras insuficientes y falsos negativos, que en algunas series llegan hasta el 35,4 %. Suele reservarse para la evacuación de quistes sintomáticos o que presentan ecos internos, para el diagnóstico de nódulos de baja sospecha (BI-RADS 3), nódulos accesorios a otra lesión principal (carcinomas multicéntricos o multifocales), nódulos de difícil localización (próximos a la pared torácica, etc.) y nódulos en mujeres de edad muy avanzada o escasamente colaboradoras por problemas mentales o cognitivos. Asimismo, tiene también un papel en la valoración de adenopatías axilares.

La *BAG* es un procedimiento capaz de extraer cilindros de tejido con sistemas de tipo corte y calibres de 14 G o más gruesos. Técnica muy útil, económica y exenta de complicaciones importantes, es considerada de elección para punción ecoguiada o estereotáxica de lesiones nodulares BI-RADS 4 y 5. Desde sus inicios ha demostrado ser una técnica fiable y reproducible entre distintos centros, con considerables ventajas sobre la PAAF: disminuye enormemente las muestras insuficientes, permite un estudio histológico (pudiendo complementarse con tinciones inmunohistoquímicas) y disminuye también los resultados falsos negativos. A diferencia de la PAAF precisa la inyección de anestésico local y debe disponerse de un mayor espacio de seguridad alrededor del nódulo para compensar el avance del dispositivo de corte. Esta limitación hace que su empleo pueda verse más dificultado en zonas comprometidas como la axila o en lesiones muy profundas o muy próximas a la pared torácica.

La *BAV* es un método de extracción de muestras mixto (corte y aspiración), que permite extraer numerosas muestras con una única inserción de la cánula. Ha supuesto un avance importante con relación a la BAG, ya que obtiene muestras de mayor calibre y además mucho más numerosas. Esto ha hecho que encuentre

Después de cada resultado obtenido mediante biopsia percutánea (BP), es imprescindible realizar un análisis de correlación radiopatológica.

su mayor utilidad en el diagnóstico de lesiones complejas, como las microcalcificaciones, densidades asimétricas amplias, quistes complejos y otras lesiones. Al igual que en la BAG se emplea anestésico local y no presenta complicaciones reseñables, más allá de los hematomas habituales posbiopsia.

En relación con las técnicas de imagen, la *ecografía* es la más utilizada y de primera elección en lesiones visibles por ultrasonidos. Ello es así porque permite dirigir la punción en tiempo real, en una postura cómoda para la paciente. Sin embargo, requiere de un entrenamiento adecuado por parte del radiólogo.

La *estereotaxia* localiza las lesiones realizando dos proyecciones mamográficas en un ángulo conocido (habitualmente -15° y $+15^\circ$). Aunque puede emplearse para la localización de cualquier lesión detectada en mamografía, lo habitual es emplearla para las lesiones que no sean identificables mediante ecografía. Por lo tanto, es de utilidad máxima para microcalcificaciones, algunas asimetrías y casos puntuales de nódulos.

La *RM* está generalmente reservada para la biopsia percutánea (BP) de lesiones no visibles por mamografía ni por ecografía, ya que la BP dirigida por RM es más laboriosa y la disponibilidad de equipos es menor. Es preferible realizar un *second-look* ecográfico o mamográfico antes de recurrir a la biopsia por RM. Habitualmente, las BP dirigidas por RM se realizan mediante sistemas de BAV.

Se admite que todos los sistemas de biopsia existentes presentan unas ciertas *tasas de infraestimación*, es decir que lesiones histológicamente atípicas en BP pueden ser finalmente carcinomas *in situ* o infiltrantes y lesiones catalogadas como carcinomas *in situ* pueden corresponder a carcinomas infiltrantes en su diagnóstico posquirúrgico. Estas tasas de infraestimación, sin embargo, son más bajas cuanto mayor sea el número de muestras extraídas y el calibre de las cánulas y, por tanto, son menores para las biopsias realizadas con sistemas de BAV (infraestimación 11 %) que para las realizadas con BAG (infraestimación 20 %). Por ello, se considera que las lesiones dispersas o no nodulares, caracterizadas por grupos de microcalcificaciones o distorsiones parenquimatosas no nodulares precisan sistemas de biopsia con agujas muy gruesas (10 G o menor) y número de muestras elevado.

Cuando se realiza BP sobre agrupaciones de microcalcificaciones, tanto el radiólogo como el patólogo responsables deberán buscar y encontrar en las muestras extraídas un número suficiente de microcalcificaciones. Ello no debe impedir que durante la biopsia estereotáxica de estas lesiones se realice también un muestreo de zonas de densidad próximas a las calcificaciones, tratando de encontrar pequeñas áreas de infiltración o microinfiltración.

MARCAJE DE LESIONES PREVIO A PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Entre el grupo de técnicas utilizadas para la localización de lesiones no palpables para su extirpación quirúrgica existen algunas muy antiguas, aunque todavía muy vigentes, como la biopsia dirigida por arpón metálico colocado por mamografía, junto a otras mucho más novedosas y que incluyen técnicas de medicina nuclear, como las técnicas denominadas ROLL y SNOLL.

Colocación de arpón metálico bajo guía ecográfica

Actualmente es la más utilizada para señalar lesiones no palpables de cara a su extirpación para biopsia o tratamiento conservador. Consiste en la colocación ecoguiada de un hilo de alambre metálico que atraviesa la piel desde el exterior y presenta un extremo profundo en forma de anzuelo, señalando la lesión. Si la lesión es muy irregular en su forma, o consiste en microcalcificaciones segmentarias, es aconsejable emplear dos o más arpones para señalar los márgenes de la lesión. La ecografía es la técnica de elección cuando la lesión es visible por ultrasonidos. Si la lesión ya ha sido confirmada como maligna mediante BP, en ese mismo acto se realiza la inyección intratumoral o peritumoral del radiofármaco necesario para la biopsia selectiva del ganglio centinela, cuando esté indicada, y debe complementarse mediante una ecografía de la pieza quirúrgica extirpada que confirme la inclusión de la lesión en su interior.

Es la más utilizada para señalar lesiones no palpables de cara a su extirpación para biopsia o tratamiento conservador.

Colocación de arpón metálico bajo guía mamográfica

Procedimiento muy utilizado desde hace más de 25 años, tanto para marcaje de lesiones malignas (tratamiento conservador) como para marcaje de lesiones previo a biopsia quirúrgica de lesiones que no se han podido diagnosticar con certeza mediante BP. Puede realizarse mediante sistema estereotáxico o mediante el método clásico del compresor fenestrado, de Kopans. Se realiza junto a la inyección del radiofármaco, si procede, y debe complementarse mediante la realización de radiografías de la pieza quirúrgica.

Colocación de arpón metálico bajo guía de RM

Técnica reservada exclusivamente para lesiones detectables por RM y no por ecografía ni por mamografía. Obliga a la utilización de material compatible con RM (titanio).

Técnicas con participación de medicina nuclear (ROLL y SNOLL)

Tanto el ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*) como el SNOLL (*Sentinel Node Occult Lesion Localization*) son técnicas de localización de lesiones no palpables en las que se emplean radiotrazadores. El fundamento consiste en la inyección del radiotrazador en la lesión problema, que es detectada en el quirófano mediante el empleo de una sonda intraoperatoria. Las ventajas de esta técnica de localización consisten en acortar el tiempo de la intervención, evitar la colocación de arpones metálicos y conseguir una mejor delimitación del tejido que se ha de extirpar. La técnica SNOLL combina además del ROLL la inyección de radiotrazador para la localización del ganglio centinela.

OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS (MISCELÁNEA)

Marcaje de lesiones previa a quimioterapia neoadyuvante

El desarrollo de la quimioterapia neoadyuvante en los últimos años ha sido muy importante, y también el porcentaje de tumores malignos tratados con neoadyuvancia, en los que se consigue una respuesta completa. Ello obliga a marcar con elementos metálicos las lesiones malignas, previniendo la posible desaparición completa de las lesiones al finalizar la neoadyuvancia, los cuales guiarán la colocación de los arpones en el momento del tratamiento quirúrgico.

Frecuentemente es necesario dejar colocados dos o tres marcadores, a fin de tener una mejor referencia sobre la situación y extensión de la lesión maligna en el momento de la cirugía posneoadyuvancia. Se trata de procedimientos cada vez más habituales en la tarea actual del radiólogo mamario y también muy sencillos de realizar. La colocación se realiza generalmente bajo control ecográfico, procurando la máxima precisión posible.

Inyección de radiotrazadores para biopsia selectiva del ganglio centinela

Como ya se ha comentado, el radiólogo especializado es el responsable de inyectar el radiotrazador en el interior del tumor o en sus inmediaciones, cuando se realiza la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela en lesiones no palpables. Existe cierta controversia sobre el lugar en que se debe realizar la inyección en carcinomas de carácter multicéntrico o multifocal.

Colocación de marcadores con otros objetivos

Ocasionalmente, el radiólogo mamario especializado se ve obligado a colocar un marcador metálico en algunas lesiones que no es capaz de localizar con seguridad en todas las proyecciones mamográficas o en la ecografía. El marcador se colocará por ultrasonidos si la lesión dudosa es claramente detectable por ecografía, pero no tanto por mamografía. Por el contrario, el marcador será depositado por estereotaxia cuando la lesión sea solamente visible en una proyección mamográfica, pero no en las otras ni en ecografía. El reciente desarrollo de técnicas como la tomosíntesis ha venido a auxiliar parcialmente al radiólogo en este problema.

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS CON FINALIDAD TERAPÉUTICA

Sistemas de biopsia extirpativa dirigida por imagen

Desde hace más de 15 años varias empresas del sector y grupos de trabajo han venido explorando sistemas capaces de conseguir una extirpación completa de

pequeñas lesiones benignas, atípicas e incluso malignas, en un medio no quirúrgico. Se trata de conseguir una colaboración entre radiólogos y cirujanos, a fin de extraer las pequeñas lesiones “en bloque”, bajo la guía de técnicas de imagen como la estereotaxia y la ecografía (US). Procedimientos conocidos como ABBI y SITE-SELECT han sido utilizados con resultados variables. Más recientemente se ha desarrollado un nuevo dispositivo (INTACT®) que persigue la extirpación radiodirigida de pequeñas lesiones mediante la introducción de una cánula que despliega posteriormente una cestilla formada por hilos metálicos de radiofrecuencia, que cauterizan el tejido circundante a la lesión, permitiendo su extirpación percutánea íntegra.

Sistemas de BAV de grueso calibre para extirpación de lesiones benignas

Algunos grupos de trabajo de nuestro país han publicado resultados interesantes en la extirpación de lesiones benignas, sobre todo fibroadenomas y papilomas, mediante la utilización de sistemas de BAV de grueso calibre (8 G). Se trata de la extirpación, dirigida por US o estereotaxia de numerosas muestras de la lesión, hasta conseguir su extirpación completa. La tasa de recidivas en estos casos es relativamente elevada.

Técnicas de ablación térmica para tratamiento de lesiones benignas y malignas

En el último decenio se ha suscitado un creciente interés por el tratamiento mínimamente invasivo de lesiones mamarias de carácter maligno, principalmente tumores infiltrantes. Entre estas técnicas mínimamente invasivas destacan los procedimientos de ablación térmica, todavía en fase de investigación, con resultados preliminares prometedores, aunque con algunos inconvenientes de índole práctica y económica. La ablación térmica consiste en la aplicación directa de calor o frío en el interior de los tumores, con el objetivo de destruirlos. Las principales técnicas de ablación empleadas en el tratamiento del cáncer de mama son cinco: radiofrecuencia (RFA), ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU), láser, microondas y crioterapia.

Existe creciente evidencia científica de que los pequeños carcinomas infiltrantes de mama pueden ser eficazmente tratados mediante la aplicación de técnicas mínimamente invasivas, particularmente la RFA. Todavía permanecen algunas dudas y serán necesarios ensayos clínicos de fase III, bien diseñados y realizados, que permitan comparar estas técnicas con la cirugía conservadora, en términos de progresión tumoral local y supervivencia, antes de confirmarlas como alternativa válida.

Salvo la ablación transcutánea por HIFU, el resto requiere la inserción percutánea intratumoral de una cánula o aplicador. La morfología de la zona de ablación

La ablación térmica consiste en la aplicación directa de calor o frío en el interior de los tumores, con el objetivo de destruirlos.

suele ser ovalada o esferoidal y el objetivo ideal del tratamiento es destruir el tumor y un margen de tejido circundante de 5-10 mm. Es importante colocar la cánula-electrodo en el centro del tumor y a ser posible siguiendo su eje mayor, para garantizar que la zona de ablación incluya el volumen total planificado. El tipo y tamaño del aplicador empleado deberá garantizar un efecto térmico de volumen suficiente.

La técnica más utilizada para guiar la inserción del aplicador es la US, seguida de la RM y, con mucha menos frecuencia, la estereotaxia. La utilización de la US como guía requiere que la lesión sea perfectamente identificable por ecografía y presente buena delimitación con el parénquima adyacente. La inserción del aplicador debe ser muy precisa y por ello debe ser realizada por radiólogos expertos en punción ecoguiada, usando equipos de alta resolución. A menudo es difícil monitorizar el efecto del tratamiento, debido a la instauración, lenta y progresiva, de una zona hiperecoica mal definida, constituida por microburbujas de vapor de agua y otros productos de la vaporización tisular, que impide visualizar el tejido subyacente.

La RM supera a la US en la definición de la extensión local del carcinoma infiltrante, permitiendo monitorizar el tratamiento de forma no invasiva mediante el empleo de secuencias específicas termosensibles. La RM también permite monitorizar la temperatura mediante la incorporación de sensores térmicos, ubicados en la punta de algunos aplicadores, que proporcionan información muy útil sobre la respuesta al tratamiento (disminución, total o parcial, de la captación del carcinoma infiltrante). No obstante, el uso de la RM es todavía limitado por motivos de índole práctica, como menor disponibilidad, tiempo prolongado de ocupación de la sala, frecuente incompatibilidad de la mayoría de sistemas ablativos con la RM o los artefactos producidos por el aplicador.

A continuación se repasan algunos detalles relacionados con las cinco técnicas de ablación térmica actualmente disponibles.

Radiofrecuencia

La radiofrecuencia (RFA) consiste en la inserción intratumoral de un electrodo, a través del cual se aplica una corriente alterna de alta frecuencia que induce agitación oscilante de los iones tisulares, esto produce calor por fricción que eleva la temperatura local y ocasiona finalmente coagulación tisular.

El daño tisular depende de la temperatura y duración del calentamiento. La homeostasis celular se mantiene por debajo de 40 °C. El calentamiento a 45 °C durante varias horas produce daño celular irreversible, mientras que a 50-55 °C el mismo efecto se consigue en escasos minutos. Entre 60 y 100 °C se produce coagulación tisular inmediata, con daño irreversible de las enzimas citosólicas y mitocondriales.

La técnica más empleada como guía es la US. El tipo y tamaño del electrodo determinan la extensión de la zona de ablación. Existen diferentes modelos (electrodos multifilamento expansibles, electrodos enfriados internamente, electrodos de perfusión). Los sistemas disponibles producen volúmenes de ablación esferoidales, con diámetros de entre 2 y 5 cm.

Los efectos adversos son infrecuentes e incluyen la posibilidad de quemadura cutánea o de pared torácica, lo que hace desaconsejable el uso de la RFA para tumores localizados a menos de 1 cm de estas estructuras.

Es imprescindible haber realizado un estudio histológico e inmunohistoquímico completo del tumor antes de la RFA. En las series con comprobación quirúrgica posterior, el estudio histológico de la pieza quirúrgica con hematoxilina-eosina (H-E) puede presentar grados variables de necrosis coagulativa, caracterizados por deshidratación celular, picnosis nuclear y eosinofilia citoplasmática más o menos intensas, pudiendo llegar hasta la destrucción celular completa. Puede haber células aparentemente normales en la zona de coagulación tisular que, sin embargo, se demuestran inviables en el estudio específico mediante la NADH-diaforasa.

El estudio diagnóstico previo debe incluir todas las técnicas de imagen disponibles, incluida, a ser posible, la RM, ya que es necesario conocer todas las características del tumor (tamaño, morfología, márgenes, componente *in situ* y multiplicidad), factores determinantes en la selección de los casos. También es obligada la estadificación ganglionar, mediante punción ecoguiada de adenopatías axilares sospechosas (si las hay) o mediante biopsia del ganglio centinela, en caso contrario. La demostración de afectación axilar no contraindica la ablación.

Si se decide utilizarla como alternativa a la cirugía conservadora, la RFA tiene como desventaja la imposibilidad de estudiar histológicamente el margen de ablación. Por ello, es aconsejable excluir el carcinoma ductal *in situ* puro y los tumores invasivos con componente *in situ* extenso, habitualmente indetectable por US. El carcinoma lobulillar infiltrante es también excluido en muchas series, por razones similares.

La RFA es el método de ablación térmica más utilizado en el tratamiento local experimental de los tumores malignos de mama y los resultados publicados son consistentes: la RFA produce destrucción completa del tumor en el 90-100 % de los casos. Esta conclusión se sustenta también en numerosas revisiones bibliográficas sistemáticas publicadas en los últimos años.

El número de series en las que la RFA no se siguió de tratamiento quirúrgico posterior es menor y todas ellas son estudios experimentales longitudinales, sin grupo control. El seguimiento del lecho tumoral es esencial en estos casos, pero todavía es objeto de debate y, aunque la mayoría de autores proponen la combinación de técnicas de imagen (fundamentalmente RM) y de punción percutánea, aún no existe consenso en cuanto al tipo y secuencia de estudios necesarios. La serie más numerosa sin comprobación quirúrgica es la de Ours, que incluyó a 54 pacientes con carcinomas de hasta 2 cm y, tras un seguimiento medio de 15 meses, no detectó progresión tumoral local ni metástasis ganglionar o a distancia en ningún caso. Las técnicas de seguimiento fueron exploración física, punción-citología, US y RM.

Podemos concluir que la RFA es una técnica efectiva, bien tolerada bajo anestesia local en entorno ambulatorio y con escasos efectos adversos. No obstante, la verdadera demostración de la ausencia de viabilidad celular tras la RFA deberá conseguirse mediante el seguimiento a largo plazo de pacientes no intervenidas quirúrgicamente, comparando tasas de progresión tumoral local y supervivencia en pacientes tratadas con RFA más radioterapia y en las tratadas con la terapia

actualmente establecida (cirugía conservadora más radioterapia). Mientras tanto, una indicación potencial de la RFA incluiría pacientes ancianas o con patología intercurrente que contraindique la cirugía, siempre con estricto consentimiento informado. La experiencia de nuestro grupo en este aspecto es escasa, ya que, aunque se sometió a RFA a 35 pacientes, solo una no fue intervenida posteriormente; era una mujer de 78 años, tratada exclusivamente mediante RFA con anestesia local. La paciente, tras una ablación indolora y sin complicaciones, continúa en seguimiento 6 años más tarde, sin signos de recurrencia y con resultados estéticos excelentes.

Más recientemente se plantean nuevas opciones terapéuticas, como combinación de RFA con quimioterapia liposomal, que podría potenciar la necrosis térmica. Asimismo, la administración intralesional de interleucinas (IL-7 e IL-15) tras la RFA podría desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral que inhibiría la progresión tumoral local o de metástasis, lo que abre otra posible línea terapéutica futura.

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU)

Es la única técnica termoablativa que no requiere la inserción de un aplicador intratumoral, por lo que la piel permanece íntegra. Consiste en focalizar un haz de US de 0,5 a 4 MHz, en un punto concreto localizado a la distancia precisa del generador. La energía acústica, al transformarse en calor, consigue un calentamiento del tejido diana que ocasiona coagulación tisular. La piel y tejidos circundantes muestran un incremento insignificante de la temperatura.

El volumen de tejido lesionado por cada haz de US es mínimo, por lo que la destrucción del volumen tumoral completo, con un margen de seguridad, requiere la superposición de múltiples haces de forma planificada. Ello prolonga la duración del procedimiento, que oscila entre 45 y 150 minutos.

La técnica de imagen más utilizada es la RM, que posibilita la monitorización de la ablación mediante el uso de secuencias específicas termosensibles. El procedimiento es generalmente bien tolerado bajo anestesia local y no conlleva complicaciones importantes, si bien está limitado por la baja disponibilidad de la RM y su prolongada duración. La US también se ha utilizado como guía.

En general, se consiguen mejores resultados en las series guiadas por US. Las experiencias con esta técnica incluyen series con cirugía y sin cirugía posterior y los resultados son muy heterogéneos, con porcentajes de ablación completa entre 20 y 100 %.

Laserterapia

Esta técnica utiliza fibras ópticas, insertadas en el tejido, para administrar energía luminosa, que incrementa la temperatura local, ocasionando, en última instancia, coagulación tisular.

La inserción de las fibras ópticas puede guiarse por diferentes técnicas de imagen. La RM, en concreto, puede utilizarse tanto para guiar la correcta colocación de las fibras como para monitorizar el proceso de ablación térmica.

El procedimiento suele ser bien tolerado bajo anestesia local y habitualmente no conlleva complicaciones importantes. Las primeras referencias se remontan a principios de los noventa y desde entonces pocas series han sido publicadas.

Microondas

Es la técnica menos conocida. Es un método electromagnético que induce destrucción tumoral mediante dispositivos con frecuencias comprendidas entre 900 y 2.450 MHz.

Exige la inserción intratumoral ecoguiada de una antena que emite radiación electromagnética, la cual crea un campo eléctrico oscilante que interacciona con las moléculas de agua, lo que genera calor por fricción.

Las series publicadas son escasas y con resultados dispares, generalmente pobres.

Crioablación o crioterapia

Se fundamenta en la destrucción tisular mediante congelación, que conduce a la disrupción de las membranas e induce la muerte celular. Técnicamente, consiste en la aplicación directa de temperaturas citotóxicas ($< -20\text{ }^{\circ}\text{C}$) mediante la inserción de una criosonda en el tejido. En los dispositivos actuales la congelación en la punta de la sonda se produce por descompresión de gas argón, según el efecto Joule-Thompson.

El método comprende dos ciclos consecutivos de congelación-descongelación. Durante el primero, se crea una “bola de hielo” anecoica que aumenta progresivamente hasta abarcar el volumen tisular planificado. A diferencia de la RFA, el margen anterior de la bola de hielo está muy bien definido y es bien visible por ecografía, por lo que permite controlar la extensión de la lesión térmica en tiempo real. La descongelación subsecuente es pasiva, por interrupción del flujo de argón, y su objetivo es sensibilizar las células para el siguiente ciclo de congelación. Tras finalizar el segundo ciclo, se realiza un último ciclo de descongelación activa, por helio, que facilita la extracción de la criosonda.

La indicación más frecuente es la ablación de fibroadenomas y sobre ello se han publicado varias series, con gran número de pacientes. La técnica es indolora, dado el efecto anestésico del frío, y carece de complicaciones. Los resultados son excelentes en términos de desaparición de la masa palpable, aunque la desaparición completa del nódulo puede requerir meses, incluso años. La crioterapia es aceptada por la FDA (Food and Drug Administration) como método idóneo para pacientes que deseen un tratamiento de fibroadenoma sin cirugía.

Más recientemente, se han publicado series de crioterapia en tumores malignos inferiores a 2 cm, con buenos resultados en términos de efectividad (destrucción tumoral completa en el 78 %) y ausencia de complicaciones.

La crioterapia ha sido también utilizada para localización prequirúrgica de carcinomas no palpables, como alternativa al uso de arpones. Mediante experimentación en ratones, se ha descrito un efecto inmunológico de la crioterapia, que

induciría una respuesta de linfocitos T antitumorales específicos en los ganglios que drenan el tumor y también respuestas sistémicas *natural killer* antitumorales, efectos que reducirían el riesgo de recidiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed M, Douek M. Sentinel node and occult lesion localization (SNOLL): a systematic review. *Breast*. 2013;22(6):1034-40.
- Alonso-Bartolomé P, Vega-Bolívar A, Torres-Tabanera M, Ortega E, Acebal-Blanco M, Garijo-Ayensa F, 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.
- Apesteuguía L, Mellado M, Sáenz J, Cordero JL, Repáraz B, de Miguel C. Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotaxic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography. *Eur Radiol*. 2002;12(3):638-45.
- Apesteuguía L, Ovelar A, Domínguez-Cunchillos F, Alfaro C, Trujillo R, Sanz MA, et al. Ablación por radiofrecuencia de carcinomas de mama: resultados preliminares de un ensayo clínico. *Radiología*. 2009;51:591-600.
- Apesteuguía L, Pina L, Inchusta M, Mellado M, Franquet T, de Miguel C, et al. Nonpalpable, well-defined, probably benign breast nodule: management by fine-needle aspiration biopsy and long-interval follow-up mammography. *Eur Radiol*. 1997;7(8):1235-9.
- Apesteuguía L, Pina LJ. Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *Insights Imaging*. 2011;2(4):493-500.
- Bergaz F, Pina L, Elorz M, Martínez-Cuesta A, Martínez-Miravete P, Regueira M, et al. Clip placement facilitating the approach to breast lesions. *Eur Radiol*. 2002;12(2):471-4.
- Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am Surg*. 1996;62(9):738-44.
- Fajardo LL, Jackson VP, Hunter TB. Interventional procedures in diseases of the breast: needle biopsy, pneumocystography, and galactography. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(6):1231-8.
- Insausti LP, Alberro JA, Regueira FM, Imaña J, Vivas I, Martínez-Cuesta A, et al. An experience with the Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI) system in the management of non-palpable breast lesions. *Eur Radiol*. 2002;12(7):1703-10.
- Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP 3rd, Lechner MC, Richardson TR, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology*. 2001;218(2):497-502.
- Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, Goldsmith CH, Kahn moui K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(5):388-97.
- Manenti G, Perretta T, Gaspari E, Pistolese CA, Scarano L, Cossu E, et al. Percutaneous local ablation of unifocal subclinical breast cancer: clinical experience and preliminary results of cryotherapy. *Eur Radiol*. 2011;21(11):2344-53.
- Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*. 2007;1;110(11):2420-7.
- Oura S, Tamaki T, Hirai I, Yoshimasu T, Ohta F, Nakamura R, et al. Radiofrequency ablation therapy in patients with breast cancers two centimeters or less in size. *Breast Cancer*. 2007;14:48-54.
- Palussiere J, Henriques C, Mauriac L, Asad-Syed M, Valentin F, Brouste V, et al. Radiofrequency ablation as a substitute for surgery in elderly patients with nonresected breast cancer: pilot study with long-term outcomes. *Radiology*. 2012;264(2):597-605.
- Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology*. 1994;193(2):359-64.

- Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF, et al. Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology*. 1990;176(3):741-7.
- Pina L, Apesteguía L, de Luis E, Sáenz Bañuelos J, Zornoza G, Domínguez Cunchillos F. Biopsy techniques for the diagnosis of non-palpable mammary lesions. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(3):345-58.
- Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ, Sneige N, Frable WJ, Berg WA, 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.
- Riedl CC, Pfarl G, Memarsadeghi M, Wagner T, Fitzal F, Rudas M, et al. Lesion miss rates and false-negative rates for 1115 consecutive cases of stereotactically guided needle-localized open breast biopsy with long-term follow-up. *Radiology*. 2005;237(3):847-53.
- Roubidoux MA, Sabel MS, Bailey JE, Kleer CG, Klein KA, Helvie MA. Small (< 2.0-cm) breast cancers: mammographic and US findings at US-guided cryoablation-initial experience. *Radiology*. 2004;233:857-67.
- Van Esser S, Stapper G, van Diest PJ, van den Bosch MA, Klaessens JH, Mali WP, et al. Ultrasound-Guided Laser-Induced Thermal Therapy for Small Palpable Invasive Breast Carcinomas: A Feasibility Study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2259-63.
- Wu F, Wang ZB, Cao YD, Zhu XQ, Zhu H, Chen WZ, et al. "Wide local ablation" of localized breast cancer using high intensity focused ultrasound. *J Surg Oncol*. 2007;96:130-6.
- Zhou W, Zha X, Liu X, Ding Q, Chen L, Ni Y, et al. US-guided percutaneous microwave coagulation of small breast cancers: a clinical study. *Radiology*. 2012;263(2):364-73.

Papel de la Medicina Nuclear en patología mamaria

F. M. Armas Serrano, M.^a A. Santana Borbones, V. Vega Benítez,
J. R. Hernández Hernández

Introducción

Cirugía radioguiada

Biopsia del ganglio centinela

Cirugía radioguiada de lesiones no palpables

(ROLL)

Estadificación

Gammagrafía ósea en el cáncer de mama

PET-TC en el cáncer de mama

INTRODUCCIÓN

La Medicina Nuclear se define como la rama de la Medicina que emplea los isótopos radiactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo y técnicas biofísicas afines para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica. En los últimos años hemos asistido al desarrollo de nuevas técnicas de esta especialidad que han desempeñado un papel importante en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico en el cáncer de mama, hasta el punto de que en la actualidad casi no se contempla el abordaje de esta patología sin la participación, en algún punto, de la Medicina Nuclear.

Los procedimientos llevados a cabo por el médico nuclear tienen en común la administración de un radiotrazador por diferentes vías (intravenosa, intralesional), la adquisición de imágenes y, en ocasiones, la localización quirúrgica de determinadas estructuras. El término radiotrazador hace referencia a una sustancia emisora de radiación (gamma, positrones, etc.) que por sus características puede ser detectada por distintos detectores de radiación: gammacámaras, sondas de detección, tomógrafos PET, etc.

Los procedimientos llevados a cabo por el médico nuclear tienen en común la administración de un radiotrazador, la adquisición de imágenes y, en ocasiones, la localización quirúrgica de determinadas estructuras.

Los procedimientos y/o exploraciones de Medicina Nuclear que tienen interés en la patología mamaria pueden dividirse en dos grandes grupos:

- Cirugía radioguiada: procedimientos empleados en el acto quirúrgico para la localización del ganglio centinela o lesiones no palpables.
- Estadificación: exploraciones como la gammagrafía ósea o el PET para la detección de metástasis a distancia.

CIRUGÍA RADIOGUIADA

La cirugía radioguiada consiste en la localización de determinadas estructuras mediante el uso de radiotrazadores. Estas sustancias son administradas previamente al acto quirúrgico, y durante el mismo se utilizan sondas de detección de radiación gamma que guían al cirujano en la localización del foco radiactivo, que procede generalmente del tumor o del ganglio o ganglios centinela. Se trata, por tanto, de una disciplina a caballo entre la Cirugía y la Medicina Nuclear que requiere la colaboración de especialistas de ambas ramas. La primera de estas técnicas que se desarrolló fue la biopsia del ganglio centinela, y a raíz de ella surgió la localización de lesiones no palpables de mama (ROLL, *Radioguided Occult Lesion Localization*) y la combinación de ambas (SNOLL, *Sentinel Node Occult Lesion Localization*).

Biopsia del ganglio centinela

El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio de una cadena que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y, por lo tanto, el primero en aco-

ger las células tumorales diseminadas por esta vía. El valor clínico del GC reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar, ya que en el modelo actual de la enfermedad se acepta que si el GC no contiene células tumorales tampoco el resto de los ganglios axilares presentará afectación metastásica.

El valor clínico del GC reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar.

Se trata de “una técnica diagnóstica aceptada como el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama”. Su empleo permite seleccionar qué grupo de pacientes no recibe beneficio adicional con la realización de una linfadenectomía axilar.

El fundamento de la técnica se basa en reproducir el drenaje linfático del tumor para localizar la primera estación ganglionar a la que llegarían las células tumorales diseminadas por esta vía. Para ello se inyectan trazadores (isotópicos o colorantes), capaces de drenar por vía linfática, alcanzar el GC, ser fagocitados o retenidos en él, y que puedan ser detectados posteriormente, por su color (en el caso de los colorantes) o por la emisión de radiación (radiotrazadores).

La técnica consta de los siguientes cuatro pasos:

- Inyección del radiotrazador.
- Adquisición de imágenes y marcaje cutáneo.
- Cirugía radioguiada.
- Análisis anatomopatológico.

Inyección del trazador

Cuando apareció la técnica muchos grupos utilizaban colorantes aisladamente o en combinación con radiotrazadores, pero en la actualidad se considera que es necesaria la utilización de radiotrazadores y se desaconseja el uso exclusivo de colorante. Los nanocoloides de albúmina, el coloide de estaño y el sulfuro de renio son los radiotrazadores más utilizados, y la actividad total administrada suele oscilar entre 0,5 y 3 mCi inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía.

También existe un consenso sobre la localización de la inyección, pues se admiten las localizaciones intratumorales/peritumorales y periareolar y/o subdérmica. En el caso de lesiones ya extirpadas, se aconseja la inyección periareolar, pericavitaria o intradérmica sobre la piel suprayacente.

Adquisición de las imágenes y marcaje cutáneo

La administración de radiotrazadores permite la adquisición de gammagrafías, que son el registro gráfico del drenaje linfático desde el lugar de inyección hasta el GC.

La realización de una gammagrafía previa a la intervención se basa en la necesidad de comprobar la migración del radiotrazador inyectado y en la de descartar drenajes extraaxilares. En el caso de ausencia de migración axilar, se recomienda la reinyección del trazador.

El médico nuclear, bajo visión gammagráfica y con ayuda de una fuente radiactiva, localiza el punto de piel suprayacente al GC y realiza un marcaje cutáneo en dicha localización, como guía inicial en el proceso quirúrgico.

Cirugía radioguiada

La secuencia temporal en cuanto a la realización de la biopsia depende de si se efectúa análisis intraoperatorio del GC. Iniciar la intervención por la axila evita contaminaciones axilares de tejido mamario y optimiza el tiempo de quirófano cuando el estudio patológico del GC se realiza por técnica molecular. Sin embargo, en el caso de realizar el estudio en diferido, es indiferente realizar la biopsia antes o después de la tumorectomía.

La sonda de detección gamma emite una señal acústica que orienta hacia el lugar en el que se encuentra el GC y ayuda al cirujano en su localización. Una vez extirpado, se comprueba que la señal emitida proviene del GC y se rastrea el lecho axilar en busca de otros posibles focos de radiactividad (ganglios secundarios). Se recomienda completar el acto con una exploración digital en busca de adenopatías palpables sospechosas no radiactivas pero susceptibles de ser biopsiadas.

Análisis anatomopatológico

El último consenso sobre la biopsia del GC recomienda el análisis intraoperatorio del GC siempre que sea posible, pues afirma que de este modo se aumenta la eficiencia de la técnica. Existen básicamente dos formas de analizar el GC: técnicas moleculares y estudio histológico.

El análisis anatomopatológico del GC es comentado con detalle en el capítulo de conceptos de anatomía patológica.

Criterios de indicación de la biopsia del GC

La biopsia del GC apareció como una técnica capaz de reemplazar la linfadenectomía en casos no necesarios. Al comienzo, los criterios de indicación eran muy estrictos y estaba restringida a un grupo seleccionado de pacientes con tumores de muy pequeño tamaño, sin cirugía previa sobre la mama, etc. El paso de los años y la evidencia científica han demostrado que la técnica es segura y que se puede aplicar en un abanico más amplio de pacientes. Por ese motivo, en la actualidad ya no constituyen criterios de contraindicación los casos con biopsia escisional previa, con cirugía mamaria plástica de aumento o reducción, ni tampoco los tumores multifocales o multicéntricos. Incluso en las recurrencias locales previamente tratadas con cirugía conservadora y biopsia del GC tampoco hay justificación para contraindicar una nueva biopsia, aunque en estos casos disminuyen las probabilidades de migración y el porcentaje de fallos en la localización del GC se eleva.

Aunque los criterios para la realización de la técnica del ganglio centinela no son iguales según las distintas fuentes consultadas, según la última propuesta de consenso de la biopsia del GC publicada por la SESP (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria), en el cáncer de mama es recomendable el diagnóstico histológico de carcinoma para la realización de la técnica, aunque también puede considerarse indicado en casos de pruebas de imagen altamente sugestivas de carcinoma y citología compatible con carcinoma:

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, con axila negativa (clínica, ecográfica y patológicamente si precisa).
- Carcinomas intraductales en los cuales se indica mastectomía o presentan alto riesgo de microinfiltración basándose en: tamaño mayor de 3 cm, palpable, alto grado histológico y comedonecrosis.

A la vista de los anteriores criterios se puede deducir que en la actualidad casi la única contraindicación absoluta para la realización de la técnica es la existencia de afectación metastásica ganglionar evidenciada mediante análisis anatómopatológico. Aun así, también se excluyen los carcinomas inflamatorios, los que han recibido radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy, y los carcinomas localmente avanzados con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

En la actualidad, casi la única contraindicación absoluta para la realización de la técnica es la existencia de afectación metastásica ganglionar evidenciada mediante análisis anatómopatológico.

Cirugía radioguiada de lesiones no palpables de mama (ROLL)

El GC no es la única estructura que se puede localizar gracias a la emisión de radiación gamma, ya que la inyección de un radiotrazador en el seno de una lesión mamaria permite localizarla de igual forma que se hace con el centinela, es decir, usando una sonda de detección intraoperatoria.

Se denomina ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*) a la localización y extirpación radioguiada de lesiones no palpables de mama, que son habitualmente asintomáticas, pero que se diagnostican mediante técnicas de imagen, motivo por el cual casi todas ellas llegan procedentes del *screening*.

Las lesiones no palpables de mama se dividen básicamente en tres tipos:

1. Distorsión y opacidades del parénquima mamario, que pueden ser signos tempranos de malignidad.
2. Microcalcificaciones: en relación con sus características de tamaño, forma, número y localización las agruparemos en:
 - Aparentemente benignas: que serán destinadas a control periódico, pudiendo valorar la punción con aguja fina (PAAF) o gruesa (BAG) dirigida por estereotaxia.
 - Sospechosas: que (tras ser estudiadas con PAAF o BAG) estarán destinadas a la biopsia quirúrgica previo marcaje de la misma, con posterior comprobación radiológica de la pieza.

3. Nódulos no palpables: los dividiremos en:

- Nódulos aparentemente benignos: que podrán ser fácilmente tipificables en ocasiones como ganglios intramamarios, lipomas o fibroadenomas. Pero en otras ocasiones no serán tipificables, en cuyo caso nos apoyaremos en la ecografía que los identificará como sólidos o quísticos y en la PAAF o BAG que determinará si es precisa su extirpación o es suficiente el control periódico.
- Nódulos aparentemente malignos: casi todos ellos están destinados al marcaje prequirúrgico y a su biopsia y posterior estudio radiológico de la pieza.

Por lo tanto, no en todas las lesiones ocultas de mama está indicada la extirpación, ya que hay que tener en cuenta no solo los hallazgos radiológicos, sino también los obtenidos tras PAAF y/o BAG, así como las características clínicas de la paciente, la edad, los antecedentes personales y familiares, etc. La técnica ROLL está indicada para aquellas lesiones de mama no palpables y sospechosas de malignidad sin diagnóstico anatomopatológico previo y susceptibles de ser biopsiadas quirúrgicamente, y para aquellas en las que se ha confirmado la malignidad y que también deben ser extirpadas.

Existe un último grupo de lesiones en las que está igualmente indicada la realización del ROLL, y es el formado por aquellos casos en los que un tumor maligno era inicialmente palpable, pero tras el tratamiento neoadyuvante (generalmente poliquimioterapia) desaparece a la exploración física y la paciente es susceptible de recibir un tratamiento conservador de la mama.

También existe una probable limitación de la técnica, y es el caso particular de lesiones que no son palpables, pero que tienen un tamaño considerable (microcalcificaciones extensas y/o dispersas, lesiones mayores de 2 cm). Hay que tener en cuenta que la técnica ROLL, al igual que otras técnicas de marcaje preoperatorio, localiza el centro de la lesión, pero si esta es muy grande probablemente haya zonas de la lesión alejadas de dicho centro en las que no se detecte radiactividad, pero que deben ser incluidas también en la pieza de resección. Para superar este inconveniente hay grupos que utilizan dos marcadores (en este caso semillas radiactivas), para delimitar los márgenes de la zona con calcificaciones dispersas. Y de la misma manera, hay otros centros en los que se realizan dos inyecciones en los límites de la lesión en vez de inyectar el radiotrazador en el centro de esta. Por último, existen autores que no recomiendan realizar el ROLL en lesiones mayores de 2 cm.

Como ya se ha avanzado, cuando la lesión que se va a extirpar con la técnica ROLL tiene un diagnóstico preoperatorio de malignidad o una alta sospecha, puede estar indicada también la realización conjunta de la biopsia del GC. El grupo de Milán ha acuñado el término SNOLL (*Sentinel Node and Occult Lesion Localization*) para designar la realización simultánea de ambas técnicas. Sin embargo, este término no ha tenido una amplia difusión, ya que en la literatura especializada hay autores que prefieren referirse por separado a cada uno de los procedimientos, porque en algunas pacientes puede estar indicada solo la técnica ROLL, en otras solo la biopsia del GC y en otras pueden estar indicadas ambas. En este último caso se habla de “cirugía radioguiada o radiodirigida de lesiones no palpables de mama y del GC”.

ESTADIFICACIÓN

La gammagrafía ósea (GO) en el cáncer de mama

La mayoría de las metástasis óseas se originan como lesiones intramedulares. Más del 90 % de las metástasis óseas se encuentran en la médula ósea (esqueleto axial) en los adultos. El hueso normal se encuentra en constante remodelado, manteniendo un equilibrio entre actividad osteoblástica (formadora) y osteoclástica (resortiva). Ante la presencia de una lesión metastásica en la médula ósea comienzan a producirse cambios reactivos en la formación y destrucción del hueso. Las metástasis agresivas de rápido crecimiento tienden a ser líticas, considerando la esclerosis un indicativo de lesión de crecimiento más lento.

El lugar más frecuente de metástasis a distancia en el cáncer de mama es el hueso. La columna vertebral es el lugar más frecuentemente afectado, seguido por las costillas. El esternón puede afectarse por diseminación directa desde la cadena mamaria interna. La apariencia de las metástasis óseas en el cáncer de mama es lítica, esclerótica o mixta.

El lugar más frecuente de metástasis a distancia en el cáncer de mama es el hueso.

La mayoría de pacientes con metástasis óseas están asintomáticos y las metástasis se detectan de forma incidental en *screening* rutinario o cuando aumentan los marcadores tumorales. La aparición de síntomas va ligada al aumento del tamaño de la lesión, con la consiguiente destrucción ósea, que puede provocar colapso o fractura o la presencia de complicaciones, tales como compresión medular o invasión de una raíz nerviosa.

El propósito de las técnicas de imagen es identificar las metástasis óseas lo antes posible para determinar la plena extensión de la enfermedad, evaluar la presencia de complicaciones secundarias a las metástasis (fracturas patológicas, compresión medular), monitorizar la respuesta a la terapia y, ocasionalmente, guiar la biopsia para confirmación histológica. Los métodos de detección por imagen incluyen varias modalidades que se basan en la visualización directa de la infiltración tumoral o en la detección de la reacción ósea al proceso maligno, pasando a llamarse modalidades de imagen morfológica (Rx, TC, RM) y modalidades de imagen funcional (GO planar, SPECT-TC, PET-TC). Se analizarán fundamentalmente estas últimas modalidades.

La detección de metástasis óseas en los estudios radiológicos necesita de una destrucción de hueso considerable. Así, la bibliografía cita entre un 30-70 % de desmineralización para poder visualizar una metástasis ósea en una radiografía. La TC puede detectar afectación cortical, pero es muy limitada en la afectación de médula ósea. Una vez que se ha producido destrucción ósea, la TC presenta unos rangos de sensibilidad entre 71-100 %.

Por su parte, la GO planar es capaz de detectar metástasis tempranas, llegando a adelantarse a la radiología general entre los 2-18 meses. La GO es la modalidad de imagen más utilizada para la detección de metástasis óseas, por su amplia disponibilidad y por su valoración de cuerpo completo en tiempo y coste razonables. En contraste con la radiología, cambios tan pequeños como un 5-10 % en la ratio

de la lesión con el hueso normal son suficientes para detectar anomalías en la GO. Las sensibilidades de detección de metástasis óseas de la GO publicadas varían entre el 62 y el 100 %, con una especificidad del 78-100 %.

La captación de la GO refleja la actividad metabólica esquelética y depende del flujo sanguíneo local y de la actividad osteoblástica. De aquí se deduce que la GO es segura en la detección de metástasis de mama y próstata y menos sensible en la detección de tumores en los que predominan las lesiones líticas sin mínima reacción osteoblástica o con ella. Las lesiones líticas pueden aparecer “frías” y se pasan por alto con frecuencia.

A pesar de la alta sensibilidad, el Tc^{99m}-MDP no es un trazador tumor-específico y también puede acumularse en lesiones óseas benignas. La detección de una única lesión o de pocas lesiones en la GO planar a menudo requiere la necesidad de realizar una TC para superar la limitada especificidad de la GO.

El añadido del SPECT (tomografía por emisión de fotón único) a la adquisición de la imagen planar ha mejorado la precisión diagnóstica, al aumentar la especificidad de la imagen, como por ejemplo en la columna vertebral, en la que diferentes patologías tienden a afectar a distintas regiones de la vértebra. Las metástasis vertebrales afectan a la región posterior del cuerpo vertebral y al pedículo, adyacente a la red venosa. El SPECT es más sensible para detectar lesiones óseas que la GO planar y se describen entre un 20-50 % más lesiones en la columna comparado con la imagen planar. El estudio híbrido SPECT-TC puede aumentar aún más la precisión en la localización anatómica.

Indicaciones de la GO en el cáncer de mama

El riesgo de afectación ósea depende del estado de la enfermedad y varía entre el 0,8 y el 2,6 % en estadios precoces (I y II), y entre 16,85 y 40,5 % en estadios avanzados (III y IV). Por lo tanto, el *screening* rutinario en pacientes asintomáticos con estadios precoces no se recomienda. La GO está indicada en pacientes con enfermedad avanzada o cuando existe sospecha clínica de afectación ósea.

Es interesante destacar que la GO tiene alguna limitación para valorar la respuesta a la terapia, ya que los hallazgos de la GO deberían mostrar una disminución de la intensidad de captación o una desaparición de las lesiones objetivadas en un estudio basal cuando la respuesta fuese favorable. Sin embargo, el proceso reparativo también se asocia con un aumento de actividad osteoblástica, no siendo capaz de diferenciar empeoramiento de respuesta completa. El “fenómeno *flare*” es un patrón de imagen en la GO en pacientes que están recibiendo terapia anti-hormonal y se caracteriza por un incremento de captación como resultado de una estimulación osteoblástica durante el proceso reparativo del hueso. Las lesiones líticas no visibles en la GO antes de la terapia se hacen evidentes como hiper-captaciones nuevas, que pueden ser mal interpretadas como progresión de enfermedad. Por lo tanto, las GO realizadas dentro de los primeros meses después de iniciado el tratamiento deben interpretarse con cautela para evitar interrupciones injustificadas del tratamiento. La secuencia de aparición temporal del “fenómeno *flare*” se establece entre los 3 y 6 meses, con disminución de la intensidad de

captación a partir del 6.º mes. Otras modalidades de imagen, como la TC, son las encargadas de diferenciar entre progresión y regresión de enfermedad en este periodo de tiempo basándose en los cambios de partes blandas.

PET-TC en el cáncer de mama

La tomografía por emisión de positrones (PET) se caracteriza por su alta resolución, cortes tomográficos de cuerpo completo y su capacidad de cuantificación de la intensidad del trazador. Al igual que el resto de las técnicas de medicina nuclear, la PET es capaz de evidenciar cambios funcionales en la médula ósea y en el hueso antes de que ocurran las alteraciones morfológicas.

Existen dos trazadores PET que se usan para valorar la enfermedad ósea maligna y son el flúor-18 (F^{18})-fluoride y la FDG (fluorodesoxiglucosa)- F^{18} .

F¹⁸-fluoride PET

Su mecanismo de captación es similar al del Tc^{99m} -MDP. La acumulación del F^{18} refleja el aumento de flujo sanguíneo regional y de recambio óseo, que caracteriza estas lesiones. La captación ósea de F^{18} -fluoride es dos veces mayor que la de Tc^{99m} -MDP y es más sensible, principalmente para lesiones líticas.

El F^{18} -fluoride PET-TC no es una modalidad de imagen realizada de forma rutinaria para detectar enfermedad ósea maligna. Se utiliza principalmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad metastásica ósea, es decir, con alta sospecha clínica de metástasis óseas o/y gammagrafía ósea negativa, y en estirpes tumorales en las que predominan lesiones óseas líticas.

En el cáncer de mama se han publicado altas sensibilidades de detección de metástasis óseas, tanto líticas como blásticas, incluso en pequeñas metástasis de médula ósea.

FDG-F¹⁸

Al ser un análogo de la glucosa, el $FDG-F^{18}$ es atrapado en la célula tumoral, y su ventaja es que detecta enfermedad esquelética y de partes blandas. La sensibilidad estimada para detección de metástasis óseas está comprendida en un rango entre 62 y 100 %, y rangos de especificidad entre 96 y 100 %.

La médula ósea normal presenta una baja intensidad de captación de $FDG-F^{18}$, sin embargo los pequeños cambios medulares que preceden a una reacción osteoblástica son objetivables. Estas metástasis tempranas pueden no ser evidenciadas por la gammagrafía ósea ni la TC.

Los estudios sugieren que $FDG-F^{18}$ PET es más sensible en detectar metástasis líticas que metástasis escleróticas. Se asume que existe mayor avidéz en las líticas por su alta ratio glucolítica y la relativa hipoxia que caracteriza a este tipo de lesiones, en contraste con las metástasis escleróticas, relativamente acelulares, menos agresivas y no tan propensas a la hipoxia.

En el cáncer de mama, al igual que en el resto de tumores, la FDG-F¹⁸ PET objetiva metástasis líticas con mínima reacción osteoblástica de forma predominante, que son pasadas por alto en la gammagrafía ósea. Por lo tanto, se recomienda el uso complementario de ambas para optimizar la detección de los tipos de metástasis.

En la detección de cáncer de mama primario, la avidéz FDG-F¹⁸ PET está influenciada por el fenotipo, con factores tales como el alto grado de proliferación o el índice de proliferación Ki-67 y el receptor estrogénico negativo particularmente asociado con una disminución de la captación de la enfermedad primaria. Las indicaciones actuales para detección de cáncer de mama primario se limitan a los carcinomas localmente avanzados, ya que tiene algunas limitaciones como son: tumores menores de 1 cm, subtipos histológicos bien diferenciados (carcinoma tubular y carcinoma *in situ*) y carcinoma lobular.

En la valoración de recurrencias, tanto locorregionales como a distancia, se utiliza como método complementario a las técnicas de imagen convencionales tanto morfológicas como funcionales.

En lo referente a la recaída ósea, la FDG-F¹⁸ PET supera a la gammagrafía ósea en la detección de metástasis predominantemente líticas, pero su habilidad para detectar las blásticas es controvertida.

La FDG-F¹⁸ también se utiliza en valoración de respuesta a la terapia. Hasta la fecha, los estudios prospectivos de evaluación de respuesta que usan FDG-F¹⁸ PET como trazador han sido en neoadyuvancia. En este contexto, los cambios de captación después de los primeros ciclos de quimioterapia pueden diferenciar entre pacientes con tumores respondedores de los no respondedores.

En lo que respecta a la valoración de respuesta a la terapia en las metástasis óseas, son pocos los estudios prospectivos hasta ahora; sin embargo, en estudios retrospectivos la FDG-F¹⁸ PET se ha evaluado en la respuesta de las metástasis óseas y se ha encontrado una fuerte correlación entre disminución de la intensidad de captación y respuesta clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K, et al. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Annals of nuclear medicine*. 2005;19(7):573-9.
- Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mam*. 2014;27:476-80.
- Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate. *Seminars in nuclear medicine*. 2001;31(1):28-49.
- Boughy JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA*. 2013;9;310(14):1455-61.
- Buck A, Schirrmester H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002;29(10):1317-23.

- Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Seminars in nuclear medicine*. 2001;31(1):50-61.
- Davila D, Antoniou A, Chaudhry MA. Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy. *Seminars in nuclear medicine*. 2015;45(1):3-15.
- Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(7):1144-50.
- Du Y, Cullum I, Illidge TM, Ell PJ. Fusion of metabolic function and morphology: sequential [18F]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(23):3440-7.
- Eubank WB, Mankoff DA. Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Seminars in nuclear medicine*. 2004;34(3):224-40.
- Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(2):272-8.
- Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(8):1356-67.
- Kuehn T, Bauerfeind IG, Fehm T, Fleige B, Helms G, Lebeau A, et al. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy - Final results from the prospective German, multiinstitutional SENTINA-Trial. *Cancer Res*. 2012;72.
- Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(11):2797-803.
- Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004;231(2):305-32.
- Schiepers C, Nuyts J, Bormans G, Dequeker J, Bouillon R, Mortelmans L, et al. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine-18-fluoride PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1997;38(12):1970-6.
- Schirrmeyer H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2381-9.
- Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(11):2101-11.
- Weinberg I, Majewski S, Weisenberger A, Markowitz A, Aloj L, Majewski L, et al. Preliminary results for positron emission mammography: real-time functional breast imaging in a conventional mammography gantry. *European journal of nuclear medicine*. 1996;23(7):804-6.

Las unidades de patología mamaria como unidades de gestión clínica

A. García Villanueva, M.^a V. Collado Guirao, R. Rojo Blanco

Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama
Antecedentes históricos de las unidades
de patología mamaria en Europa
Características de las UPM
Objetivos de las UPM
Nuevos modelos organizativos de las UPM
Estructura de las UPM como UGC
Consideraciones generales
Estructura/organización
Indicadores y estándares de calidad
Acreditación de las UPM

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en los países desarrollados. En el conjunto de nuestro país ocupa el tercer lugar en incidencia, tras el colorrectal y el de pulmón. Sin embargo, es el más frecuente en la mujer española y se estima una incidencia para el año 2015 de unos 22.000 nuevos casos. Esta incidencia es similar a las de la Europa mediterránea y central, Portugal e Irlanda, e inferior a las del Reino Unido, Francia, Alemania, Suiza, Bélgica y Holanda.

La supervivencia ha ido mejorando a escala mundial desde la década de los noventa; en nuestro país el índice de supervivencia es ligeramente superior a la media europea (82,8 % vs. 79,4 %).

El cáncer de mama es el mejor exponente de la necesidad del tratamiento multidisciplinar en oncología.

A pesar de la notable mejoría de su pronóstico, el cáncer de mama representa un importante problema sanitario en Europa (370.000 nuevos casos/año) y en nuestro país, con un elevado impacto social y económico.

El cáncer de mama es el mejor exponente de la necesidad del tratamiento multidisciplinar en oncología. Los avances en el conocimiento de su biología nos hablan de un cáncer heterogéneo y el progreso constante de las diferentes disciplinas de diagnóstico y tratamiento involucradas orienta hacia un tratamiento individualizado, personalizado. Estas realidades son responsables de la mejor supervivencia de las pacientes y de la menor morbilidad asociada a los procedimientos. Todo ello hace imprescindible que las pacientes sean atendidas en unidades multidisciplinarias y por profesionales especializados en la patología mamaria.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LAS UNIDADES DE PATOLOGÍA MAMARIA EN EUROPA

Se tuvo conciencia en la Unión Europea del importante problema de salud que representaba el cáncer de mama, de que la calidad de la atención en los distintos Estados Miembros no era uniforme y de que existían entre ellos diferencias considerables en los índices de supervivencia.

Los antecedentes de la estructura actual de las unidades de patología mamaria (UPM) en Europa se establecieron en Reino Unido en los primeros años de la década de los noventa del siglo pasado, a partir de la elaboración de un plan director de la atención oncológica en Inglaterra y Gales en el año 1995 (*A policy framework for commissioning cancer services*).

En dicho informe se concluye que el paciente es el centro del proceso asistencial; que los pacientes oncológicos deben recibir asistencia de alta calidad con un enfoque multidisciplinar y que debe realizarse en centros oncológicos de referencia o en las *cancer units* incluidas en hospitales generales. Estas unidades deben disponer de personal especializado, con especial dedicación, dotación tecnológica y económica adecuadas, y programas de formación continuada.

En el año 1998 la British Association of Surgical Oncology (BSGO) presentó una guía con sus criterios para una UPM ideal, basada en dichos informes.

La primera conferencia europea sobre cáncer de mama se celebró en Florencia en 1998, organizada conjuntamente por EUSOMA (European Society of Mastology), EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) y Europa Donna, y en ella se hizo la recomendación unánime de que todas las mujeres tengan acceso a ser tratadas en unidades multidisciplinarias especializadas en patología de la mama.

La EUSOMA, recogiendo el espíritu y las recomendaciones referidas, establece sus requisitos y guías clínicas para las UPM, en el año 2000, como nueva forma de trabajo que garantice una asistencia de calidad a todas las mujeres con cáncer de mama en los países miembros de la Unión.

En el año 2003 se aprobó una resolución del Parlamento Europeo en Estrasburgo sobre el cáncer de mama en la Unión Europea, en la que se hizo un llamamiento para que todas las mujeres con cáncer de mama de todos los Estados Miembros fueran atendidas en unidades multidisciplinarias especializadas y que se estableciera una red de centros acreditados con estas características. Igualmente se insistía en la formación adecuada del personal implicado y en el establecimiento de auditorías para garantizar el cumplimiento de los estándares de calidad y la mejora continua de la misma.

El paciente es el centro del proceso asistencial; los pacientes oncológicos deben recibir asistencia de alta calidad, multidisciplinaria, en centros oncológicos de referencia o en las cancer units de hospitales generales.

Todas las mujeres deberían tener acceso al tratamiento en unidades multidisciplinarias especializadas en patología de la mama.

CARACTERÍSTICAS DE LAS UPM

Una UPM debe ser un *servicio independiente con capacidad de autogestión* que integra un equipo multidisciplinar y que trabaja en una unidad de espacio propia con el objetivo de conseguir unos estándares de calidad definidos por las sociedades nacionales e internacionales y que ofrece una cartera de servicios a sus pacientes con cáncer de mama para atender a sus necesidades, clínicas, físicas y psicológicas.

Las UPM tienen en común establecer sus propios objetivos y velar por su cumplimiento, pero su estructura puede diferir dependiendo del modelo sanitario y de la peculiaridad organizativa de cada hospital a los que deben adaptarse para ser eficaces. No tienen lugar en ellas los personalismos, ni tienen porqué adaptarse a las jerarquías establecidas con criterios tradicionales.

Debe ser un grupo afín, con comunicación fluida entre sus miembros que permita rapidez en la toma de decisiones, implicado de manera voluntaria en la patología de la mama, con una estructura sencilla y una jerarquía aceptada y basada en criterios de liderazgo y reconocimiento profesional, con deseos de mejora constante y que considere como principal objetivo la atención integral y eficiente de las mujeres con patología de mama. El sistema estatutario no favorece la es-

estructura de las UPM, pero el empeño y perseverancia de profesionales con ideas claras vence estos obstáculos.

Ninguna organización social puede transformarse ni funcionar eficaz y eficientemente si los miembros que la componen no consideran como propios los problemas y las aspiraciones del conjunto y estas consideraciones deben estar presentes en la organización de las UPM.

OBJETIVOS DE LAS UPM

Los objetivos de las UPM se exponen a continuación:

- Asistencia integral y de calidad de la patología mamaria.
- Prevención/diagnóstico temprano, en conexión con los programas de cribado de cáncer de mama.
- Docencia:
 - Programas de educación en senología para la población, en aspectos de prevención, diagnóstico y tratamiento.
 - Programas y cursos de formación para especialistas.
 - Cursos de formación para MIR, medicina de familia, atención primaria, pregrado, enfermería, técnicos, etc.
- Investigación:
 - Estudios multicéntricos.
 - Ensayos clínicos.
 - Investigación básica en cáncer de mama.
- Formación continuada de los miembros de la UPM.

Requisitos para su implementación:

- Cartera de servicios claramente definida.
- Marco institucional: aceptación real de la UPM por los profesionales y dirigentes de los hospitales.
- Espacio físico único/consulta diferenciada.
- Responsable/coordinador de la unidad.
- Definición realista de objetivos.
- Disponibilidad de recursos humanos y materiales adecuados.
- Disponibilidad de sistemas eficaces de informatización para la evaluación de los resultados.
- Posibilidad de autonomía de gestión e incentivación para sus miembros.

NUEVOS MODELOS ORGANIZATIVOS DE LAS UPM

“La organización de la asistencia también contribuye a la mejora de los resultados del cáncer [...] no solo las mejoras terapéuticas” (Dr. J. M. Borrás Andrés/coordinador de la Estrategia Nacional del Cáncer del Sistema Nacional de Salud/1.ª Reunión de Coordinadores de UPM/2012).

Las UPM son unidades asistenciales, constituidas por múltiples especialidades, relacionadas con esa patología, atendidas por profesionales con especial

formación y dedicación preferente o exclusiva, en perfecta conjunción y en las que se obtienen los mejores resultados para las pacientes.

Las UGC (unidades de gestión clínica) suponen una nueva forma organizativa de las unidades asistenciales sanitarias, y las UPM lo son, para facilitar la gestión clínica y la atención integral y eficiente de las pacientes, dotando a los profesionales de una mayor autonomía de gestión. Es imprescindible la implicación y la participación activa y responsable de los profesionales para conseguir los objetivos.

La gestión clínica (GC) es útil para favorecer el entendimiento entre los gestores y los profesionales de la salud, tratando de hacer más clínica la gestión y más gestora la clínica. Es importante resaltar que compromete no solo a los profesionales sanitarios, sino también a los gestores y responsables institucionales de hospitales y otras estructuras sanitarias. Es por tanto básica la estabilidad y la profesionalidad de los gestores/directores médicos.

Una serie de circunstancias favorecen la implantación y el desarrollo progresivo de las UPM:

- Agotamiento del modelo jerárquico en las instituciones sanitarias y de las expectativas profesionales de los médicos.
- Necesidad de la participación de los profesionales para un mejor funcionamiento del sistema sanitario.
- Impulsar el sentido de pertenencia a la organización.
- Cambios jurídicos, tendencia hacia nuevas formas de gestión en la dirección de los hospitales y de los responsables sanitarios.
- Una gestión que contempla al paciente como centro del sistema.

Los elementos esenciales y los objetivos de la GC se adaptan perfectamente a la atención integral del cáncer de mama en las UPM:

- Considera a las pacientes el centro del proceso asistencial.
- Nuevo modelo organizativo orientado al proceso asistencial, que se contempla en su totalidad.
- Búsqueda de la eficacia, la eficiencia y la calidad de la asistencia.
- Autonomía de gestión (asignatura pendiente).
- Autoevaluación y orientación hacia una mejora continua de la calidad.
- Mayor implicación de los profesionales en la gestión de recursos para atenderla.

Las UGC suponen una nueva forma organizativa de las unidades asistenciales sanitarias, y las UPM lo son, para facilitar la gestión clínica y la atención integral y eficiente de las pacientes, dotando a los profesionales de una mayor autonomía de gestión.

ESTRUCTURA DE LAS UPM COMO UGC

Consideraciones generales

- Las consideraciones generales que se deben tener en cuenta son las siguientes:
- Deben atender todo el espectro de la patología de la mama y desde los programas de cribado hasta la enfermedad sistémica avanzada.

- Elaborar protocolos escritos de diagnóstico y de tratamiento para todos los estadios, basados en la evidencia científica y adaptados a las peculiaridades de cada centro. Actualización periódica de dichos protocolos.
- Para ser eficientes se recomienda su ubicación en hospitales grandes o de mediano tamaño, con un área al menos de 250.000-300.000 habitantes. Unidades funcionales en hospitales de menor tamaño, que *per se* no puedan cumplir todos los objetivos de las UPM son recomendables y factibles, pero relacionadas con las UPM de hospitales de referencia.
- Base de datos propia con la información diagnóstica, anatomopatológica, terapéutica y del seguimiento. Esta información debe estar disponible para la autoevaluación y la auditación periódicas, de acuerdo con los objetivos definidos de las unidades. Es fundamental para ello la figura del *data manager*.
- Debe atender un número suficiente de casos (más de 150 nuevos casos de cáncer de mama/año según EUSOMA), para mantener la experiencia del equipo y la eficiencia de la unidad, y sus miembros deben tener una formación específica y una dedicación preferente/exclusiva a esta patología.

Estructura/organización

Es necesaria la creación de un *comité permanente* dentro de la propia UPM, constituido por no más de 5-6 personas para que sea operativo. Se reunirá periódicamente para dilucidar cuestiones organizativas, de programación, gestión, de relación con la dirección del hospital o con el área sanitaria, detección de problemas de funcionamiento, etc. que afecten a la UPM.

La UPM debería ser la estructura que integre y coordine la asistencia de la patología mamaria en el hospital y a ser posible la única puerta de entrada a la misma. Esto no debe ser impuesto, sino consensuado, reconocido en el propio hospital, a veces en un proceso complejo de negociación con los diferentes profesionales, jefes de los servicios implicados y las direcciones y gerencias de los hospitales.

La procedencia de las pacientes puede ser variada:

- Programas de cribado.
- Ambulatorios/centros de atención primaria.
- Urgencias.
- Consultas/otros servicios del propio hospital.
- Otros hospitales.
- Otras procedencias.

Espacio de consulta diferenciada

Es muy importante contar con un espacio único, común, confortable para los integrantes de la unidad y para las pacientes, y ubicado de modo ideal próximo al área de radiodiagnóstico y de anatomía patológica. Facilita la relación entre las distintas especialidades, las estrategias y las decisiones de diagnóstico y tratamiento, la información y la relación con las pacientes y agiliza los circuitos asis-

tenciales. Al menos deberían pasar consulta, con la periodicidad que se considere, los oncólogos médicos y radioterápicos, cirujanos y ginecólogos, radiólogos, cirujano plástico y enfermería.

Área quirúrgica propia

Debe aspirarse a ella. El desarrollo y la evolución de las propias unidades con un mayor número de pacientes atendidas, la complejidad de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento (biopsia de GC, etc.) y la dependencia e interrelación con otras especialidades (cirugía plástica, radioterapia intraoperatoria, etc.) hacen sentir su necesidad. Permite organizar una programación más adecuada, un mejor aprovechamiento de los recursos humanos y técnicos y menos interferencias con las áreas quirúrgicas propias de los servicios.

Sesión clínica multidisciplinaria semanal

En ella se presentan los casos que se tratarán a lo largo la semana, con la decisión del esquema terapéutico y dejando constancia documental de las decisiones adoptadas. Los casos que se adaptan al protocolo se comentan de modo más somero, no aquellos que planteen problemas o dudas de diagnóstico o tratamiento, que serán discutidos de modo individual. Igualmente se elevará un acta con la decisión final consensuada, cuya copia constará en la historia clínica de la paciente.

Coordinador de la UPM

Su figura es fundamental para el equilibrio y la eficiencia de la organización. Debe ser aceptado y consensuado por todos; idealmente con dedicación exclusiva a la unidad y con capacidad de liderazgo en el grupo. Cada unidad lo elige según las características propias, pudiendo ser cualquier miembro, elegido de modo indefinido o con la periodicidad que se acuerde. Lo importante es que la resultante sea una unidad que trabaje en armonía, con objetivos aceptados por todos, buen espíritu de trabajo y colaboración, y con la intención de una mejora continua en la atención de las pacientes.

Componentes de la UPM

Deberá estar compuesta por miembros de cada una de las especialidades implicadas, en número proporcional a la participación en el proceso asistencial, al peso asistencial de cada unidad y con especial/exclusiva dedicación a la UPM. La composición varía a medida que progresan los conocimientos sobre el cáncer de mama, de manera que los componentes actuales son diferentes a los de hace unos años y serán muy distintos a los de un futuro próximo, que seguro incluirá a biólogos, bioquímicos, genetistas, etc.

El *equipo central* estaría formado por:

- Cirujanos/ginecólogos.
- Oncólogos médicos.
- Oncólogos radioterapeutas.
- Anatomopatólogos.
- Radiólogos.

Miembros asociados, igualmente importantes en su estructura y funcionamiento:

- Cirugía plástica.
- Rehabilitación.
- Genetista.
- Psicooncología.
- Medicina nuclear.
- Cuidados paliativos.
- Enfermera gestora de casos/enfermería.
- Administrativos/*data manager*.

Cada especialidad implicada en la patología de la mama debe tener unos estándares de calidad y objetivos específicos, una tecnología adecuada para lograrlos y una formación actualizada de su personal en esta patología.

Los profesionales que ejecuten la cirugía deben estar capacitados para realizar con seguridad los distintos procedimientos sobre la mama (tumorectomías, mastectomías) y las áreas ganglionares (biopsia de ganglio centinela, linfadenectomías axilares, etc.), así como las técnicas de reconstrucción o remodelación mamaria básicas, especialmente en aquellas unidades que no dispongan de cirujanos plásticos.

La recomendación de EUSOMA es que al menos cada cirujano encuadrado en una UPM debería realizar 50 intervenciones al año. Es difícil en nuestro medio aconsejar un número mínimo si consideramos que en la encuesta realizada por la Dra. B. Merck

el 23,8 % de las unidades estaban en hospitales con menos de 200 camas; la recomendación de EUSOMA no parece realista. La existencia en nuestro país de un 9 % de cirujanos en una UPM con dedicación exclusiva y del 45,2 % con dedicación preferente nos permite concluir que para estos casos, en general pertenecientes a hospitales de más de 200 camas, el número de 50 casos/año podría ser adecuado para justificar la eficiencia de estas unidades, pero no es un criterio absoluto de calidad.

En hospitales de menor tamaño existen unidades funcionales competentes con cirujanos con dedicación indistinta a la patología de la mama o a otras patologías. Para estas unidades es difícil establecer un número mínimo de intervenciones al año, en todo caso inferior a 50 casos/año por cirujano, pero pueden alcanzar criterios de calidad adecuados encuadradas en UPM de hospitales de referencia y actuando con protocolos comunes.

La EUSOMA recomienda que cada cirujano encuadrado en una UPM debería realizar al menos 50 intervenciones al año.

INDICADORES Y ESTÁNDARES DE CALIDAD

¿Qué indicadores de calidad se deberían contemplar? La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama es el indicador más importante de la efectividad

asistencial, pero existen otros muchos que miden la calidad del proceso. La información de los indicadores adoptados por cada unidad debe quedar registrada y es la herramienta fundamental para la autoevaluación en el cumplimiento de los objetivos y la progresión en la calidad asistencial de las pacientes. Algunos indicadores que se pueden destacar son:

- Tratamiento conservador > 60 %.
- Reconstrucción mamaria > 60 %.
- Falsos negativos en la biopsia del ganglio centinela < 5 %.
- Biopsias prequirúrgicas > 90 %.
- Supervivencia global y libre de enfermedad.
- Recidivas locorregionales < 5 % a los 5 años tras tratamiento conservador.
- Resultado estético bueno-excelente tras tratamiento conservador: 75-80 %.
- Estudio de márgenes/porcentaje de reintervenciones.
- Primera visita en un plazo no superior a las 2 semanas desde la solicitud.
- Intervalo de tiempo de confirmación diagnóstica-intervención quirúrgica de entre 7-15 días.
- Tratamiento sistémico poscirugía entre 3-4 semanas.

Los estándares de calidad que la SESPM considera para la acreditación de UPM son:

1. Reconocimiento de las UPM como unidades independientes por sus centros sanitarios, que aquellas tengan al menos una antigüedad de 3 años y con un espacio común/consulta diferenciada propia.
2. Equipos multidisciplinares integrados por especialistas en todas las disciplinas involucradas en el diagnóstico y tratamiento, con reuniones periódicas para la discusión individualizada de los casos clínicos.
3. Formación continuada, acreditada de los miembros de la unidad.
4. Protocolos escritos, actualizados, de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama.
5. Proveer atención a la patología mamaria benigna, a la prevención y diagnóstico precoz del cáncer de mama y de los estudios genéticos.
6. Servicios de soporte a las pacientes con cáncer de mama (psicosocial, educación sanitaria, prevención de linfedema, etc.) y de información sobre resultados de ensayos clínicos y de los progresos diagnósticos y terapéuticos.
7. Base de datos propia para autoevaluación y mejora de la calidad y disponible para una auditoría. Este es un aspecto de cumplimiento difícil en las UPM y la SESPM trata de facilitararlo ofreciendo el sistema SIRUMA (Sistema de Información en Red de Unidades de Mama).
8. Registro de la actividad asistencial de 3 años, de acuerdo con los indicadores de calidad establecidos.
9. Dotación tecnológica adecuada y actualizada para el proceso de diagnóstico y tratamiento.

A diferencia de EUSOMA, el Comité de Acreditación de la SESPM no considera un requisito imprescindible que en una UPM sean atendidos un número determinado de nuevos casos de cáncer de mama al año.

ACREDITACIÓN DE LAS UPM

La acreditación se entiende, en general, como el reconocimiento por una tercera parte autorizada de la competencia de una entidad para la realización de una actividad determinada, perfectamente definida, con una orientación decidida hacia la calidad y mejora continua.

La acreditación se entiende como el reconocimiento por una tercera parte autorizada de la competencia de una entidad para la realización de una actividad determinada, perfectamente definida, con una orientación decidida hacia la calidad y mejora continua.

El origen de la acreditación en nuestro ámbito se sitúa en el III Congreso de Cirujanos de Norteamérica (1912), con la iniciativa de E. Coldman para establecer una evaluación externa de los hospitales.

En nuestro país la acreditación asistencial ha tenido escaso desarrollo, si bien la Generalitat de Catalunya inició el camino al establecer una ley de mínimos que permitió concertar el sistema sanitario público con centros sanitarios de instituciones diversas. Esta iniciativa evoluciona de un modo evidente en la medida en que se percibe su importancia respecto al futuro de la organización de nuestro sistema sanitario. En un futuro inmediato el hospital será muy diferente del actual. Es posible que siga siendo el centro del sistema, pero en una transformación continua, no homogénea. En unos hospitales crecerán más unos servicios que en otros, que a su vez desarrollarán otras áreas diferentes, resultando así hospitales asimétricos, con servicios heterogéneos, específicos y más competitivos, en los que un sistema de acreditación será una exigencia.

Mediante el proceso de acreditación se verifica el cumplimiento por parte de las UPM de su propio plan de trabajo, su orientación hacia la calidad total y el logro de sus objetivos e indicadores de resultados.

La Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) en el año 1997 fue pionera en el mundo al establecer unos requisitos mínimos de calidad para la acreditación de las unidades de mama hospitalarias. Posteriormente han sido actualizados y agrupados en el Protocolo Nacional de Acreditación, regulado por la Normativa de Acreditación de Unidades de Mama. Las normas se centran en criterios y estándares de procesos de gestión, asistenciales y de resultados, haciendo énfasis en la atención al paciente y adecuando los requisitos a la realidad sanitaria del país y de los hospitales.

Los centros, que solicitan voluntariamente la acreditación, llevan a cabo previamente un proceso de autoevaluación que posteriormente ha de ser comprobado por la auditoría externa.

La acreditación para las UPM es una recomendación de la normativa europea y de nuestro Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) en la búsqueda de la máxima calidad asistencial para las pacientes con cáncer de mama. Pretende que las UPM acreditadas sean reconocidas por las pacientes, los profesionales y las autoridades sanitarias. La solicitud surge como una necesidad de reconocimiento y de autoevaluación de las propias unidades, después de un periodo de funcionamiento satisfactorio. Desde el año 2012 se celebran anualmente reuniones de coordinadores de UPM, auspiciadas por el MSSSI/SESPM, reflejo del interés y la importancia crecientes de las UPM en nuestro país.

A pesar de todo, aún queda mucho camino que recorrer para el desarrollo pleno de las UPM en España. En la encuesta realizada por la Dra. B. Merck sobre 88 UPM se pusieron en evidencia nuestros logros y nuestros puntos débiles. Entre estos últimos destacan:

- Radiólogos con dedicación a la patología mamaria: 59,7 %.
- Patólogos con dedicación a la patología mamaria: 64,2 %.
- No disponen de servicio de oncología médica: 25 %.
- No disponen de servicio de oncología radioterápica: 68 %.
- No disponen de servicio de gestor de datos (*data manager*): 89 %.
- No disponen de servicio de consulta diferenciada: 45 %.
- No disponen de servicio de psicooncología: 63 %.
- Cirujanos con dedicación exclusiva/preferente: 54 %.

La acreditación para las UPM es una recomendación de la normativa europea y de nuestro Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en la búsqueda de la máxima calidad asistencial para las pacientes con cáncer de mama.

El objetivo de la autogestión de las UPM como verdaderas UGC es una asignatura pendiente y son muy pocas las que han alcanzado el desarrollo pleno.

La profesionalidad, la implicación y la dedicación de los miembros de las UPM harán posible la mejora continua en la calidad de la asistencia de nuestras pacientes con cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

- Alponte ME, Merck B. Unidades de Patología Mamaria: virtuales o reales. Rev Senología Patol Mam. 2008;21(3).
- Basilio Bonet JE, Merck Navarro B, Cansado Martínez P, Calpena Rico R. Estructura y metodología de trabajo de las unidades funcionales de la mama. En: Sierra García G, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. Cirugía de la mama. Guías Clínicas de la AECC. Madrid: Arán Ediciones; 2006. p. 73-9.
- Cabasés Hita JM. La sanidad en España: marco conceptual, análisis de situación y recomendación en la perspectiva del 2020. En: Círculo de la Sanidad; 2013; p. 45-137.
- Colomer i Mascaró J, Dalmau i Matarrodona E. Diseños organizativos y modelos de cooperación en el sector sanitario. En: Oteo LA, editor. Madrid: Díaz de Santos; 2006; p. 67-129.
- EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. Eur J of Cancer. 2000;36:2288-93.
- Lorenzo Martínez S. Sistemas de gestión de la calidad. En: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. Cirugía de la mama. Guías Clínicas de la AECC. Madrid: Arán Ediciones; 2006. p. 115-39.
- Merck B, Ramos-Rincón JM, Cansado P, Blas Ballester J, Martínez-García F Ramos-Boyeró M, et al. Adecuación de las unidades de mama españolas a los criterios de EUSOMA. Resultados de la encuesta nacional. Cirugía Española. 2005;77(4):221-5.
- Pastor Aldeguer V, Sanz Sebastián C. Unidades de gestión clínica. En: Gestión Sanitaria. Calidad y seguridad de los pacientes. Madrid: Fundación MAPFRE, Ediciones Díaz de Santos; 2008. p. 105-10.
- Rutgers EJ. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. Eur J of Cancer. 2001;37:447-53.
- Temes Montes JL. Gestión clínica. En: Gestión Hospitalaria. MacGraw-Hill-Interamericana, 4.ª ed; 2007. p. 41-58.
- Vitaller Burillo J, Aranaz Andrés JM. Acreditación sanitaria. En: Gestión sanitaria. Calidad y seguridad de los pacientes. Madrid: Fundación MAPFRE, Ediciones Díaz de Santos; 2008. p. 147-153.

Cribado en cáncer de mama: luces y sombras

J. M.^a Sousa Vaquero, F. J. Medina Cano, L. Alfaro Galán, D. Legupin Tubío

Introducción

Historia del cribado

*Condiciones de un programa de cribado
según la OMS*

Control de calidad

Beneficios del cribado

*Reducción de la mortalidad debida
al cribado en ensayos aleatorizados*

*Reducción de la mortalidad debida a
screening en estudios poblacionales*

Sesgos de los programas de cribado

Sesgo de punto final

Sesgo de selección o voluntario sano

*Sesgo de adelanto del diagnóstico
(lead time bias)*

*Sesgo de duración de la enfermedad
(length bias)*

Riesgos del cribado

Falsos positivos

Sobrediagnóstico y sobretratamiento

Cáncer inducido por la radiación

Cáncer de intervalo

Controversias del cribado

Tipos de estudio

Edad de inicio y finalización del cribado

Balance riesgo-beneficio

Resumen

INTRODUCCIÓN

Se define como cribado o *screening* a la aplicación de una prueba cuya finalidad es detectar una enfermedad o trastorno potencial en una persona sin síntomas conocidos de esa enfermedad. La Sociedad Estadounidense de Cáncer recomienda cuatro principios:

Cribado o screening se define como la aplicación de una prueba cuya finalidad es detectar una enfermedad o trastorno potencial en una persona sin síntomas conocidos de esa enfermedad.

- Eficacia demostrada de la prueba para mejorar la morbilidad o la mortalidad.
- Los beneficios deben ser superiores a los riesgos.
- Los costes deben ser razonables en relación con el resultado previsto.
- La recomendación debe ser práctica y factible.

El *screening* o cribado, por tanto, utiliza una prueba para examinar a una población asintomática con respecto a una enfermedad determinada para identificar a los enfermos y, así, permitir que sea tratada en un estadio temprano, cuando hay más probabilidades de curación.

HISTORIA DEL CRIBADO

Condiciones de un programa de cribado según la OMS

En 1968, Wilson y Jugner plantearon para la Organización Mundial de la Salud (OMS) una serie de criterios que debe cumplir un programa de cribado:

- Los relativos a la *enfermedad*:
 - Que sea un problema de salud relevante y prevalente, con una incidencia elevada y causa de importante morbimortalidad, teniendo en cuenta los años de vida perdida en función de a qué segmento de edad afecta la enfermedad.
 - Que se conozca su historia natural y a partir de qué momento no se puede prevenir la mortalidad.
 - Que exista un tiempo desde el momento en que se puede detectar la enfermedad hasta que aparezcan los síntomas (fase preclínica detectable).
 - Que exista un tratamiento eficaz para los pacientes cuya enfermedad se detecte precozmente gracias a dicho programa.
- Los relativos a la *prueba de cribado*: que debe ser válida, fiable y aceptable en términos de seguridad.
- Los relativos al *programa de cribado*: que debe ser efectivo, factible y evaluable en términos de coste económico.

El cáncer de mama reúne todos los requisitos para ser objeto de un programa de detección precoz, dada su alta incidencia y prevalencia, su historia natural bien conocida (se estima que desde el inicio de las lesiones precursoras hasta su extensión sistémica pueden transcurrir 10 a 15 años), la existencia de una fase subclínica que puede durar hasta 3 años, la existencia de tratamiento eficaz en fases precoces (que alcanza tasas de supervivencia de hasta el 90 % a 5 años), o la existencia de pruebas adecuadas para el diagnóstico en dicha fase subclínica con una sensibilidad del 90 %, como es la mamografía.

En la Unión Europea se realizaron una serie de recomendaciones generales respecto al cribado; la más importante es que, en el contexto de las estrategias de salud pública, siempre se debería priorizar la prevención primaria frente al diagnóstico precoz de la enfermedad o prevención secundaria. No obstante, dado que, con respecto al cáncer de mama los principales factores de riesgo (sexo y edad) no son modificables, y que la actuación sobre el resto de factores intervenibles como obesidad, alcohol, dieta, tratamientos hormonales, etc. producirían un descenso de la mortalidad poco significativo, se hace más importante promover la prevención secundaria de la enfermedad mediante cribado mamográfico a partir de los 50 años.

Control de calidad

Los principales indicadores de los programas de cribado según las Guías Europeas se detallan en la tabla 7.1.

TABLA 7.1 PRINCIPALES INDICADORES DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO SEGÚN LAS GUÍAS EUROPEAS		
Indicador del rendimiento	Nivel aceptable	Nivel aconsejable
Proporción de mujeres invitadas que participan en el cribado	> 70 %	> 75 %
Proporción de mujeres con exploración de cribado radiográficamente aceptable	97 %	> 97 %
Proporción de mujeres satisfechas con el servicio de cribado	97 %	> 97 %
Proporción de mujeres informadas del procedimiento y programa establecido para la recepción de resultados	100 %	100 %
Proporción de mujeres a las que se les realiza una repetición técnica de la exploración de cribado	< 3 %	< 1 %
Proporción de mujeres a las que se les realizan imágenes adicionales en el momento de la exploración de cribado a fin de esclarecer los aspectos mamográficos	< 5 %	< 1 %
Proporción de mujeres recitadas para otras valoraciones:		
• Exploraciones de cribado iniciales	< 7 %	< 5 %
• Exploraciones de cribado subsiguientes	< 5 %	< 3 %
Tasa de detección de cáncer de mama, expresada como múltiplo de la tasa de incidencia de cáncer de mama subyacente, prevista en ausencia de cribado (IR):		
• Exploraciones de cribado iniciales	3 x IR	> 3 x IR
• Exploraciones de cribado subsiguientes	1,5 x IR	> 1,5 x IR
<i>Tomado de: Guías_radiologicas - Cap4_Guías_radiologicas.pdf; http://www.cribadocancer.com/images/archivos/mama/documentacion/guías_europeas/archivos/Cap4_Guías_radiologicas.pdf PAAF: punción-aspiración con aguja fina.</i>		

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 7.1
PRINCIPALES INDICADORES DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO
SEGÚN LAS GUÍAS EUROPEAS (CONTINUACIÓN)

<i>Indicador del rendimiento</i>	<i>Nivel aceptable</i>	<i>Nivel aconsejable</i>
Tasa de cánceres de intervalo como proporción de la tasa de incidencia de cáncer de mama subyacente, prevista, en ausencia de cribado:		
• En el primer año (0-11 meses)	30 %	< 30 %
• En el segundo año (12-23 meses)	50 %	< 50 %
Proporción de cánceres detectados mediante cribado que son carcinoma ductal <i>in situ</i>	10 %	10-20 %
Proporción de los cánceres detectados mediante cribado que son del estadio II+:		
• Exploraciones de cribado iniciales	25 %	< 25 %
• Exploraciones de cribado subsiguientes	20 %	< 20 %
Proporción de los cánceres detectados mediante cribado que son nodonegativos:		
• Exploraciones de cribado iniciales	70 %	> 70 %
• Exploraciones de cribado subsiguientes	75 %	> 75 %
Proporción de cánceres invasivos detectados mediante cribado de ≤ 10 mm de tamaño:		
• Exploraciones de cribado iniciales	≥ 20 %	≥ 25 %
• Exploraciones de cribado subsiguientes	≥ 25 %	≥ 30 %
Proporción de cánceres invasivos detectados mediante cribado de < 15 mm de tamaño	50 %	> 50 %
Proporción de lesiones no palpables productoras de anomalías mamográficas extirpadas con éxito en la primera intervención de biopsia de localización	95 %	> 95 %
Proporción de procedimientos PAAF guiados por imágenes con resultado insuficiente	< 25 %	< 15 %
Ratio de biopsias quirúrgicas abiertas benignas/malignas:		
• Exploraciones de cribado iniciales	≤ 1:2	≤ 1:4
Proporción de guías colocadas a 1 cm de una lesión no palpable antes de la escisión	90 %	> 90 %
Proporción de carcinoma ductal <i>in situ</i> sin disección axilar	95 %	> 95 %
<i>Tomado de: Guías radiológicas - Cap4_Guías radiológicas.pdf; http://www.cribadocancer.com/images/archivos/mama/documentacion/guías_europeas/archivos/Cap4_Guías_radiológicas.pdf</i> <i>PAAF: punción-aspiración con aguja fina.</i>		

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 7.1
**PRINCIPALES INDICADORES DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO
 SEGÚN LAS GUÍAS EUROPEAS (CONTINUACIÓN)**

<i>Indicador del rendimiento</i>	<i>Nivel aceptable</i>	<i>Nivel aconsejable</i>
Proporción de mujeres con tiempo de espera (días laborables):		
• Entre la exploración de cribado y el resultado de la exploración de cribado	15 dl	10 dl
• Entre el resultado y el día de la cita de valoración ofrecido a la mujer	5 dl	3 dl
• Entre la decisión quirúrgica de intervenir y la primera fecha de 3 semanas de ingreso ofrecida de \leq	90 %	> 90 %
<i>Tomado de: Guías radiológicas - Cap4_Guías radiológicas.pdf; http://www.cribadocancer.com/images/archivos/mama/documentacion/guías_europeas/archivos/Cap4_Guías_radiológicas.pdf PAAF: punción-aspiración con aguja fina.</i>		

La calidad de un programa de *screening* puede evaluarse siguiendo los criterios de control de calidad de cribado elaborados por el Sistema Nacional de Salud Británico. La Comisión Europea publicó las *Guías Europeas de Garantía de Calidad en Diagnóstico y Screening de Cáncer de Mama* que, ya en su 4.^a edición de 2006, recomiendan una serie de normas para epidemiólogos, radiólogos, técnicos, patólogos y cirujanos que posibiliten la unidad de criterios sobre efectividad de un programa de cribado. Entre estas normas destacan un índice de revisiones del 5 %, más de 5 cánceres por cada 1.000 mujeres cribadas, de los que 1,5 deberían ser menores de 10 mm y al menos el 10 % de carcinoma *in situ* y un índice de cánceres de intervalo de menos de 1 por cada 1.000 mujeres o menos de un 30 % de los cánceres diagnosticados en el programa.

BENEFICIOS DEL CRIBADO

Reducción de la mortalidad debida al cribado en ensayos aleatorizados

El mejor método para probar la eficacia de dicho programa de detección precoz es el ensayo controlado aleatorizado, es decir, dividiendo al azar una gran población en un grupo que se somete al cribado mamográfico y otro grupo de referencia no cribado. Entre los años sesenta-ochenta se realizaron siete grandes ensayos que incluían a cerca de 500.000 mujeres en Norteamérica y Europa y otro posterior a esa fecha; dichos ensayos difirieron en el diseño, el reclutamiento de participantes, las intervenciones (tanto de detección como de tratamiento), la gestión del grupo control, el cumplimiento de la asignación a los grupos de cribado y control y el análisis de los resultados.

Existen básicamente ocho ensayos aleatorizados sobre *screening* en cáncer de mama: New York y Canadá (NBSS) en Norteamérica, Edimburgo y UK Age Trial en Reino Unido, y Malmö, Two-County (Ostergotland y Kopparberg), Gotemburgo y Estocolmo en Suecia. En la tabla 7.2 se resumen cronológicamente y se describen esquemáticamente sus aspectos principales.

Así, varios países europeos y americanos comenzaron implementando programas de cribado mamográficos en los años ochenta y noventa tras la publicación de estos ensayos randomizados, algunos metaanálisis y estudios observacionales, en los que se comunicaba una *reducción de entre el 25 y el 30 % en la tasa de mortalidad de cáncer de mama*, aunque dicha reducción se sitúa entre el 9-15 % tras diversos ajustes estadísticos.

TABLA 7.2
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ENSAYOS SOBRE CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA

Estudio	Año	Duración	Reclutamiento	Mujeres cribadas/ control	Edad	Tipo de estudio	Intervalo (meses)	Rondas	Proyección	Seguimiento (años)
Health Insurance Plan of Greater New York	1963	3,5	Miembros del plan de salud, New York	30.239 30.256	40-64	M + EF	12	4	2	18
Malmö I y II	1976	8,8	Todas las mujeres nacidas entre 1927-1945 residentes en Malmö, Suecia	21.088 21.195	45-70	M	18-24	9	2, luego 1 o 2	15
Swedish Two County	1977	6,5	Mujeres procedentes de los condados de Ostergötland y Kopparberg en Suecia	77.080 55.985	40-74	M + AE	24-33	3	1	20
Edinburgh	1978	6,4	Mujeres residentes en dicha ciudad	22.944 21344	45-64	M + EF	24	2-4	2, luego 1	14
Canadá I	1980	4,6	15 centros en Canadá con participantes autoseleccionadas	25.214 25.216	40-49	M + EF + AE	12	4-5	2	13
Canadá II	1980	4,6	15 centros en Canadá con participantes autoseleccionadas	19.711 19.694	50-59	M + EF	12	4-5	2	13

AE: autoexploración; EF: exploración física; M: mamografía.
Modificado de: *Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the U. S. Preventive Services Task Force. Prepared For: Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. 540 Gaither Road. Rockville, MD 20850. www.ahrq.gov. Contract Number 290-02-0024, Task Order Number 2.*

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 7.2
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ENSAYOS SOBRE CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA (CONTINUACIÓN)

Estudio	Año	Duración	Reclutamiento	Mujeres cribadas/control	Edad	Tipo de estudio	Intervalo (meses)	Rondas	Proyección	Seguimiento (años)
Stockholm	1981	4,6	Residentes en el sudeste de Estocolmo, Suecia	40.318 19.943	40-64	M	24-48	2	1	11
Göteborg	1982	6,4	Mujeres nacidas en desde 1923-1944 que residían en Gotemburgo, Suecia	20.724 28.809	39-59	M	18	5	2, luego 1	12
UK Age Trial	1991	11	23 unidades de screening del Nacional Health Service en Inglaterra, Escocia y Gales	53.884 106.956	39-41	M	12	4-6	2, luego 1	10

AE: autoexploración; EF: exploración física; M: mamografía.
Modificado de: Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the U. S. Preventive Services Task Force. Prepared For: Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. 540 Gaither Road. Rockville, MD 20850. www.ahrq.gov. Contract Number 290-02-0024, Task Order Number 2.

Reducción de la mortalidad debida a *screening* en estudios poblacionales

El efecto del *screening* sobre la mortalidad en estudios poblacionales puede apreciarse en la figura 7.1.

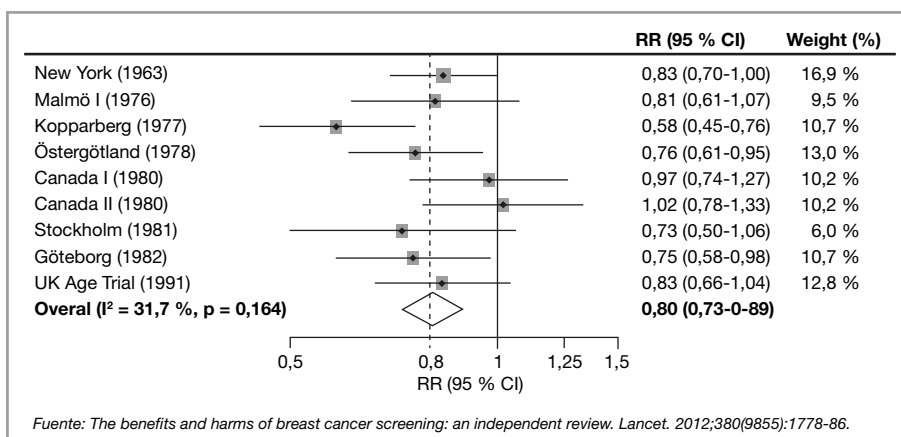


Figura 7.1. Efecto del cribado sobre la mortalidad en los principales ensayos.

Aunque los ensayos controlados aleatorizados sobre el cribado en cáncer de mama han mostrado resultados sobre cómo dicho cribado reduce la mortalidad de cáncer de mama en condiciones ideales, los estudios poblacionales (por ejemplo ensayos controlados no randomizados de poblaciones a las que se aplica *screening* vs. las que no, y estudios de casos-control en comunidades) proporcionan información sobre la reducción de la mortalidad que dichos programas de cribado originan en poblaciones reales, y es de vital importancia comprobar si la reducción en muertes de los ensayos se mantiene en los servicios de *screening* implantados en los diversos países.

En Estados Unidos, la contribución del *screening* mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama se cifra entre el 28 al 65 % del total del 24 % de reducción de mortalidad habida entre esos años, y el resto se atribuye a avances en terapias adyuvantes.

Países como Canadá (24 %), Dinamarca (25 %), Finlandia (22 %), Islandia (35 %), España (36 %) o Italia (36 %) igualmente han publicado descensos en la mortalidad por cáncer de mama desde la introducción de servicios de *screening*.

SESGOS DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO

En la historia natural del cáncer de mama existen dos fases: una etapa en la que la enfermedad no se detecta clínicamente (subclínica, preclínica o de latencia) y otra clínica en la que los síntomas la hacen perceptible. A su vez, hay que definir el periodo de detección durante la fase de latencia (*sojourn time*), que se extiende desde que se puede detectar la enfermedad en cualquier tipo de prueba hasta la aparición de las manifestaciones clínicas, y el periodo de adelanto diagnóstico (*lead time*), que es el periodo comprendido desde que se diagnostica con cribado y el comienzo de la fase clínica (Figura 7.2).

El conocimiento del crecimiento tumoral es importante para diseñar ensayos clínicos y programas de cribado; así, un estudio estima que el tumor duplica su tamaño en un tiempo que oscila entre 80 y 260 días, y que el tiempo de latencia desde que puede ser diagnosticado por *screening* hasta que se hace sintomático oscila entre 1,3 a 4,2 años.

Incluso en el caso de que el tratamiento del cáncer de mama no sea efectivo, el diagnóstico precoz por *screening* mamográfico provocará un aparente aumento de la supervivencia motivado por varios tipos de sesgos.

El diagnóstico precoz por *screening* mamográfico provocará un aparente aumento de la supervivencia motivado por varios tipos de sesgos.

Sesgo de punto final

Uno de los factores que pueden dar lugar a confusión es el *end-point* o punto final de los estudios, que en el caso de los ensayos aleatorizados es la mortalidad por cáncer de mama, pero también puede ser reflejada la “mortalidad por otros cánceres” y la “mortalidad por todas las causas”. Debido a una mala clasificación de la causa de la muerte, la mortalidad por cáncer de mama puede ser un resultado no fiable que provoque un sesgo favorable al cribado.

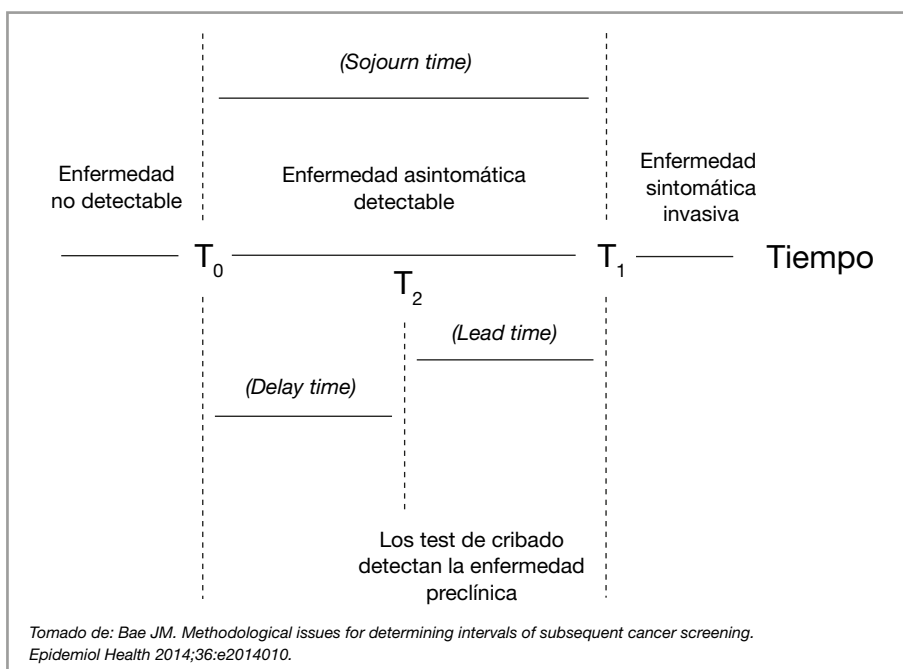


Figura 7.2. Historia natural del cáncer de mama.

Sesgo de selección o voluntario sano

Las mujeres que acuden voluntariamente a dichos programas presentan en general mejor estado de salud y menor mortalidad general y por cáncer de mama, lo cual hace que el *screening* tienda a aportar datos más beneficiosos de los que en realidad le corresponden.

Sesgo de adelanto del diagnóstico (*lead time bias*)

Dado que el cribado mamográfico permite adelantar el diagnóstico de la enfermedad antes de que la clínica comience, el intervalo entre dicho diagnóstico (asintomático) y el final natural de dicha enfermedad es mayor que el intervalo existente entre el inicio de la sintomatología y el final de la enfermedad, lo que hace aparentar un aumento en la supervivencia, sin que en realidad el diagnóstico precoz haya mejorado el pronóstico, solo que la paciente ha conocido durante más tiempo su enfermedad.

Sesgo de duración de la enfermedad (*length bias*)

Este sesgo ocurre debido a la heterogeneidad del cáncer, que presenta un amplio espectro de actividad biológica, de modo que algunos pacientes presen-

tan tumores agresivos, de rápido crecimiento con cortos periodos asintomáticos mientras otros son menos agresivos, de crecimiento más lento y con periodos asintomáticos más prolongados y, por lo tanto, más fácil y frecuentemente identificados en un programa de *screening*, de modo que pueden parecer mejorar la supervivencia cuando en realidad solo ha ocurrido que dicho programa ha seleccionado los de mejor pronóstico.

RIESGOS DEL CRIBADO

Falsos positivos

Se considera falso-positivo a aquel resultado mamográfico del que se deriva una recomendación para estudio diagnóstico complementario de imagen o de muestra de tejido en una mujer que no tiene ningún hallazgo de cáncer de mama en el plazo de un año.

La tasa de falsos positivos es más alta en mujeres jóvenes y también es mayor si la mamografía es anual.

La tasa de falsos positivos es más alta en mujeres jóvenes dado que la lectura es más difícil y la incidencia de cáncer menor, y también es mayor si la mamografía es anual en lugar de bienal.

Según las Guías de Calidad Europeas, la razón de biopsias benignas/malignas en exploraciones iniciales y subsiguientes debe ser como mínimo menor o igual a 1:2, siendo lo deseable 1 por cada 4.

Sobrediagnóstico y sobretratamiento

El efecto extremo del sesgo de duración de la enfermedad es el llamado “sobrediagnóstico”. El término sobrediagnóstico se aplica a la enfermedad que se detecta mediante cribado que no habría causado morbilidad ni mortalidad de no haberse diagnosticado; es decir, obliga a pacientes a recibir tratamiento y causa morbilidad médica y psicológica sin reducir la mortalidad por un cáncer que, si no se hubiese descubierto, no hubiese generado ningún perjuicio.

Este sobrediagnóstico se identifica cuando el número de cánceres detectados por cribado excede al número de cánceres diagnosticado en el grupo de control; sin este sesgo ambos grupos deberían igualarse a largo plazo, aunque los del grupo de cribado se diagnostiquen más precozmente. La explicación podría radicar en el hecho conocido de que algunos casos de carcinoma *in situ* de la mama no desarrollan carcinoma invasivo.

La consecuencia lógica del diagnóstico excesivo es el *sobretratamiento* y se estima que el uso de mamografía de cribado podría haber incrementado el número de mastectomías hasta en un 20 % debido al número de casos de carcinoma *in situ* que se tratan con dicha técnica.

Cáncer inducido por radiación

Las radiaciones ionizantes son un factor de riesgo de desarrollo de cáncer de mama, pero precisa altas dosis y edad precoz para desarrollar su efecto carcinogénico. En un modelo estadístico de la Radiological Society of North America los resultados mostraron que en 100.000 mujeres que recibieran 3,7 mGy en ambas mamas en un *screening* anual desde los 40 a 55 años y bienal hasta los 74 años se provocarían 86 casos de cáncer, 11 muertes debido a la radiación y 136 años de vida perdidos, pero la detección precoz salvaría 497 vidas y más de 10.600 años de vida.

Aunque el riesgo de cáncer de mama inducido por la radiación en mujeres con mutaciones *BRCA* diagnosticadas no parece claramente aumentado, el hecho de iniciar el cribado como media a los 35 años y la existencia de estudios que sí parecen aumentar dicho riesgo hace que en dichas mujeres deban utilizarse estas pruebas diagnósticas con mayor cautela.

Cáncer de intervalo

Un caso especial de tumores sintomáticos serían los cánceres de intervalo, entendidos estos como los que se presentan en una población sometida a cribado mamográfico en el periodo de tiempo comprendido entre un *screening* normal y la siguiente invitación a *screening*. Generalmente se refleja que entre un 10-20 % de los casos de cáncer en una cohorte invitada a un programa de *screening* mamográfico son diagnosticados entre rondas de examen mamográfico.

Algunos artículos refieren que los tumores que aparecen *de novo* tras una mamografía normal (verdaderos tumores de intervalo) pueden tener mayor velocidad de crecimiento y peor pronóstico que los que ya estaban en dicha mamografía pero no fueron diagnosticados (falso negativo). Exhiben generalmente un comportamiento más agresivo que los detectados por *screening*, con un porcentaje mayor de afectación ganglionar, mayor tasa de mortalidad y menor supervivencia.

CONTROVERSIAS DEL CRIBADO

Tipos de estudio

Mamografía

Es la exploración complementaria que ha demostrado mayor eficacia en la detección del cáncer de mama en fase preclínica y que continúa siendo el método de cribado recomendado por las sociedades científicas pese a la aparición de nuevas pruebas.

Existe variabilidad en cuanto a si deben ser una o dos las proyecciones mamográficas practicadas, pero sí existe con-

La mamografía es la exploración complementaria que ha demostrado mayor eficacia en la detección del cáncer de mama en fase preclínica.

senso en cuanto a que la proyección oblicua medio lateral debe ser la utilizada en el caso de que se realice una sola, dado que es la que con más probabilidad puede incluir a todo el tejido mamario (y prolongación axilar) con una sola imagen y detectar un mayor número de tumores mamarios. La proyección craneocaudal es la siguiente proyección relevante en el cribado del cáncer de mama, pues permite aplicar mayor compresión. Ambas, correctamente aplicadas, exploran de forma completa todo el tejido mamario.

La doble proyección aumenta la tasa de detección de tumores infiltrantes menores de 15 mm hasta en un 45 %, podría incrementar el porcentaje de carcinomas *in situ* en un 3 %, evita hasta un tercio de derivaciones hospitalarias por falsos positivos y evita 6 de cada 1.000 biopsias respecto a la proyección única, de manera que hasta un 65 % de lesiones visibles en una proyección única puede resolverse con otra proyección.

El estudio mamográfico que utiliza las dos proyecciones de cada mama ha demostrado ser más eficaz.

Según las Guías Europeas de Control de Calidad de los programas de cribado del cáncer de mama, el estudio mamográfico que utiliza las dos proyecciones de cada mama ha demostrado ser más eficaz, especialmente en la primera ronda de cribado.

Existen varias opciones de lectura de la mamografía:

- Única lectura: la más barata pero que menos cánceres detecta.
- Doble lectura independiente: la que diagnostica más tumores pero también genera más derivaciones hospitalarias.
- Doble lectura consensuada: diagnostica los mismos casos, pero reduce el número de derivaciones independientes.
- Doble lectura simultánea: poco operativa.

El sistema de doble lectura radiológica aumenta la sensibilidad de la exploración de cribado entre un 5-15 %. Por otra parte, para cumplir los estándares de las Guías Europeas de Calidad de los programas de cribado, se exige que los radiólogos encargados de realizar las lecturas mamográficas informen más de 5.000 mamografías anuales.

Con respecto a la *periodicidad*, no parece que la mamografía de *screening* anual reporte beneficios evidentes respecto a la bienal; así lo corrobora un estudio observacional entre mujeres de 50 a 69 correspondientes a programas de *screening* en EE. UU. (anual) y Noruega (bienal) en los que no se apreciaron diferencias respecto a la tasa de diagnóstico ni el estadio.

Otras técnicas

Actualmente no existe evidencia para recomendar la *ecografía* como método de cribado poblacional en el cáncer de mama, aunque sí es un método complementario a la mamografía eficaz para caracterizar las lesiones vistas en la mamografía.

La *mamografía digital* ha demostrado una capacidad de diagnóstico de cáncer de mama similar a la convencional, pero con una mayor precisión en las mujeres perimenopáusicas, menores de 50 años o con mamas densas.

Los sistemas CAD (*Computer-aided Detection System*), diseñados como forma de ayuda a radiólogos en la interpretación de imágenes, pueden mejorar la sensibilidad del cribado mamográfico de forma limitada, pero esta ventaja puede ser neutralizada al generar una tasa de rellamada mayor y una tasa de sobrediagnóstico más alta. El alto coste y los estudios publicados sobre los programas CAD, que no han demostrado mejorar las tasas de mortalidad, no han favorecido su implantación.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de imagen con mejor sensibilidad que la mamografía, pero menor especificidad de las lesiones diagnosticadas, lo que hace aumentar los falsos positivos y el número de biopsias innecesarias, por lo que no se recomienda como método de cribado en la población general. Los resultados de varios estudios sugieren que la RMN debería ser la técnica de *screening* en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama.

La tomosíntesis tiene mayor sensibilidad y especificidad, presenta mayor capacidad en caracterizar diversas anomalías de la mama y con una dosis de radiación menor, por lo que dicha técnica ha generado muchas expectativas.

Edad de inicio y finalización del cribado

Existe un gran nivel de acuerdo científico sobre la capacidad del cribado poblacional para reducir la mortalidad por cáncer de mama, pero persiste la controversia sobre a qué edad deberían iniciar el programa las mujeres.

Esta incertidumbre se basa en la falta de evidencias sólidas sobre las mamografías periódicas en el tramo de edad de 40-49 años debido a:

- La menor incidencia del cáncer de mama en edades jóvenes hace que el programa de cribado pierda efectividad.
- A la mayor densidad mamográfica de las mujeres jóvenes, lo que disminuye la precisión diagnóstica.
- Un comportamiento biológico más agresivo en este grupo de edad que limitaría su eficacia al disminuir la capacidad de la mamografía en la detección de lesiones incipientes.
- Un menor periodo preclínico de la enfermedad (una de las condiciones para establecer un programa de cribado), que oscila entre una media de 2,46 años en mujeres entre 40-49 años hasta 4,23 años en mujeres entre 60-69 años.

Con respecto a las mujeres mayores de 70 años, la mamografía de cribado también parece tener un efecto menos beneficioso que para el grupo de 50 a 69 años. Una menor esperanza de vida disminuye lógicamente el potencial del programa para prolongarla, pese a que pueda diagnosticar tumores en etapas más tempranas y, además, el carcinoma ductal *in situ* aumenta con la edad, y no está claro que su tratamiento a esa edad afecte a la mortalidad. Los pocos estudios para esa edad no han demostrado mejoras en la mortalidad por cáncer de mama, a pesar de ello, se ha sugerido prolongar la edad del cribado mientras la esperanza de vida sea al menos de 10 años.

Existe acuerdo científico sobre la capacidad del cribado poblacional para reducir la mortalidad por cáncer de mama, pero persiste la controversia sobre a qué edad deberían iniciar el programa las mujeres.

Balance riesgo-beneficio

Es evidente que el cáncer de mama es la mayor causa de muerte por cáncer en las mujeres y es probable que la detección temprana mediante programas de cribado mamográfico reduzca la mortalidad, pero el gran número de revisiones sobre el tema proporciona una idea de las controversias e incertidumbres respecto a los mismos. Existe variación en las políticas de cribado entre continentes, entre países del mismo continente e incluso entre regiones dentro del mismo país, como sucede en España.

Con respecto al balance riesgo/beneficio, los metaanálisis publicados concluyen que los programas de detección precoz de cáncer de mama reducen la mortalidad de forma global entre un 9-15 %, y que dicha reducción es mayor en mujeres de más de 50 años, por lo que el Consejo de la Unión Europea publicó en su diario oficial de 2 de diciembre de 2003 la recomendación de realizar programas de cribado en cáncer de mama. Así, una revisión publicada en 2012 en el *Journal of Medical Screening* sobre los resultados de los programas de cribado europeos confirma el beneficio del cribado en términos de muertes evitadas y muestra que este beneficio compensa el daño causado por el sobrediagnóstico.

RESUMEN

En resumen, podría afirmarse:

- *Beneficios del cribado*: los estudios metodológicamente más válidos indican una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 25-31 %.
- *Sobrediagnóstico*: la estimación más plausible del sobrediagnóstico es del 6,5 % (1-10 %).
- *Falsos positivos*: el riesgo acumulado de tener un resultado falso positivo de una mujer de 50-51 años que se criba cada 2 años hasta los 68-69 años (10 exploraciones consecutivas) es del 20 % (8-21 %), del 17 % si se considera las mujeres a las que solo se han realizado procedimientos no invasivos y del 3 % si se considera a las mujeres a las que se ha realizado algún procedimiento invasivo (biopsia).

El cribado mamográfico ha pasado por varias etapas: primera de altas expectativas como método eficaz para disminuir las tasas de mortalidad del cáncer de mama; segunda, cuestionado por los riesgos, y actual, aceptado como método eficaz en la reducción de la mortalidad, pero con riesgos que deben ser tenidos en cuenta.

Podríamos decir que el cribado mamográfico ha sufrido una primera etapa en la que se generaron altas expectativas como método eficaz para disminuir las tasas de mortalidad del cáncer de mama, una posterior en la que se puso en entredicho enfatizando los riesgos y efectos adversos del proceso, y la actual, en la que se considera globalmente, y por las sociedades sanitarias más aceptadas internacionalmente, como un método que ha probado su eficacia en la reducción de la mortalidad por la enfermedad, pero cuyos riesgos deben ser tenidos en cuenta a la hora de informar a las mujeres que van a ser incluidas y aceptan someterse a programas de *screening*. Esto debe tenerse en cuenta sobre todo en las más

jóvenes (menores de 50 años), en las que la estrategia más acertada podría ser iniciar dicho cribado en función del riesgo individualizado de padecer un cáncer de mama según factores de riesgo personales y familiares, utilizando para ello las herramientas informáticas de las que se disponen en la actualidad (por ejemplo, modelo de Gail).

BIBLIOGRAFÍA

- Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urtiaga A, Ardanaz E, Ederra Sanz M, Castilla J, et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen*. 2007;14(1):14-20.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784-92.
- Blanks RG, Moss SM, Wallis MG. A comparison of two view and one view mammography in the detection of small invasive cancers: results from the National Health Service breast screening programme. *J Med Screen*. 1996;3(4):200-3.
- Bryan S, Brown J, Warren R. Mammography screening: an incremental cost effectiveness analysis of two view versus one view procedures in London. *J Epidemiol Community Health*. 1995; 49(1):70-8.
- Chiarelli AM, Edwards SA, Sheppard AJ, Mirea L, Chong N, Paszat L, et al. Favourable prognostic factors of subsequent screen-detected breast cancers among women aged 50-69. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2012;21(6):499-506.
- De Groote R, Rush BF Jr, Milazzo J, Warden MJ, Rocko JM. Interval breast cancer: a more aggressive subset of breast neoplasias. *Surgery*. 1983;94(4):543-7.
- Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(3):431-41.
- Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. En: Gotzsche PC, editor. *The Cochrane Collaboration. Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. <http://DOI.wiley.com/10.1002/14651858.CD001877.pub2>.
- Hofvind S, Vacek PM, Skelly J, Weaver DL, Geller BM. Comparing Screening Mammography for Early Breast Cancer Detection in Vermont and Norway. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(15):1082-91.
- http://publicaciones.isciii.es/view_doc.jsp?id=172
- <http://www.cribadocancer.com/index.php/cancer-de-mama>
- <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadopoblacional.htm>
- <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Topic/recommendation-summary/breast-cancer-screening>
- Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative Probability of False-Positive Recall or Biopsy Recommendation After 10 Years of Screening Mammography: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):481-92.
- Lei J, Yang P, Zhang L, Wang Y, Yang K. Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant lesions in breasts: a meta-analysis. *Eur Radiol*. Sep 2013.
- Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005;7(5):230.
- Paci E, on behalf of EUROSREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*. 2012;19(Suppl 1):5-13.

- Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic Accuracy of Digital versus Film Mammography: Exploratory Analysis of Selected Population Subgroups in DMIST. *Radiology*. 2008;246(2):376-83.
- Porter GJR, Evans AJ, Burrell HC, Lee AHS, Ellis IO, Chakrabarti J. Interval breast cancers: prognostic features and survival by subtype and time since screening. *J Med Screen*. 2006;13(3):115-22.
- Principles and practice of screening for disease. *J R Coll Gen Pract*. 1968;16(4):318.
- Schonberg MA, Silliman RA, Marcantonio ER. Weighing the Benefits and Burdens of Mammography Screening Among Women Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol*. 2009; 27(11):1774-80.
- Taylor P, Potts HWW. Computer aids and human second reading as interventions in screening mammography: two systematic reviews to compare effects on cancer detection and recall rate. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2008;44(6):798-807.
- The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778-86.
- Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of Radiation-induced Breast Cancer from Mammographic Screening. *Radiology*. 2011;258(1):98-105.
- Zackrisson S, Janzon L, Manjer J, Andersson I. Improved survival rate for women with interval breast cancer - results from the breast cancer screening programme in Malmö, Sweden 1976-1999. *J Med Screen*. 2007;14(3):138-43.

Formación del cirujano en patología mamaria

J. M.^a Miguelena Bobadilla, F. Domínguez Cunchillos

Formación en general

¿Cómo es la formación actual de los residentes en España?

Mantenimiento de la competencia de los especialistas

Obtención de una acreditación específica: BOARD Europeo en Cirugía de Mama

Diploma de Honor de Cirugía de la Mama de la UEMS (Union Européenne des Médecins Spécialistes)

Troncalidad y áreas de capacitación específica

FORMACIÓN EN GENERAL

Parece pertinente en el siglo XXI, al hablar de formación en general y de formación médica en particular, plantear previamente una serie de conceptos que han modificado el paradigma clásico del proceso formativo basado en objetivos de aprendizaje a un proceso basado en resultados de aprendizaje (*learning outcomes*) y competencias. Los objetivos del aprendizaje representarían las bases y los contenidos fundamentales del programa formativo para la obtención de los resultados previstos.

Los resultados de aprendizaje y competencias representan afirmaciones concretas sobre lo que se espera que la persona en formación sea capaz de demostrar que puede realizar al concluir el periodo formativo y deben ser observables/objetivables y evaluables. Además, se entiende por competencias las combinaciones dinámicas de conocimientos, habilidades y actitudes necesarias para realizar de forma eficaz determinadas tareas.

Un buen modelo para entender las competencias clínicas es el propuesto por Miller, estructura en forma de pirámide en cuatro escalones: “saber” (conocimientos), “saber cómo” (saber aplicar los conocimientos), “mostrar cómo” (habilidades técnicas y procedimientos) y “hacer” (desarrollo profesional). Resulta por tanto coherente considerar que tales conceptos deberían fundamentar la proposición, ejecución y control de cualquier programa formativo.

Además, es necesario concretar el nivel o grado de formación que se pretende alcanzar, definiendo asimismo, como en el caso de formación en cirugía de la mama, el grupo al que está dirigido el proceso: MIR (médico interno residente), cirujano general o cirujano con especial dedicación a este tipo de patología.

La cirugía de la mama forma parte clásicamente del núcleo fundamental en la formación y espectro competencial de la especialidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

La cirugía de la mama forma parte clásicamente del núcleo fundamental en la formación y espectro competencial de la especialidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo, junto con la cirugía endocrina, la cirugía de pared abdominal, la cirugía esofagogástrica, la cirugía hepatobiliopancreática, la cirugía coloproctológica y hace referencia a la patología quirúrgica de la mama tanto benigna como, fundamentalmente, maligna (cáncer de mama).

También en el momento actual hay que considerar diversos aspectos importantes implicados en este tipo de cirugía:

- El tratamiento quirúrgico de las enfermedades de la mama se ha incorporado plenamente a la “cartera de servicios” y espectro formativo de la especialidad de Obstetricia y Ginecología.
- La definitiva incorporación de técnicas de cirugía reconstructiva posmastectomía y de cirugía oncoplástica, en el ámbito de la cirugía “conservadora”, ha justificado la incorporación de la especialidad de Cirugía Plástica en estas áreas, potenciando habitualmente eficientes sinergias quirúrgicas y de trabajo en equipo, pero con la aparición de conflictos competenciales en otras ocasiones.

Este tipo de cirugía que constituye un “área frontera” puede llevarse a cabo eficientemente por cirujanos generales y ginecólogos, en el ámbito quirúrgico no especializado de un hospital general o de un hospital de referencia. En ambos casos además, tanto si existe como si no existe una unidad específica “orgánica o funcional” de mama, hay que tener en cuenta que:

1. El núcleo fundamental de esta patología está constituido por el tratamiento del cáncer de mama, tanto en sus aspectos de diagnóstico clínico, diagnóstico precoz (procedente de programas de *screening*), y de cirugía profiláctica (cáncer hereditario, consejo genético).
2. La decisión terapéutica se establece en el contexto de protocolos, en el seno de comités multidisciplinares de tumores de mama.
3. La cirugía conservadora y las técnicas oncoplásticas y reconstructivas forman parte actualmente del arsenal terapéutico y cartera de servicios vigentes en el tratamiento de las pacientes con patología fundamentalmente maligna de la mama.

Por todo ello, hay que considerar en la formación en esta área diversos niveles teniendo en cuenta el ámbito competencial: 1) del residente de Cirugía General y del Aparato Digestivo; 2) mantenimiento de la competencia (formación continuada y desarrollo profesional continuo), y 3) especial dedicación a esta área.

Este tipo de cirugía que constituye un “área frontera” puede llevarse a cabo eficientemente por cirujanos generales y ginecólogos.

¿CÓMO ES LA FORMACIÓN ACTUAL DE LOS RESIDENTES EN ESPAÑA?

La formación especializada en general y la quirúrgica en particular, teniendo en cuenta el fundamento del sistema formativo MIR, con la adecuada articulación de sus tres pilares fundamentales (programa formativo, servicios acreditados y tutor) constituye desde W. S. Halsted un complejo proceso iniciático y docente, capaz de conseguir homogénea e independientemente del lugar de formación su objetivo fundamental: transformar a un licenciado en Medicina en un especialista quirúrgico con competencias similares y con capacidad de potenciar o completar ulteriormente su formación en algún área de capacitación específica como la cirugía mamaria, de acuerdo con las especificaciones del propio programa y de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (LOPS).

En nuestro país, la cirugía de la mama se desarrolla con eficacia y seguridad tanto en servicios quirúrgicos generales no estructurados en unidades funcionales o en aquellos que sí lo están y dispongan o no a su vez de unidad de cirugía de mama. Constituye un aspecto fundamental en la formación quirúrgica general y especializada, por dos razones fundamentales: en primer lugar por la frecuencia de dicha patología y, en segundo lugar, por la accesibilidad y sistematización de un área anatómica y de unas técnicas de nivel medio de complejidad que permiten un óptimo aprendizaje, progresión y ulterior reproducción autónoma o tutorizada de estas.

En relación con la cirugía de la mama, el programa explicita una serie de conocimientos teóricos que el médico residente debe adquirir en su periodo formativo.

Para ello el programa de la especialidad (Tabla 8.1) plantea unos objetivos formativos que se aproximan a los del European Board of Surgery. En relación con la cirugía de la mama, el programa explicita una serie de conocimientos teóricos que el médico residente debe adquirir en su periodo formativo: patología del desarrollo mamario, procesos inflamatorios e infecciosos (mastitis), tumores benignos de la mama, lesiones preneoplásicas, tumores malignos de la mama y reconstrucción mamaria.

Y aunque, según el contenido del programa formativo, no es hasta R4, cuando el residente se implica específicamente en la formación en la patología y cirugía de la mama, con la rotación por una unidad de cirugía endocrina y de la mama durante 2- 3 meses y la realización de un curso oficial de cirugía mamaria, como los propuestos por la Sección de Patología Mamaria de la Asociación Española de Cirugía (AEC) (Tabla 8.2), sería deseable que la formación en cirugía de la mama se iniciase precozmente y en diferentes ámbitos en el itinerario formativo de los residentes de Cirugía.

En este contexto, y haciendo referencia a los resultados objetivables en la formación quirúrgica, el programa explicita el número de intervenciones mínimo que debería realizar el residente a lo largo de su formación en relación con la cirugía de la mama.

TABLA 8.1

PROGRAMA DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO (2007)*

<i>Cirugía de la mama</i>			
Contenido teórico del programa	Patología del desarrollo mamario. Procesos inflamatorios e infecciosos (mastitis). Tumores benignos de la mama. Lesiones preneoplásicas. Tumores malignos de la mama. Reconstrucción mamaria		
Rotación por una unidad de cirugía endocrina y de la mama*: R4	2-3 meses	Curso estructurado de cirugía de la mama	R4 Sección de Patología de la Mama de AEC
	*Debería implicarse activamente y participar en todas las sesiones del Comité de Tumores de Mama		Número de intervenciones: Cirugía de mama benigna (cirujano): 15 Cirugía cáncer de mama (cirujano): 15 Reconstrucción mamaria (ayudante): 5

Aunque en general, la formación del residente en Cirugía de la mama parece realizarse adecuadamente, sería importante potenciar, estructurar y especificar en el itinerario docente de cada residente un periodo de rotación en alguna unidad específica de cirugía de mama.

Por otra parte, la patología benigna de la mama, la biopsia “guiada por arpon”, la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y algún tipo de cirugía oncoplástica constituirían algunos de los principales procedimientos, potencialmente incluíbles en los programas de Cirugía Mayor Ambulatoria, con las

TABLA 8.2

CURSOS DE FORMACIÓN DE SECCIÓN DE PATOLOGÍA DE LA MAMA DE LA AEC

Curso básico Dirigido a R1, R2, R3	Curso avanzado Dirigido a R4, R5 y cirujanos generales
<p><i>Hospitales:</i> Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Fundación Jiménez Díaz (Madrid), Hospital de Sagunto (Sagunto, Valencia), Hospital de Calatayud (Calatayud, La Rioja), Hospital Universitario i Provincial La Fe (Valencia), Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona), Hospital de Sant Pau (Barcelona)</p>	<p><i>Hospitales:</i> Hospital de Badajoz (Badajoz), Hospital de Torrecárdenas (Almería), Hospital Universitario Insular de Gran Canaria (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital Universitario de Torrejón (Torrejón de Ardoz, Madrid), Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia), Consorcio Hospital General de Valencia (Valencia), Hospital Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real)</p>
<p><i>Programa teórico:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Introducción a la patología mamaria: formación de especialistas en patología mamaria. Unidades de mama. Principales motivos de consulta en patología mamaria. ¿Cómo transmitir información a una paciente? 2. Anatomía quirúrgica y fisiología de la glándula mamaria 3. Aspectos básicos de diagnóstico por imagen en patología mamaria 4. Medicina Nuclear en patología mamaria: BSGC, PET, ROLL, SNOLL 5. Aspectos básicos de anatomía patológica mamaria 6. Patología benigna de la mama y su manejo multidisciplinar 7. Cáncer de mama: generalidades y evolución histórica del tratamiento quirúrgico 8. Técnicas quirúrgicas básicas en el tratamiento de la patología mamaria. ¿Cómo lo hago? 9. Terapias complementarias: Oncología Médica desde el punto de vista de los cirujanos, y Oncología Radioterápica 10. Linfedema y su tratamiento 	<p><i>Programa teórico:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Programas de cribado poblacional 2. Anatomía de la mama desde el punto de vista práctico y de la oncoplastia 3. Consejo genético 4. Breve resumen de la patología benigna y cómo programarla 5. Tipos de programas quirúrgicos (local, corta estancia, general, etc.) 6. Actualización en el diagnóstico del cáncer de mama 7. Cirugía de las lesiones no palpables 8. Cirugía oncoplástica. Diseño de patrones. Indicaciones. Complicaciones 9. Cirugía axilar en el cáncer de mama 10. Vías clínicas de diagnóstico y de tratamiento 11. Papel de la Oncología en el cáncer de mama (hormonoterapia, inducción y adyuvancia) 12. Plataformas genómicas y clasificación molecular 13. Planificación del tratamiento global del cáncer de mama 14. Planificación práctica de intervenciones quirúrgicas
<p><i>BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; PET: tomografía por emisión de positrones; ROLL: Radioguided Occult Lesion Localization; SNOLL: Sentinel Node Occult Lesion Localization; RM: resonancia magnética.</i> http://www.aecirujanos.es/secciones/patologiadela mama.php</p>	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 8.2
**CURSOS DE FORMACIÓN DE SECCIÓN DE PATOLOGÍA DE LA MAMA
 DE LA AEC (CONTINUACIÓN)**

<i>Contenido práctico: intervenciones</i>	<i>Contenido práctico: intervenciones</i>
Exéresis de tumoraciones benignas, tratamiento de la fístula periareolar	Cirugía del cáncer de mama en lesiones no palpables:
Cirugía mamaria: tumorectomía, mastectomía, localización de lesiones no palpables	arpón, eco-ROLL, SNOLL
Cirugía axilar: biopsia selectiva del ganglio centinela, linfadenectomía axilar	Cirugía oncoplástica conservadora, utilización de diferentes patrones
Diagnóstico por imagen: mamografía y ecografía, intervencionismo mamario: BAG, biopsia por estereotaxia, localización prequirúrgica de lesiones no palpables, RM	Reconstrucción mamaria inmediata
	Injerto de grasa autóloga

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; PET: tomografía por emisión de positrones; ROLL: Radioguided Occult Lesion Localization; SNOLL: Sentinel Node Occult Lesion Localization; RM: resonancia magnética.
<http://www.aecirujanos.es/secciones/patologiadela mama.php>

implicaciones de tipo técnico y de gestión que conlleva. Por ello, y teniendo en cuenta que habitualmente se trata de pacientes seleccionados y programas estandarizados, posiblemente la participación estructurada del residente en estos programas y al margen de rotaciones específicas constituiría uno de los aspectos más adecuados, convenientes y pendientes de planificar en su formación en Cirugía de la mama.

Sin embargo, en muchas ocasiones, la realización y el aprendizaje y perfeccionamiento de técnicas más especializadas y fundamentalmente oncoplásticas por el *staff*, en diferentes puntos de la curva de aprendizaje, en unidades específicas de cirugía de la mama o en servicios o unidades con implicación importante en este tipo de cirugía, podría repercutir negativamente en el aprendizaje práctico de estas técnicas en los residentes.

Recientemente se ha publicado el Real Decreto 639/2014, de 25 de julio, por el que se regula la troncalidad, la reespecialización troncal y las áreas de capacitación específica (ACE), que va a suponer una drástica modificación del programa formativo de la Especialidad de Cirugía General (CG) y del Aparato Digestivo (AD). Resulta por tanto un momento trascendente, en el que la Sección de Patología de la Mama podría y debería posicionarse adecuadamente para proponer y tutelar las modificaciones específicas en el nuevo programa de CG y del AD.

MANTENIMIENTO DE LA COMPETENCIA DE LOS ESPECIALISTAS

Aunque el programa formativo actual especifica entre sus objetivos el de “iniciar la formación complementaria en alguna de las áreas de capacitación según las circunstancias de cada residente y cada hospital”, el resultado final es el de un especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo que debe afrontar y demostrar su competencia clínica y quirúrgica específica.

Independientemente del estatus asistencial, de la antigüedad y del medio en el que se desarrolle su actividad clínica y hospitalaria, en relación con la patología de la mama resulta fundamental el planteamiento y disponibilidad de medios adecuados que faculten para la obtención y/o mantenimiento o perfeccionamiento de la competencia en esta área.

Dichos medios genéricamente considerados en la LOPS y definidos como “formación continuada” y “desarrollo profesional continuo” tendrían diferentes responsables y patrocinadores como: servicios sanitarios autonómicos, unidades clínicas acreditadas, colegios oficiales de médicos y sociedades científicas; así como diferentes ámbitos de aplicación: especialistas en general o especialmente implicados en dicha patología y/o en unidades específicas.

Los diferentes métodos para su consecución y que serían en muchos casos complementarios, serían:

1. La realización de cursos específicos como el de nivel avanzado propuesto por la Sección de Patología de la Mama de la AEC y/o los más especializados de Cirugía Oncoplástica en diferentes centros de referencia.
2. La obtención de un Máster o Diploma de Experto Universitario en centros acreditados.
3. Las estancias oficiales en alguna unidad específica de cirugía de la mama, preferentemente entre las acreditadas según las recomendaciones de EUSOMA (European Society of Mastology).
4. La integración en una unidad específica o la asunción de una especial dedicación en el servicio de cirugía del que forme parte.
5. La asistencia y participación habitual en los congresos, simposios, reuniones nacionales e internacionales organizados por entidades y sociedades científicas competentes: Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, etc.

En muchos casos se trataría de justificar los requerimientos planteados por EUSOMA en relación con los criterios mínimos exigidos sobre el ámbito quirúrgico, para la acreditación de unidades específicas (Tabla 8.3).

Un aspecto fundamental en la formación específica de los cirujanos en cirugía oncológica mamaria hace referencia, de acuerdo con las especificaciones de EUSOMA, a las técnicas de cirugía oncoplástica y de cirugía reconstructiva básica (las técnicas convencionales y más complejas de reconstrucción mamaria serían competencia, en general, de los cirujanos plásticos específicos).

La competencia en estas técnicas comprendería los siguientes aspectos: técnica oncológica apropiada para la extirpación del tumor; remodelación inmediata del defecto/deformidad resultante; reposición del complejo areola-pezones, y corrección

TABLA 8.3 REQUERIMIENTOS DE EUSOMA: CRITERIOS MÍNIMOS EN EL ÁMBITO QUIRÚRGICO	
<i>Unidades de mama. Requerimientos de EUSOMA</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - La unidad debe atender al menos 150 casos nuevos/año para mantener la experiencia del equipo y asegurar su rendimiento - Debe incluir al menos 2 cirujanos con dedicación exclusiva, que realicen más de 50 intervenciones quirúrgicas cada uno al año - Tratamiento de las enfermedades benignas - Los cirujanos del equipo deben ser capaces de realizar las técnicas fundamentales de cirugía oncoplástica y al menos una reconstructiva básica - Realización protocolizada de la biopsia del ganglio centinela - Debe proporcionar docencia a los profesionales y estudiantes - Debe organizar un curso formativo anual de ámbito local o nacional 	

de la asimetría en la mama contralateral. Sus indicaciones y técnicas quedarían sintetizadas en la tabla 8.4.

OBTENCIÓN DE UNA ACREDITACIÓN ESPECÍFICA: BOARD EUROPEO EN CIRUGÍA DE MAMA

El acceso y la obtención de un Diploma Europeo oficial de Especialista en Cirugía de la Mama (European Board of Surgery Qualification in Breast Surgery), otorgado y acreditado por la División de Cirugía de Mama de la Sección de Cirugía de la Unión Europea de Médicos Especialistas, aunque sin vinculación ni correspondencia con un título oficial de Especialidad, constituye, en tanto no se establezcan o aprueben oficialmente en nuestro país los Diplomas de Área de Capacitación Específica, un documento de prestigio y trascendencia tanto desde el punto de vista operativo como curricular para cirujanos especialmente implicados o con especial dedicación en las unidades de mama.

TABLA 8.4 INDICACIONES Y TÉCNICAS GENERALES EN CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA*	
<i>Cirugía oncoplástica: indicaciones</i>	
<i>Tipo I (Clough et al., 1998):</i> la mama tratada presenta una apariencia normal, sin deformidad, pero hay una asimetría en el volumen o aspecto respecto a la mama contralateral	Mamoplastias verticales Mamoplastia rotación inferior Mamoplastia horizontal
<i>Tipo II (Clough et al., 1998):</i> la mama tratada presenta una deformidad que puede ser corregida con una reconstrucción parcial de la mama a partir de su propio tejido	Mamoplastia lateral Mamoplastia de reducción (mama contralateral)
*Clough et al., 1998.	

La División de Cirugía de Mama trabaja en estrecha colaboración con EUSOMA y la Sociedad Europea de Oncología Quirúrgica (ESSO). La división asesora en cuestiones relacionadas con la formación y la práctica profesional en la cirugía de mama en Europa, en beneficio de la formación en cirugía de mama y el cuidado del paciente.

El objetivo principal de esta división es promover y fomentar un elevado nivel de atención en cirugía de mama en Europa, planteando una formación de alta calidad y la acreditación. Para ello, cuenta con un plan de estudios y un protocolo de evaluación y certificación de la competencia.

Básicamente los criterios fundamentales exigidos para el acceso al examen para la obtención de la calificación de “Fellow of European Board of Surgery in Breast Surgery”, están expresados en la tabla 8.5.

El acceso y la obtención de un Diploma Europeo oficial de Especialista en Cirugía de la Mama constituye un documento de prestigio y trascendencia en las unidades de mama.

TABLA 8.5
CRITERIOS EXIGIDOS PARA ACCEDER AL PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DEL BOARD EUROPEO EN CIRUGÍA DE MAMA

1. Certificación oficial de su especialidad (Cirugía/Ginecología) y de su actividad clínica
2. Certificación de haber trabajado en una unidad de cirugía de mama que atienda al menos 150 nuevos casos de cáncer de mama al año
3. Justificación/certificación de haber asistido por lo menos a un curso de capacitación nacional/internacional en cirugía de mama y haber asistido al menos a un congreso internacional sobre patología de mama en los últimos 3 años
4. Presentación de un registro de la cirugía de mama realizada firmado por el jefe de servicio/unidad/director del hospital/presidente de la Sociedad Quirúrgica o Ginecológica Nacional
5. Haber publicado un artículo científico en el ámbito de la patología mamaria en una revista indexada o escrito un capítulo de un libro de texto nacional o internacional sobre cirugía o patología mamaria o haber presentado alguna comunicación en un congreso internacional sobre patología mamaria
6. Debe ser capaz de demostrar que cumple con los conocimientos teóricos y las habilidades prácticas clínicas requeridas

DIPLOMA DE HONOR DE CIRUGÍA DE LA MAMA DE LA UEMS (UNION EUROPÉENNE DES MÉDECINS SPÉCIALISTES)

Un punto que podría resultar de interés en casos especiales sería la posibilidad de obtener un diploma de honor que reconocería la experiencia y prestigio de algunos cirujanos de mama que contribuyen y/o han contribuido activamente con su actividad, aportaciones y prestigio al desarrollo del campo de la cirugía de la mama.

Las condiciones para su acceso están especificadas en la tabla 8.6.

TABLA 8.6
REQUERIMIENTOS GENERALES PARA LA SOLICITUD DE UN DIPLOMA DE HONOR

- CV completo del solicitante
- Carta de presentación del solicitante destacando las razones por las que considera que es digno de un diploma de honor
- Dos cartas de presentación/"recomendación", de un colega nacional y otro internacional
- Certificación de su actividad y experiencia clínica como consultor/cirujano, durante al menos 10 años
- Presentación de al menos 10 publicaciones indexadas en PubMed, de las cuales al menos 3 estarían publicadas en los últimos 5 años
- Justificación/certificación de "posición de liderazgo" en base a la práctica especializada de la cirugía de la mama:
 - Si pertenece a la universidad/hospital universitario: por el decano y director del hospital en la universidad
 - Si el hospital no es universitario: por el director del hospital y representante nacional en la Sección UEMS de Cirugía/División de Cirugía de Mama

<http://www.uemssurg.org/divisions/breast-surgery/honorary-diploma>

TRONCALIDAD Y ÁREAS DE CAPACITACIÓN ESPECÍFICA

Recientemente se publicó el Real Decreto 639/2014, de 25 de julio, por el que se regula la troncalidad, la reespecialización troncal y las denominadas áreas de capacitación específica (ACE): "Aquellas que abarcan un conjunto de conocimientos, habilidades, actitudes, añadidos en profundidad o en extensión a los exigidos por el programa oficial de una o varias especialidades, siempre y cuando ese conjunto de competencias sean objeto de un interés asistencial, científico, social y organizativo relevante", posibilitando la obtención de un diploma de especialización de ACE.

La solicitud para la creación de un ACE, de las que actualmente no existe ninguna en nuestra especialidad, podrá realizarse por las consejerías de sanidad de las comunidades autónomas o por una o varias comisiones nacionales de especialidad. Para ello deberán justificarse los siguientes requisitos: 1) representar un incremento significativo de las competencias profesionales exigidas por los programas oficiales de las especialidades implicadas; 2) existir un interés asistencial, científico, social y organizativo relevante que requiera la dedicación de un número significativo de profesionales, y 3) la imposibilidad de que dichas competencias puedan ser satisfechas a través de la formación de otras especiali-

dades, de otros Diplomas de Capacitación Específica o de Calificación y Acreditación Avanzada.

Una vez aprobada el ACE, el acceso y acreditación ulterior estarán regulados por un programa formativo específico, tutelado y evaluado, con reserva de la plaza de origen y con la consideración de especialistas en formación en régimen de residencia. El acceso al proceso formativo para la obtención de un diploma de ACE se realizará a través de las convocatorias anuales estatales que se establezcan y será necesario estar en posesión del título de especialista correspondiente y acreditar un mínimo de 2 años de ejercicio profesional efectivo en la especialidad, a contabilizar desde la fecha de constitución del ACE.

Cuando se apruebe un ACE, se constituirá un Comité Nacional de Área primigenio que se integrará en el Consejo Nacional de Especialidades y estará formado por 6 vocales propuestos por la Comisión Nacional de la Especialidad, de entre especialistas que posean el diploma de ACE, tengan reconocido prestigio y una experiencia profesional en el ACE de al menos 5 años, en los 7 anteriores a la entrada en vigor de este Real Decreto. Otra cuestión es que existan especialistas que cumplan tales requisitos, porque resulta difícil que los haya con diploma de ACE antes de constituirse el área.

Este comité de área ejercerá las siguientes funciones: proponer el programa formativo oficial, establecer los criterios de evaluación, colaborar con los tutores y con los responsables de las comunidades autónomas en materia de formación sanitaria especializada en la organización de las actividades docentes.

De forma única y excepcional, podrán optar a la obtención del diploma aquellos especialistas que, en la fecha de creación del ACE, ostenten un título de especialista que les permita acceder, si acreditan una experiencia profesional vinculada al ámbito del área de al menos 4 años previos a la publicación en el *BOE* de la primera convocatoria ordinaria en la que se oferten plazas de formación para la misma.

El correspondiente comité de área examinará las solicitudes y emitirá un informe sobre la adecuación entre la actividad asistencial docente investigadora desarrollada por el aspirante y su equivalencia con las competencias derivadas de lo previsto en el programa formativo. Si el informe es favorable, el aspirante será admitido a la realización, en convocatoria única, de una prueba teórico-práctica que versará sobre el programa formativo oficial.

En ese sentido, sería necesaria la propuesta de la Asociación Española de Cirujanos, a través de la Sección de Patología de la Mama, de un proyecto coherente y adecuado al ámbito clínico, hospitalario y legislativo actual, que debería incluir un programa formativo estructurado tanto para residentes (en el nuevo programa formativo troncal) como para especialistas en sus diferentes expectativas: actualización y mantenimiento de la competencia (formación continuada y desarrollo profesional continuo) y de acceso a la obtención de un Diploma de Área de Capacitación Específica en Cirugía de la Mama. La propuesta formativa permitiría definir con precisión los objetivos de los programas formativos, así como establecer “la hoja de ruta” (Tabla 8.7) que permitiese optimizar el acceso y la capacitación de los residentes y cirujanos en este área.

TABLA 8.7
ESQUEMA GENERAL DE "HOJA DE RUTA"

<i>Propuesta formativa</i>		
1. Residente		
2. Especialista (FC)		
3. Especialista (DPC)/(acceso a ACE)		
<i>Objetivos</i>		
<i>Programa teórico/ conceptual</i>	<i>Métodos/actividades formativas: cursos/máster/diplomas</i>	<i>Técnicas y procedimientos</i>

BIBLIOGRAFÍA

- Acea B. Cirugía oncológica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp.* 2005;78(1):12-8.
 BOE n.º 110, 8 mayo 2007:19864-73.
- EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer.* 2000;36:2288-93.
- Fuerte Ruiz S. La formación del residente en cirugía de la mama. *Cir Esp.* 2010;87:282-7.
<http://www.aecirujanos.es/secciones/patologiadela mama.php>
<http://www.uemssurg.org/divisions/breast-surgery>
- Martínez F, Ortigón B. Formación en reconstrucción mamaria y cirugía oncológica. *Cir Esp.* 2008;83(3):105-7.
- Merck B, Cansado P, Fernández-Frías A, Rodríguez A, Costa D, Lacueva FJ, et al. Aplicación de los criterios de EUSOMA en las unidades funcionales de mama de los países miembros de la Unión Europea. *Cir Esp.* 2005;77(2):65-9.
- Merck B, Ramos JM, Cansado P, Ballester JB, Martínez F, Ramos M, et al. Adecuación de las unidades de mama españolas a los criterios de EUSOMA. *Cir Esp.* 2005;77:221-5.
- Miguelena Bobadilla JM. Formación del residente de Cirugía en Cirugía de la mama. *Cir Esp.* 2010;88:432.
- Miguelena JM, Morales-García D, Iturburu I, Alcázar JA, Serra X, Docobo F, López de Cenaruzabeitia I, et al. Formación en cirugía general en España: Troncalidad y Areas de capacitación específica. *Cir Esp.* 2015;93:147-51.
- Miguelena JM, Landa JI, Jover JM, Docobo F, Morales D, Serra X, et al. Formación en cirugía general y del aparato digestivo: nuevo programa, mismos retos. *Cir Esp.* 2008;84:67-70.
- Miguelena Bobadilla JM, Domínguez Cunchillos F. Formación en cirugía mamaria en España. *Cir Esp.* 2016; 94: 323-30.
- Targarona E, Jover JM, Gutiérrez JC, Turrado V, Parrilla P. ¿Qué operan los residentes españoles durante la residencia?: análisis de la aplicabilidad del programa de la especialidad de Cirugía General y Digestiva al finalizar el periodo de residencia. *Cir Esp.* 2015;93:152-8.

Cirugía mayor ambulatoria en patología mamaria

M. Á. Lorenzo Liñán, S. Ortega Ruiz, D. Ramírez Soler

Introducción y conceptos

Tipos de procedimientos y unidades en CMA

Criterios de selección de pacientes

Selección de procedimientos en patología mamaria

Patología mamaria aceptada en CMA

Resultados y control de las complicaciones

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS

La cirugía mayor ambulatoria (CMA) se define como aquellos procedimientos quirúrgicos terapéuticos o diagnósticos realizados con anestesia general, regional o local –con o sin sedación– que requieren cuidados postoperatorios de corta duración, por lo que no precisan ingreso hospitalario. Se aplican a pacientes sin patologías asociadas que impliquen comorbilidad y suele tratarse de intervenciones de complejidad moderada.

Se distinguen así de los programas complementarios de cirugía de corta estancia (CE), planteados para cirugías de mayor complejidad, de manera que, si una vez realizada la intervención y tras el periodo de recuperación, el paciente incumple alguno de los criterios de alta previamente establecidos se indica su hospitalización –habitualmente entre 24 y 72 horas–.

La calidad de una unidad de CMA (UCMA) viene determinada por dos parámetros: el índice de sustitución (IS) y el índice de ingreso (II). El IS consiste en el porcentaje de intervenciones programadas en régimen ambulatorio para cada proceso; mientras que el II es el porcentaje de pacientes que, propuestos para CMA, ingresan finalmente por cualquier motivo. Cuanto mayor sea el IS y menor el II, mejor será la calidad de dicha unidad. La creación de estas unidades ha permitido la cirugía ambulatoria de procesos tradicionalmente asociados a ingreso hospitalario, con la consiguiente racionalización en el gasto económico y reducción de listas de espera, sin afectar a la calidad del procedimiento y con alta satisfacción por parte de usuario.

La calidad de una unidad de CMA (UCMA) viene determinada por dos parámetros: el índice de sustitución (IS) y el índice de ingreso (II).

Actualmente, más del 30 % del total de intervenciones realizadas en un servicio de cirugía general se realizan en régimen ambulatorio; este porcentaje es superior al 60 % si nos referimos exclusivamente a la cirugía mamaria (IS). La proporción de ingresos inesperados (II) no debe superar globalmente el 10 % en procedimientos de cirugía general y el 5 % para unidades de mama acreditadas.

El Sistema Nacional de Salud publica desde 1993 una guía de CMA donde se recogen los procedimientos realizables y el volumen que se debe realizar de cada uno de ellos; esta guía es actualizada y renovada periódicamente por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El papel de la CMA en la cirugía de la mama, aceptado ampliamente para patología benigna, se ha afianzado en los últimos tiempos también en el tratamiento de lesiones malignas. El desarrollo de los programas de *screening*, la aceptación generalizada de la cirugía conservadora y de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), junto a la creación de unidades específicas de patología mamaria (UPM) y la comprensión del paciente y de su entorno de los beneficios de un régimen ambulatorio, son los factores que han permitido este auge. Trabajos pioneros como el de Clark y cols. (1992), que propone el alta al día siguiente tras una mastectomía radical modificada, y el Goodman (1993), con una serie de 223 pacientes con cáncer de mama (CM) tratadas con cirugía sin ingreso, contribuyeron a su desarrollo inicial. Posteriormente han sido numerosas las publicaciones que confirman la seguridad del procedimiento, la escasez de complicaciones, los beneficios en la

recuperación física, psicológica y social para la paciente, así como las ventajas económicas para el sistema.

TIPOS DE PROCEDIMIENTOS Y UNIDADES EN CMA

Se consideran procedimientos susceptibles de CMA aquellos integrados en los niveles II y algunos del tipo III de la Clasificación de Davis, basada en el tipo de atenciones o en la vigilancia postoperatoria:

- *Tipo I*: procedimientos menores que pueden practicarse en la consulta con anestesia local y no requieren ningún cuidado especial en el postoperatorio.
- *Tipo II*: procedimientos con anestesia local, regional, general o con sedación y que requieren cuidados postoperatorios, pero no intensivos ni prolongados, y en los cuales la analgesia puede ser de tipo oral.
- *Tipo III*: intervenciones que posteriormente requerirán cuidados prolongados del entorno hospitalario, pero no necesariamente en el propio centro.
- *Tipo IV*: intervenciones quirúrgicas que requieren medidas hospitalarias especializadas o críticas en el postoperatorio.

Una unidad de CMA o de cirugía sin ingreso (UCSI) se compone de profesionales sanitarios que ofrecen asistencia multidisciplinar a procesos quirúrgicos frecuentes en un entorno que debe cumplir unos criterios funcionales, estructurales y organizativos, de manera que se garanticen la calidad y la efectividad del procedimiento. Se describen cuatro tipos de unidades, en función de su nivel de independencia de los sistemas tradicionales de atención quirúrgica:

- *Tipo I* (de 1.º nivel): se ubican en el propio hospital, con el que comparte sus elementos físicos (quirófanos, habitaciones, personal, etc.). Son menos costosas, al utilizar recursos establecidos, pero pierden el carácter diferencial de calidad para el paciente. Se establecen en hospitales con previsiones de CMA limitadas.
- *Tipo II* (de 2.º nivel): constan de unidad de admisión propia, aunque comparten el resto de infraestructuras y personal con el propio hospital.
- *Tipo III* (de 3.º nivel): constan de espacio físico delimitado dentro del hospital, con dotaciones propias y personal con doble dependencia (hospitalaria y UCMA). Precisan de una inversión económica mayor, pero se consideran eficientes cuando se realiza un alto número de intervenciones (más de 3.000/año).
- *Tipo IV* (de 4.º nivel): recursos humanos e instalaciones independientes del hospital y específicas de CMA. Requieren inversiones cuantiosas y planificación específica. En caso de complicaciones, los pacientes han de ser remitidos al hospital de referencia.

El papel de la CMA en la cirugía de la mama, aceptado ampliamente para patología benigna, se ha afianzado también en el tratamiento de lesiones malignas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

La adecuada selección de pacientes para cirugía en régimen ambulatorio es fundamental para obtener los resultados esperados. Tanto el cirujano como el anes-

tesista y el personal de enfermería deben realizar el estudio preoperatorio para definir si el candidato es adecuado en función de las características propias y del procedimiento quirúrgico que se va a realizar. La información sobre la intervención debe ser clara y exhaustiva, incluyendo además los días anteriores y posteriores a ella. El paciente y sus acompañantes deben comprender y aceptar, mediante la lectura y firma del consentimiento informado específico, cuál es su papel dentro de la cirugía sin ingreso.

La adecuada selección de pacientes para cirugía en régimen ambulatorio es fundamental para obtener los resultados esperados.

Los *criterios de inclusión*, que se recogen en la tabla 9.1, dependen de las características individuales, del entorno y de la técnica quirúrgica o anestésica.

A priori, cualquier paciente es candidato a CMA. La edad no supone una contraindicación, ya que se valorará la edad biológica y no la cronológica. Los pacientes deben pertenecer a los grados I y II de la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA); alguno de grado III podría beneficiarse de un régimen de CMA, siempre que se evalúen de forma individualizada los riesgos y se ajuste previamente el tratamiento domiciliario. La cirugía oncológica y oncoplástica de la mama no contraindica que el procedimiento se realice de forma ambulatoria. La obesidad severa se considera contraindicación relativa y debe ser evaluada individualmente.

A priori, cualquier paciente es candidato a CMA. La edad no supone una contraindicación, ya que se valorará la edad biológica y no la cronológica. Los pacientes deben pertenecer a los grados I y II de la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA); alguno de grado III podría beneficiarse de un régimen de CMA, siempre que se evalúen de forma individualizada los riesgos y se ajuste previamente el tratamiento domiciliario. La cirugía oncológica y oncoplástica de la mama no contraindica que el procedimiento se realice de forma ambulatoria. La obesidad severa se considera contraindicación relativa y debe ser evaluada individualmente.

TABLA 9.1

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN CMA

<i>Características del paciente</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Edad < 65 años (relativo) – Aceptación y comprensión del procedimiento por parte del paciente – ASA* I, II o III compensado – Sin tratamiento anticoagulante
<i>Dependientes del entorno</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Posibilidad de acceso a un hospital o servicio de urgencias – Vivienda acondicionada – Disponibilidad de familiar responsable
<i>Dependientes de la técnica quirúrgica-anestésica</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Sin complicaciones hemorrágicas o problemas cardiorrespiratorios intraoperatorios o en el postoperatorio inmediato
*American Society of Anesthesiologist.	

SELECCIÓN DE PROCEDIMIENTOS EN PATOLOGÍA MAMARIA

La patología mamaria potencialmente realizable en régimen ambulatorio incluye tanto patología benigna como maligna, y cada vez es mayor el porcentaje de procedimientos (IS) que se realiza anualmente. Los factores recientes más determinantes en la ampliación del número de procedimientos son:

- Desarrollo de programas de cribado (*screening*), con aumento en la detección de tumores subclínicos o de pequeño tamaño y neoplasias precoces.
- Aplicación de técnicas de cirugía conservadora y oncoplastica para tumores en estadio precoz o tras tratamiento neoadyuvante, con resultados óptimos desde el punto de vista oncológico y estético.
- Generalización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y disminución del índice de linfadenectomías axilares.
- Creación de comités oncológicos multidisciplinares, con estrecha colaboración entre oncólogos, patólogos, radiólogos, psicólogos y cirujanos en la aplicación de vías clínicas y protocolos de tratamiento combinado.
- Avances en radiología con personal médico especialmente dedicado e instrumentos más precisos: ecografía, mamografía, resonancia magnética, etc.
- Percepción social del beneficio del ajuste del gasto obtenido por la cirugía sin ingreso o de CE, manteniendo la calidad del proceso.

PATOLOGÍA MAMARIA ACEPTADA EN CMA

El proceso ideal realizable en régimen ambulatorio debe ser de complejidad leve o moderada, duración inferior a 2 horas y sin apertura de la cavidad abdominal o torácica, con mínimas pérdidas hemáticas, con posibilidad de recuperación, deambulación y tolerancia precoz, y con opción de analgesia por vía oral.

Los procesos patológicos, benignos y malignos de la mama, susceptibles de ser tratados en régimen de CMA se recogen en la tabla 9.2.

El proceso ideal realizable en régimen ambulatorio debe ser de complejidad leve o moderada, con mínimas pérdidas hemáticas, posibilidad de recuperación, deambulación y tolerancia precoz, y con opción de analgesia por vía oral.

RESULTADOS Y CONTROL DE LAS COMPLICACIONES

Independientemente de la patología que se va a tratar, los resultados de una UCMA especializada dependerán de una información amplia y detallada –tanto al paciente como a sus familiares– para que entiendan y acepten los objetivos y el beneficio del procedimiento, de una correcta planificación multidisciplinar, de una técnica quirúrgica depurada para minimizar las complicaciones y de un equipo humano convencido y dispuesto a atender al paciente en su conjunto.

En pacientes seleccionadas, la CMA en cirugía de la mama es factible, segura y obtiene beneficios psicológicos y físicos para la paciente, además de económicos para el sistema. La tasa de ambulatorización oscila entre el 87-100 %, con una tasa de readmisión baja (II), que no supera el 3 % en la mayoría de series publicadas (0-7 %). Los test de control

La CMA en cirugía de la mama es factible, segura y obtiene beneficios psicológicos y físicos para la paciente, además de económicos para el sistema.

TABLA 9.2 PATOLOGÍA MAMARIA ACEPTADA EN CMA	
<i>Patología benigna</i>	
Nódulo sólido mamario	
Quiste mamario	
Patología benigna del sistema ductal terminal: <ul style="list-style-type: none"> – Papiloma intracanalicular – Papilomatosis – Absceso crónico retroareolar – Fístula periareolar 	
Lesiones no palpables (biopsia quirúrgica radiodirigida)	
Ginecomastia	
Procedimiento de cirugía plástica-reconstructiva: <ul style="list-style-type: none"> – Colocación de prótesis o expansores – Recambio de prótesis – Reconstrucción del complejo areola-pezones – Mastopexias y plastias de reducción mamaria – Trasplante de grasa autólogo (<i>fat grafting</i>) 	
<i>Patología maligna</i> (potencialmente realizable en régimen de CMA)	
Nódulo sólido mamario	
Biopsia selectiva de ganglio centinela	
Resección local: <ul style="list-style-type: none"> – Tumorectomía – Ampliación de márgenes 	
Resección mamaria segmentaria, cuadrantectomía	
Linfadenectomía axilar*	
Mastectomía simple	
Mastectomía radical*	
*Se prefiere programar como procedimiento de corta estancia.	

realizados indican un alto grado de satisfacción (8,97/10), menor tasa de distrés perioperatorio y un mejor ajuste emocional comparado con pacientes ingresadas.

Las *complicaciones más frecuentes* son aquellas relacionadas con la herida quirúrgica: infección, hematoma y seroma. La más frecuente es el seroma axilar, con una incidencia de entre el 25-45 % de las intervenciones, sin diferencias entre pacientes tratadas de modo ambulatorio o con ingreso, y que solo requerirá evacuación mediante aspiración en el 15 %-20 % de los casos.

La actitud en relación con el uso de drenaje axilar no difiere del de las pacientes ingresadas. Por regla general, las pacientes tratadas quirúrgicamente de cáncer de mama con hospitalización (tratamiento conservador o mastectomías) son dadas de alta a las 48-72 horas con drenaje axilar y/o mamario con las mismas recomendaciones para su manejo que las pacientes en régimen ambulatorio. Facilita el manejo domiciliario por parte de pacientes y familiares el uso de drenajes aspirativos de fácil manipulación disponibles en la mayoría de hospitales. El drenaje será retirado a los 6-7 días de la intervención, en consulta, salvo excepciones. Conviene recordar que el uso de drenajes reduce pero no elimina la incidencia de seromas, aunque sí incrementa la incomodidad de la paciente, las posibilidades de infección y los costes económicos. Por ello, algunos autores proponen, con buenos resultados, mantener el drenaje solo 24 horas en los casos de corta estancia y/o la utilización de mecanismos alternativos como la compresión local, suturas y el uso de trombina bovina para reducir el riesgo.

La anestesia en las pacientes ambulatorias debe cumplir los objetivos de la cirugía sin ingreso, es decir, tiempos de recuperación cortos y mínimos efectos secundarios de los fármacos empleados. Los efectos adversos suelen relacionarse con la duración de la intervención y los de mayor incidencia son el ortostatismo, náuseas y vómitos (0,8-12 %). Son determinantes en el retraso del alta y en la tasa de reingresos y deben ser prevenidos en el postoperatorio inmediato con antieméticos. Los efectos indeseables derivados de la relajación muscular y de la intubación orotraqueal pueden ser evitados con el uso de mascarilla laríngea. Técnicas de anestesia locorregional (epidural torácica, bloqueos paravertebrales o anestesia local con sedación) ofrecen buenos resultados y permiten una recuperación más rápida, con menor porcentaje de náuseas y vómitos, además del beneficio analgésico inherente a los bloqueos.

El dolor postoperatorio se ve influido por el tipo de incisión, por la técnica quirúrgica y por la duración de la intervención. Debe ser controlado mediante vía oral y, según la escala analgésica recomendada por la OMS, con analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), reservando los opiáceos débiles para rescate. Son infrecuentes los reingresos por deficiente control del dolor (1-2 %).

Debe tenerse en cuenta para el buen funcionamiento y la obtención de óptimos resultados el papel de la enfermería. El personal de enfermería se encarga de cuidados directos e indirectos, dirigidos al paciente y su entorno, y realizados tanto en la consulta como en la recepción del paciente en el hospital. Además, serán los encargados de explicar la forma correcta de realización de las curas de la herida, el cuidado y vaciado de los drenajes, recomendaciones en cuanto a higiene, alimentación y otros aspectos de interés al alta. Este proceso continúa con la evaluación del paciente a las 24 horas (habitualmente de manera telefónica), el control de la calidad del trabajo realizado y la gestión de la unidad, si es llevado a cabo por este estamento. Debe existir un teléfono de referencia, al que el paciente puede recurrir en caso de complicación o duda, y que será atendido por personal de la unidad.

Debe tenerse en cuenta para el buen funcionamiento y la obtención de óptimos resultados el papel de la enfermería.

BIBLIOGRAFÍA

- Athey N, Gilliam AS, Sinha P, Kurup VJ, Hennessey C, Leaper DJ. Day-case breast cancer axillary surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87:96-8.
- Clark JA, Kent RB. One day hospitalization following modified radical mastectomy. *Am Surg.* 1992;58:239-42.
- Davis JE, Sugioka K. Selecting the patient for major ambulatory surgery: Surgical and anaesthesiology evaluations. *Surg Clin N Am.* 1987;67:721.
- Flores B, Carrasco L, Soria V, Candel MF, Pellicer E, Lirón R, et al. Índice de sustitución como indicador de calidad en cirugía mayor ambulatoria. *Rev Calidad Asistencial.* 2002;17:350-2.
- García-Villanueva A, Rojo-Blanco A, Collado-Guirao MV, Ferreiro-Pozuelo N, Samaranch-Palero N. Tratamiento quirúrgico conservador del cáncer infiltrante de mama, en régimen de cirugía mayor ambulatoria. *Cir Esp.* 2002;72:255-60.
- Goodman AA. Definitive surgery for breast cancer performed on an outpatient basis. *Arch Surg.* 1993;28:1149-52.
- Marla S, Stallard S. Systematic review of day surgery for breast cancer. *Int J Surg.* 2009;7:318-23.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Manual de Cirugía Mayor Ambulatoria. Estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;2008.
- Rovera F, Ferrari A, Marelli M, Bellani M, Limonta G, Corben AD, et al. Breast cancer surgery in an ambulatory setting. *Int J Surg.* 2008;6:116-8.

Vías clínicas para patología quirúrgica de la mama

F. Ripoll Orts

Introducción

Diferencias entre vías clínicas y guías de práctica clínica

Ventajas y limitaciones prácticas

Vías clínicas para patología quirúrgica de la mama

Indicadores

INTRODUCCIÓN

En los sistemas sanitarios de nuestro entorno existen distintos aspectos que caracterizan el momento en el que vivimos, a saber: la excesiva variabilidad de la práctica clínica, el progresivo aumento de los costes, la mayor participación de los pacientes en las decisiones clínicas, la gestión por procesos y la necesidad de información tanto de los profesionales sanitarios como de los gestores.

El objetivo de la gestión clínica es optimizar la calidad asistencial, pero controlando a su vez el gasto sanitario, lo cual pasa por disminuir la variabilidad indeseable de la práctica clínica, que consiste en que grupos de pacientes con una situación clínica similar reciben una asistencia diferente en procedimientos, diagnósticos y tratamientos terapéuticos, y en estancia hospitalaria. Ello determina que similar patología lleve asociada un consumo de recursos diferentes. Esta variabilidad de la práctica dificulta, por una parte, que los profesionales conozcan bien cuáles son sus resultados y, por otra, que no sea posible que se comparen con otros mediante estándares reconocidos.

La vía clínica (VC) es una herramienta que facilita la atención sistemática y multidisciplinar del paciente, ya que permite la estandarización del trabajo, verificar la actuación de los profesionales y medir de un modo sencillo los resultados. Es una herramienta de coordinación, pues detalla las actividades del día a día en

la atención del enfermo con un diagnóstico específico, consiguiendo así la optimización de la secuencia de actos médicos, sin dejar tiempos muertos ni retrasar decisiones claves del proceso por falta de información.

La forma de presentación más común que adoptan las vías clínicas es la de una matriz tareas-tiempo, tipo diagrama de Gantt, donde en el eje de las abscisas se coloca el tiempo en divisiones por días o incluso horas y la ubicación del enfermo, y en el eje de las ordenadas se distribuyen todas las acciones e intervenciones cuidadosamente distribuidas (evaluaciones y asistencias, determinaciones o test de laboratorio, tratamientos médicos y cuidados de enfermería, medicación, actividad, fisioterapia, dieta, información y apoyo al enfermo y/o familiar, criterios de ingreso o de alta (Tabla 10.1).

La vía clínica es una herramienta que facilita la atención sistemática y multidisciplinar del paciente.

La forma de presentación más común que adoptan las vías clínicas es la de una matriz tareast tiempo.

DIFERENCIAS ENTRE VÍAS CLÍNICAS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Ambos procedimientos son planes previstos para pacientes con una determinada enfermedad, actividades de diseño de calidad con los mismos objetivos de disminuir la variabilidad injustificada y ayudar en la toma de decisiones sobre un problema clínico concreto.

Aunque son herramientas similares, y tienden a confundirse entre los profesionales, no son iguales. Según Van Dam y cols. (2013) la diferencia entre una VC y una guía de práctica clínica (GC) es que esta última define las numerosas

TABLA 10.1
MATRIZ TEMPORAL DE GANTT

Acciones/tiempo	Día 1	Día 2
Evaluaciones		
Test		
Monitorización		
Tratamiento médico		
Cuidados de enfermería		
Dieta		
Educación paciente/familia		
Planificación del alta		
Criterios del alta		

Tomado de: Manual de Calidad Asistencial-SCIAS-Hospital de Barcelona.

opciones terapéuticas aceptables dentro de un tratamiento estándar, mientras que una VC dirige a los profesionales hacia un tratamiento único con efectos adversos predecibles y mínimo coste.

Así, Zander y cols. (1992) describen las VC como herramientas de gestión clínica que organizan y determinan la secuencia y la duración de las intervenciones de todo tipo de personal sanitario (cirujanos, enfermeras, administrativos, etc.) y departamentos (cirugía, anestesia, digestivo, etc.) para un particular tipo de caso (por ejemplo, una intervención quirúrgica). Son diseñadas por y, específicas, para cada servicio o unidad funcional.

Por otra parte, la GC es una exposición de principios o recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para facilitar la toma de decisiones apropiadas en la atención a los pacientes en situaciones clínicas específicas.

La GC es una exposición de principios o recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para facilitar la toma de decisiones en situaciones clínicas específicas.

VENTAJAS Y LIMITACIONES PRÁCTICAS

Las VC surgieron inicialmente en la industria y posteriormente fueron desarrolladas en sanidad como una herramienta de gestión. En general, a las VC se les atribuye una serie de beneficios derivados de su aplicación, como por ejemplo: reducción de estancias, reducción de costes, reducción de ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), reducción de complicaciones, incremento en la satisfacción del paciente, reducción de reingresos, reducción de pruebas invasivas, reducción de analíticas, aumento de ambulatorización, reducción de medicación y hemoderivados, reducción del tiempo de quirófano, etc., mejorando, en definitiva, la actuación

terapéutica y la satisfacción de los enfermos y los profesionales. Como se observa, es en la eficiencia donde se logran los mejores resultados.

Inicialmente este tipo de beneficios eran más bien teóricos, ya que se basaban en trabajos y estudios con poca evidencia científica. Sin embargo, progresivamente la calidad de los trabajos sobre las VC ha mejorado y actualmente se puede afirmar que las VC benefician tanto a los pacientes como a los profesionales y a la propia Administración. A los pacientes, proporcionándoles información y mejorando su calidad percibida. A los profesionales, simplificándoles el proceso clínico, mejorando los resultados y protegiéndoles de las demandas, y consiguiendo una mayor implicación de ellos y de la organización en la mejora continua. Por último, son positivas para la Administración, ya que aumenta la eficiencia de los procesos, reciben menos reclamaciones y estimulan la coordinación entre servicios hospitalarios y de estos con atención primaria, además de que tienen utilidad en la docencia y la investigación.

VÍAS CLÍNICAS PARA PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DE LA MAMA

La patología mamaria incluye una serie de procedimientos que afectan a patología benigna, y otros que implican a patología maligna, susceptibles de sistematización mediante VC. Tanto unos como otros pueden llevarse a cabo con cirugía con ingreso hospitalario o sin él, con ciertas particularidades en algunos de ellos.

La mayoría, sino toda la patología mamaria, puede ser tratada mediante cirugía sin ingreso. Parte de la patología mamaria maligna puede realizarse como cirugía sin ingreso y otra parte deberá llevarse a cabo con ingreso hospitalario aunque, según nuestra experiencia, no superior a 24 horas.

De modo global podemos diferenciar dos tipos de vías: unas para procedimiento sin ingreso y otras para procedimientos con ingreso (Tablas 10.2 y 10.3).

INDICADORES

Según el Institute of Medicine, la calidad es el grado en que los servicios de salud, a nivel individual o poblacional, mejoran la probabilidad de obtener un resultado de salud esperado y en concordancia con el conocimiento científico y profesional existente. En este sentido, los indicadores son herramientas que nos permiten medir el nivel de calidad de la práctica asistencial.

Los indicadores son herramientas que nos permiten medir el nivel de calidad de la práctica asistencial.

La vía clínica (VC) permite la estandarización del trabajo, verificar la actuación de los profesionales y medir de un modo sencillo los resultados. Es decir, permite evaluar el proceso para obtener información sobre lo que hacemos y cómo lo hacemos, y en caso necesario, qué aspectos deben mejorar, cambiar o utilizar adecuadamente. Esta evaluación es un aspecto imprescindible para que puedan mejorarse los procesos, y en ella deben participar todos los estamentos implicados en la VC.

TABLA 10.2
VÍA CLÍNICA DE CIRUGÍA DE MAMA SIN INGRESO

	Consulta externa	Día de la intervención
Médico	<ul style="list-style-type: none"> - Cirujano: evaluación completa, consentimiento informado, protocolos del estudio clínico (investigación) - Anestésista: evaluación. Informe de preanestesia 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiólogo: localización lesión - Cirujano: realización del procedimiento. Informe familia/paciente. Informe alta - Anestésista: anestesia. Informe alta UCSI
Enfermería	<p>Enfermera gestora de casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Información del día de ingreso (hora, lugar, etc.) - Revisión documentación (HC, consentimiento informado, biobanco, radiología, medicina nuclear, etc.) 	<p>Enfermería quirófano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Check list</i> quirófano
Medicación	<ul style="list-style-type: none"> - Medicación habitual del paciente - Profilaxis TBE (según protocolo) - Medicación preanestesia 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis TBE (según protocolo) - Profilaxis antibiótica - Analgesia
Actividad	<ul style="list-style-type: none"> - Libre 	<ul style="list-style-type: none"> - Reposo 2-3 horas tras la cirugía - Deambulación progresiva
Dieta/fluidos	<ul style="list-style-type: none"> - Libre - Ayuno desde las 24:00 horas 	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio tolerancia 2-3 horas - Dieta basal en el domicilio
Procedimientos/ cuidado herida		<ul style="list-style-type: none"> - Sujetador tras la cirugía - Ducha a las 24 horas de la cirugía. Secado
Higiene	<ul style="list-style-type: none"> - Ducha el mismo día de la intervención 	<ul style="list-style-type: none"> - Ducha a las 24 horas de la cirugía
Psicosocial	<ul style="list-style-type: none"> - Reafirmar tipo cirugía, incisión, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> - Imagen corporal; resultado
Información	<ul style="list-style-type: none"> - Informar sobre el proceso y cuidados 	<ul style="list-style-type: none"> - Informar a los familiares de la cirugía - Informe de alta - Recomendaciones - Cita en consulta UFM
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio preoperatorio completo - Información exhaustiva al paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Alta en 4-6 horas tras cirugía. Analgesia, control emesis, tolerancia dieta, deambulación

Modificado de: Ruiz P, Alcalde J, Landa JJ. *Gestión Clínica en Cirugía. Edición de Gestión de Calidad. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Arán Ediciones; 2005.*
 HC: historia clínica; TBE: tromboembólica; UFM: Unidad Funcional de Mama; UCSI: Unidad de Cirugía sin Ingreso.

TABLA 10.3
VÍA CLÍNICA DE CIRUGÍA DE MAMA CON INGRESO

	Consulta externa	Día de la intervención	Primer día postoperatorio
Médico	<ul style="list-style-type: none"> - Cirujano: evaluación completa, consentimiento informado, protocolos estudio clínico - Anestesista: evaluación. Informe de preanestesia 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiólogo: localización lesión - Medicina nuclear: ganglio centinela - Cirujano: realización procedimiento. Biobanco. Informe familia/paciente. Preadta - Anestesista: anestesia. Informe alta UCSI 	<ul style="list-style-type: none"> - Revisión heridas, drenajes - Valorar posibilidad de alta - Informe de alta si procede
Enfermería	<p>Enfermera gestora de casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Información del día de ingreso (hora, lugar, etc.) - Revisión documentación (HC, consentimiento informado, biobanco, radiología, medicina nuclear...) 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Check list</i> quirófano 	<p>Enfermera hospitalización:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión drenaje, constantes, control y cura herida - Informe de alta - Cita en consulta externa <p>Rehabilitación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis lifedema si precisa; pauta ejercicio, información, cita en consulta externa
Medicación	<ul style="list-style-type: none"> - Medicación habitual paciente - Profilaxis TBE (según protocolo) - Medicación preanestesia 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis TBE (según protocolo) - Profilaxis antibiótica - Analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgesia oral - Profilaxis TBE (si procede)
Actividad	<ul style="list-style-type: none"> - Libre 	<ul style="list-style-type: none"> - Reposo 4-6 horas tras la cirugía - Deambulación progresiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Deambulación normal

Modificado de Ruiz P, Alcalde J, Landa JI. *Gestión Clínica en Cirugía. Edición de Gestión de Calidad. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Arán Ediciones; 2005.*
 HC: historia clínica; TBE: tromboembólica; UFM: Unidad Funcional de Mama; UCSI: Unidad de Cirugía sin Ingreso.

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 10.3 VÍA CLÍNICA DE CIRUGÍA DE MAMA CON INGRESO (CONTINUACIÓN)			
	Consulta externa	Día de la intervención	Primer día postoperatorio
<i>Dieta/fluidos</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Libre - Ayuno desde las 24:00 horas 	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio de la tolerancia 2-3 horas - Dieta progresiva - Retirar fluidos si ingesta oral 	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta basal
<i>Procedimientos/ cuidado herida</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Sujetador tras la cirugía en quirófano 	<ul style="list-style-type: none"> - Sujetador tras la cirugía - Ducha a las 24 horas de la cirugía. Secado
<i>Higiene</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Ducha el mismo día de la intervención 		<ul style="list-style-type: none"> - Ducha a las 24 horas de la cirugía
<i>Psicosocial</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Reafirmar tipo de cirugía, incisión, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> - Imagen corporal; resultado 	<ul style="list-style-type: none"> - Imagen corporal; resultado
<i>Información</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Informar sobre proceso y cuidados 	<ul style="list-style-type: none"> - Informar a los familiares de la cirugía 	<ul style="list-style-type: none"> - Informe paciente y familiar del estado - Informe de alta - Recomendaciones - Cita en consulta UFM
<i>Objetivos</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio preoperatorio completo - Información exhaustiva al paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Control del dolor - Ingesta oral - Deambulación 	<ul style="list-style-type: none"> - Control del dolor - Retirada drenajes, si es posible - Información paciente y familiares - Cita en consulta externa UFM y rehabilitación (si precisa)

Modificado de Ruiz P, Alcalde J, Landa JI. *Gestión Clínica en Cirugía. Edición de Gestión de Calidad. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Arán Ediciones; 2005.*
 HC: historia clínica; TBE: tromboembólica; UFM: Unidad Funcional de Mama; USCI: Unidad de Cirugía sin Ingreso.

Los indicadores van a servir para evaluar la VC. Su continua evaluación y seguimiento deberían garantizar la efectividad de una VC. Desde los trabajos de Donabedian, se definen tres tipos de indicadores: de estructura, de proceso y de resultado. En el análisis de las VC los más utilizados son los de proceso, los cuales miden una actividad asistencial realizada.

Entre los indicadores deben incluirse como mínimo aquellos relativos a dimensiones esenciales de la calidad como eficacia, seguridad, satisfacción y eficiencia, pero pueden añadirse todos los que se consideren relevantes en la evaluación del proceso.

Así, ejemplos de indicadores son: aquellos de inclusión adecuada de pacientes en la VC (implantación de la VC), cumplimiento de protocolos (pacientes con documentación completa, índice de cirugía sin ambulatorización, razón de estancia preoperatoria, días de estancia en el hospital en aquellos que precisen ingreso, pacientes con informe de alta, etc.), indicadores de cumplimiento de aspectos administrativos (pacientes no presentados, fecha de cita en consulta externa al alta, prealta antes de 24 horas, etc.), junto con los de seguridad del paciente (análisis de efectos adversos, participación en el registro SINEA), eficiencia (consumo de recursos, rendimiento quirúrgico, gasto farmacológico por alta ponderada, etc.), y satisfacción del paciente (información administrada al paciente y familiares, trato, hostelería, etc., todo ello medido mediante los cuestionarios de satisfacción).

BIBLIOGRAFÍA

- Carrasco G, Ferrer J. Las vías clínicas basadas en la evidencia como estrategia para la mejora de la calidad: metodología, ventajas y limitaciones. *Calidad: metodología, ventajas y limitaciones. Rev Calidad Asistencial.* 2001;16:199-207.
- De Vries M, van Weert JC, Jansen J, Lemmens VE, Maas HA. Step by step development of clinical care pathways for older cancer patients: necessary or desirable. *Eur J Cancer.* 2007;43:2170-8.
- Galí J, Puig C, Hernández J, Carrasco G, Rosell G, Sánchez B. ¿Disminuye la variabilidad entre profesionales con la aplicación de protocolos? Resultados en el proceso asistencial de la fractura de cadera. *Rev Calidad Asistencial.* 1999;14:296-306.
- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of critical pathway for treatment of community acquired pneumonia. *JAMA.* 2000;1283:749-55.
- Romero Simo M, Aguayo Albasini JL. Cirugía mayor ambulatoria y vías clínicas: una asociación estimulante. *Cir Esp.* 2010;88(4):228-31.
- Romero Simó M, Soria Aledo V, Ruiz López P, Rodríguez Cuéllar E, Aguayo Albasini JL. Guías y vías clínicas, ¿existe realmente diferencia? *Cir Esp.* 2010;88(2):81-4.
- Ruiz P, Alcalde J, Landa JI. Gestión Clínica en Cirugía. Edición de Gestión de Calidad. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Arán Ediciones; 2005.
- Sermeus W, Vanhaeacht K. What are clinical care pathways? *Acta Hosp.* 2002;3:5-11.
- Van Dam P, Verheyden G, Sugihara A, TrinH XB van der Mussela H, Wuyts H, et al. A dynamic clinical pathway for the treatment of patients with early breast cancer is a tool for better cancer care: implementation and prospective analysis between 2002-2010. *World Journal of Surgical Oncology.* 2013;11:70
- Zander K. Critical pathways. En: Melum MM, Sinioris MK, editors. *Total quality management.* AHA, Chicago: The Health Care Pioneers; 1992, cap. 9.

Control de calidad en patología mamaria

J. Aguilar Jiménez, V. Soria Aledo

Introducción

Calidad en el proceso de atención al cáncer de mama

Aspectos generales. Acreditación de unidades de mama

Criterios de estructura: el comité de mama

Medidas de estructura, proceso y resultado en la calidad de la atención a pacientes con cáncer de mama: la aportación de distintas organizaciones

Monitorización de la calidad de la atención al cáncer de mama

Fuentes de los datos. Bases de datos

Diseño de calidad. Vías clínicas en atención al cáncer de mama

Conclusiones

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico de la patología mamaria y, específicamente, del cáncer de mama, puede parecer —en muchas ocasiones erróneamente— *no tan complejo* desde un punto de vista técnico si lo comparamos con otros aspectos de la especialidad de Cirugía General. Por este motivo se aborda en muchos centros y por muchos cirujanos con formación y experiencia muy distintas. Sin embargo, en los últimos años, la introducción de nuevas técnicas (biopsia selectiva del ganglio centinela, técnicas de reconstrucción, cirugía conservadora oncoplastica, etc.) y las cada vez más amplias posibilidades en cuanto a las estrategias del tratamiento (regímenes diversos de quimioterapia neoadyuvante, cirugía mínimamente invasora de la axila, nuevas aplicaciones y esquemas de radioterapia, etc.) han hecho que la variabilidad en el tratamiento se amplíe enormemente en una tendencia progresiva que se va encuadrando dentro del nuevo paradigma de la “medicina personalizada”.

A pesar de las evidentes ventajas de seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente y cada situación, no podemos sustraernos a la necesidad de establecer ciertas pautas y minimizar la *variabilidad no deseada*; esto es, la que no redundaría en beneficio del paciente, sino que se debe a una falta de estandarización o de protocolización en actividades que deberían realizarse siempre ajustadas a un mismo patrón.

El control de calidad en la atención a la paciente con cáncer de mama es un asunto del máximo interés para asegurar unos cuidados adecuados para las pacientes afectadas.

Por todo lo anterior, resulta obvio que el control de calidad en la atención a la paciente con cáncer de mama es un asunto del máximo interés para asegurar unos cuidados adecuados para las pacientes afectadas por una enfermedad tan frecuente y con una asistencia tan dispersa.

En la nueva edición de la guía de *Gestión Clínica en Cirugía* de la Asociación Española de Cirujanos se describen los conceptos básicos relacionados con la gestión de la calidad en el ámbito sanitario, por lo que en este capítulo nos centraremos en criterios más específicos en cuanto al cáncer de mama y las unidades de patología mamaria.

CALIDAD EN EL PROCESO DE ATENCIÓN AL CÁNCER DE MAMA

Por centrar nuestra visión sobre este asunto, se debería empezar afirmando que el objetivo de la preocupación por la calidad del proceso de atención al cáncer de mama no debe ser entendido como una cuestión genérica o “políticamente correcta” que “siga el juego” a los “*calidólogos*”, “gestores” u otros “burócratas”. Al contrario, hay que intentar alejarse de esa retórica, ya que el control de calidad puede proporcionar herramientas muy valiosas para alcanzar objetivos concretos en los que los intereses de todos los clínicos se alinean con los de las pacientes de cáncer de mama, a saber: prevenir su muerte prematura, aumentar su calidad de vida, ayudar a su recuperación en los distintos episodios

del enfermar o de las secuelas del tratamiento, asegurar que tengan una experiencia positiva sobre sus cuidados y tratarlas y cuidarlas en un entorno seguro, protegiéndolas del daño evitable.

Aspectos generales. Acreditación de unidades de mama

Existe en esta misma Guía un capítulo específico sobre unidades de mama que incluye información sobre su acreditación, por lo que no nos extenderemos en este punto. Simplemente quisiéramos comentar aquí, antes de atender aspectos más específicos, que el proceso de acreditación es un aspecto del control de calidad que debe ser abordado por las distintas unidades y servicios que atienden a pacientes con cáncer de mama en su búsqueda de la excelencia. Como establece la SESPM (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria), “acreditar es dar seguridad de que una persona o entidad posee facultades para desempeñar una comisión. En este sentido la acreditación es un apoyo a la Unidad Acreditada y un compromiso de esta con la Sociedad que la acredita”.

El Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS) del Ministerio de Sanidad establece como línea estratégica (Estrategia 7): “[...] los requisitos básicos comunes y las garantías de seguridad y calidad que deben ser cumplidas para la apertura y funcionamiento de centros sanitarios a nivel del SNS” y, dentro de ella, “elaborar y promulgar una normativa sobre criterios comunes para la autorización de centros y servicios sanitarios [...] y elaborar una propuesta de criterios comunes en calidad y seguridad”, así como “promover la evaluación externa mediante la acreditación de certificadores de centros y servicios sanitarios y la elaboración de normas de certificación”, si bien este nivel de acreditación solo afecta a “Centros, Servicios y Unidades de Referencia” y no sería de aplicación estricta a entidades más funcionales como la mayoría de las unidades de mama que existen en nuestro país.

En nuestro ámbito, ofrecen posibilidades de acreditación la SESPM (desde 1997, en una iniciativa pionera en este sentido) y, a en el ámbito europeo, la EUSOMA (European Society of Mastology), las británicas BASO (British Association of Surgical Oncology) y ABS (Association of Breast Surgery) y, en colaboración con la European School of Oncology, la Breast Cancer Center Network. De estas distintas instituciones y de sus requisitos para la acreditación y de otras agencias de salud como el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) se obtendrán muchos de los conceptos, criterios e indicadores a los que se hará referencia en este capítulo.

Criterios de estructura: el comité de mama

Más allá de los distintos criterios estructurales que las diferentes organizaciones definen como “requisitos mínimos de calidad” y que, en muchos casos, resultarían excesivamente restrictivos y disuasorios a la hora de promover una organización adecuada en muchos ámbitos (por ejemplo, el número mínimo de cánceres de

mama intervenidos por año y por cirujano) creemos que determinados criterios de *proceso* o, mejor aún, de *resultado* pueden ser de mayor utilidad para asegurar la calidad de la asistencia a pacientes con cáncer de mama.

Sin embargo, entre los criterios de estructura y desde nuestro punto de vista, resulta particularmente interesante abordar, a modo de ejemplo práctico (y universalmente exigido por cualquier agencia acreditadora), el diseño y la actuación del “comité de mama” o, como se denomina en el ámbito anglosajón, o para EUSOMA, el *multidisciplinary case management meeting* (MDM). Estos comités o ámbitos de decisión han surgido en función de la creciente complejidad del tratamiento del cáncer de mama en los últimos años (y, por extensión, de y *hacia* muchas otras enfermedades oncológicas), lo que ha llevado a la necesidad de coordinar grupos multidisciplinares que, en el caso del cáncer de mama, reúnen a enfermeras especializadas, cirujanos, ginecólogos, oncólogos, patólogos, radiólogos, etc. para discutir, a través de contribuciones independientes, el caso concreto de cada paciente, permitiendo la toma de decisiones coordinada y consensuada sobre su plan diagnóstico y terapéutico. Su correcto funcionamiento puede oscilar desde una perspectiva más literalmente *multidisciplinar* (con opiniones y tomas de decisión fragmentadas) hasta un aspecto más *interdisciplinar* (con decisiones compartidas que tienen en cuenta todo el proceso asistencial desde los puntos de vista de todos los actores implicados) o, incluso, *transdisciplinar*, donde los expertos adaptan modos y pautas de actuación tradicionalmente atribuidos a otras especialidades.

Durante un cierto tiempo se dudó de la contribución de los MDM a la mejora en los resultados del tratamiento del cáncer de mama, sin embargo, algunos estudios bien diseñados los han asociado con mejoras en la supervivencia (un 18 % de mejora en mortalidad específica por cáncer de mama a los 5 años y un 11 % sobre mortalidad por cualquier causa). Estos comités, que pueden considerarse un criterio *estructural* en cuanto a las medidas de calidad en el proceso asistencial de las pacientes con cáncer de mama, sin embargo suelen tener una configuración y una frecuencia de reunión variable, lo que los hace a su vez objeto potencial de medidas y de programas de mejora de su calidad. A diferencia de Reino Unido, donde existen guías de práctica concretas desde que fueron inicialmente recomendados en el informe Calman-Hine de 1995, en muchos otros países no existen guías ni recomendaciones específicas sobre la configuración y/o el funcionamiento de

Durante un cierto tiempo se dudó de la contribución de los MDM a la mejora en los resultados del tratamiento del cáncer de mama, sin embargo, algunos estudios los han asociado con mejoras en la supervivencia.

estos comités, a pesar de la opinión mayoritaria de que proporcionan decisiones más precisas, basadas en las mejores evidencias y, por tanto, una mejor calidad del tratamiento. A falta de una normativa específica en nuestro contexto, existen algunas herramientas de evaluación y de formación (véase bibliografía) que pueden ayudar a mejorar los comités en los que participan los profesionales dedicados al tratamiento de pacientes con cáncer de mama.

También, a pesar de que estas evidencias científicas que indican que los comités multidisciplinares mejoran la calidad de la atención que se presta a las pacientes con cáncer de mama, este podría ser el momento –unas dos o tres décadas

después de la aparición de los primeros de estos comités— de reevaluar su estructura, modelo y flujo de trabajo y sus implicaciones para el aprendizaje compartido, la autoevaluación, la retroalimentación, etc., de forma que, en estos tiempos de contención de costes y maximización de la excelencia, los equipos dedicados a la asistencia del cáncer de mama aspiren a funcionar lo mejor que se pueda con los recursos disponibles.

Medidas de estructura, proceso y resultado en la calidad de la atención a pacientes con cáncer de mama: la aportación de distintas organizaciones

En la atención sanitaria del cáncer de mama resulta complejo un control de calidad basado en los *resultados*, es decir, fundamentalmente: tasas de supervivencia, recidivas, complicaciones, satisfacción percibida, calidad de vida de la paciente tras el tratamiento, etc., sobre todo si se tienen en cuenta los rangos admisibles en este contexto y la dificultad posterior para articular medidas de corrección cuando solo se ven los resultados de una actividad que implica un tiempo usualmente muy prolongado desde el primer contacto con las pacientes y las primeras medidas empleadas. Por esto la mayor parte de guías y criterios de acreditación basan sus indicadores en medidas de *proceso*. Estas medidas pretenden fundamentalmente evitar la variabilidad indeseada en el proceso de atención a las pacientes con cáncer de mama y, si bien han sido establecidas por múltiples agencias e instituciones, la forma de establecer o construir estos estándares ha variado ampliamente desde el más clásico modelo RAND basado en un consenso de tipo Delphi modificado, hasta modelos mixtos de revisión por expertos y recuperación de datos en un ciclo iterativo como el del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) que ha llevado incluso a la definición de fórmulas para establecer las áreas de “alta prioridad de mejora”. Existen medidas establecidas por diferentes organizaciones casi para cualquier aspecto de la asistencia al cáncer de mama. Para el *cribado poblacional mamográfico*, por ejemplo, las más frecuentes son el porcentaje de participación, la adherencia al programa, la tasa de rellamada, la tasa de derivación, el porcentaje de “cánceres de intervalo”, los tiempos de atención o diagnóstico, etc.; en cuanto al *tratamiento*, la proporción de cirugía conservadora respecto al número de mastectomías, el porcentaje de pacientes que reciben radioterapia tras cirugía conservadora, la tasa de hormonoterapia en tumores susceptibles de este tratamiento, etc. De entre todos estos “repertorios de calidad” y por su cercanía al espíritu que anima la gran proporción de pacientes atendidas por los sistemas públicos de salud de nuestro país, destaca el del instituto NICE de Reino Unido: en la tabla 11.1 ilustramos esta situación con el *list of statements* (criterios de calidad) de su Guía de Calidad.

En la atención sanitaria del cáncer de mama resulta complejo un control de calidad basado en los resultados.

Cada uno de estos criterios generales del NICE se asocia a su vez a una *ficha* que le desarrolla en detalle y proporciona una guía sobre las medidas de calidad que se deben realizar, el significado del criterio para cada uno

TABLA 11.1
CRITERIOS DE CALIDAD DE LA GUÍA NICE

1. Las personas que consultan por síntomas que hacen sospechar un cáncer de mama se remitirán a una unidad que realice los procedimientos diagnósticos que corresponden según el Programa de Cribado de Mama del NHS (National Health Service).
2. A las personas con un cáncer de mama infiltrante temprano, se les realizará una evaluación ecográfica de la axila; si se identifican adenopatías se realizará la biopsia guiada por ecografía (con aguja fina o BAG). A las que no tengan evidencia de adenopatías, se les ofrecerá una biopsia de ganglio centinela cuando se realice la cirugía axilar.
3. Las personas que sean sometidas a cirugía conservadora por cáncer de mama temprano, que puede incluir técnicas de oncoplastia, serán intervenidas de forma que se minimice la posibilidad de recidiva y se consiga un buen resultado estético.
4. Las personas con un cáncer de mama temprano que sean sometidas a mastectomía deben considerar las opciones de la reconstrucción inmediata o diferida.
5. Las personas con un diagnóstico nuevo de cáncer de mama o aquellas con recaída de la enfermedad (si es apropiado clínicamente) deben disponer de la evaluación de los receptores de estrógenos y de *HER2* y sus resultados en 2 semanas para permitir la planificación del tratamiento sistémico por el equipo multidisciplinar.
6. A las personas con un cáncer de mama temprano, independientemente de su edad, se les ofrecerá cirugía, radioterapia y el tratamiento sistémico apropiado, a no ser que una comorbilidad significativa lo impida.
7. Las personas con cáncer de mama temprano no serán sometidas a pruebas diagnósticas para descartar metástasis sistémicas en ausencia de síntomas.
8. Las personas con cáncer de mama temprano serán incluidas en el proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante, que se basa en la evaluación de factores pronósticos y predictivos y en los potenciales beneficios y efectos secundarios.
9. A las personas que reciban tratamiento por cáncer de mama temprano se les ofrecerá una información y un apoyo personalizado, incluyendo un plan de cuidado y seguimiento escrito y detalles sobre cómo contactar con un profesional sanitario concreto.
10. A las mujeres tratadas por un cáncer de mama temprano se les realizará una mamografía anual durante 5 años tras el tratamiento. Después de 5 años, aquellas de 50 años o mayores de esta edad participarán del programa de cribado de cáncer de mama en los intervalos habituales, mientras que las mujeres menores de esta edad continuarán recibiendo mamografías anuales hasta que se incorporen al programa rutinario de cribado del NHS.
11. Se discutirá en el equipo multidisciplinar el tratamiento y los cuidados de las personas que desarrollen una recaída local, regional o metástasis a distancia.
12. Las personas con recaída de un cáncer de mama o con un cáncer de mama avanzado tendrán acceso a una "enfermera de caso", que es una enfermera especialista cuyo papel es proporcionar una continuidad en los cuidados y apoyo, la derivación a servicios psicosociales cuando sea necesario y la colaboración con otros profesionales sanitarios, incluyendo al médico de familia y los servicios de cuidados paliativos.
13. Las personas que desarrollen metástasis cerebrales o en pequeño número, potencialmente resecables, y mantengan un buen *performance status* y no tengan (o tengan mínima) enfermedad a distancia, serán remitidas a un equipo multidisciplinar de neurociencias cerebrales.

de los agentes implicados, la fuente de los datos y las guías relevantes y las definiciones necesarias. A modo de ejemplo, traducimos en la tabla 11.2 el desarrollo sobre el criterio 3 de los expuestos en la tabla 11.1.

TABLA 11.2 CRITERIOS DE CALIDAD DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE LA GUÍA NICE	
<i>Criterio 3: Cirugía conservadora</i>	
<i>Criterio:</i> Las personas que sean sometidas a cirugía conservadora por cáncer de mama temprano, que puede incluir técnicas de oncoplastia, serán intervenidas de forma que se minimice la posibilidad de recidiva y se consiga un buen resultado estético.	
<i>Medida de calidad</i>	
<i>De estructura:</i> existencia de protocolos locales clínicos y administrativos que aseguren que las personas con cáncer de mama temprano que sean sometidas a cirugía conservadora, que puede incluir el uso de técnicas de oncoplastia, reciban una operación capaz de minimizar las posibilidades de recaída y conseguir un buen resultado estético.	
<i>De proceso:</i> proporción de pacientes con un cáncer de mama temprano que se someten a cirugía conservadora:	
<ul style="list-style-type: none"> - Numerador: el número de personas en el denominador que son sometidas a cirugía conservadora. - Denominador: el número de personas con cáncer de mama temprano que son intervenidas quirúrgicamente. 	
<i>Resultado:</i>	
a) Tasa de mastectomías.	
b) Tasa de reintervención tras la primera cirugía conservadora.	
c) Tasa de recaída local de cáncer de mama:	
<ul style="list-style-type: none"> - Numerador: el número de personas en el denominador que tienen una recaída local. - Denominador: el número de personas con cáncer de mama temprano que son sometidas a cirugía conservadora. 	
d) Satisfacción del paciente con el resultado de la cirugía conservadora:	
<ul style="list-style-type: none"> - Numerador: número de personas en el denominador que se declaran satisfechas con el resultado cosmético de la cirugía conservadora. - Denominador: el número de personas con cáncer de mama temprano que son sometidas a cirugía conservadora. 	
<i>¿Qué significa el criterio de calidad para cada agente?</i>	
<i>Proveedores de servicio:</i> se aseguran de que los sistemas están implementados de forma que las personas con cáncer de mama temprano que sean sometidas a cirugía conservadora, lo que puede suponer técnicas de oncoplastia, reciban una intervención en la que se minimice la posibilidad de recidiva y se consiga un buen resultado estético.	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 11.2
CRITERIOS DE CALIDAD DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE LA GUÍA NICE
 (CONTINUACIÓN)

¿Qué significa el criterio de calidad para cada agente?

Profesionales sanitarios: se aseguran de que las personas con cáncer de mama temprano que sean sometidas a cirugía conservadora, lo que puede suponer técnicas de oncoplastia, reciban una intervención en la que se minimice la posibilidad de recidiva y se consiga un buen resultado estético. También deberán registrar las recaídas.

Comisionados [agentes responsables de las decisiones sobre compra de servicios de distintos proveedores para los ciudadanos]: asegurar que contratan servicios que incluyan intervenciones, incluyendo técnicas de oncoplastia, tanto para minimizar la posibilidad de recidiva como para conseguir un buen resultado estético.

Personas con cáncer de mama temprano que reciben una intervención que extirpa el tumor y una pequeña cantidad de tejido a su alrededor (cirugía conservadora) que puede incluir técnicas que mejoran el resultado, una intervención que minimiza el riesgo de que el cáncer vuelva a aparecer y permite un buen aspecto estético.

Guías relacionadas:

NICE clinical guideline 80; recomendación 1.5.1. (prioridad clave de implementación).

Fuente de los datos

Estructura: registro local de datos.

Proceso: auditoría nacional sobre mastectomía y reconstrucción de mama. Datos disponibles en: www.ic.nhs.uk.

Resultado:

a y c) en la auditoría nacional sobre mastectomía y reconstrucción de mama [datos 2011].
 b y d) en los registros locales de datos.

Definiciones:

La cirugía conservadora puede incluir la escisión local amplia y la reconstrucción parcial.

Estos estándares de calidad del NICE no son ítems aislados, sino que se integran en un *entramado* documental que incluye la guía de *Mejora de los resultados en cáncer de mama*, el *Manual para servicios sobre cáncer: medidas en cáncer de mama*, guías de Medicina Basada en Evidencia, documentos que referencian las políticas locales o institucionales, documentos de apoyo para los *comisionados* e, incluso, información para los pacientes sobre los estándares de calidad. La *conexión* de los criterios de calidad con las guías de referencia da cohesión a todo el sistema de atención y permite a los usuarios (pacientes y profesionales) dotarse de herramientas que son coherentes con los objetivos que se pretenden alcanzar. De hecho, el propio instituto afirma que estos criterios se destinan explícitamente a mejorar la estructura, el proceso y los resultados de la atención sanitaria y “no son una nueva lista de objetivos o indicadores obligatorios para gestores”.

En esta guía de calidad de cáncer de mama del NICE llama también la atención que no se especifican los *niveles deseados* a alcanzar mediante las medidas de calidad, sino que se comenta que “los estándares de calidad se dirigen a mejorar la calidad de la atención, así que el objetivo ideal debe ser llegar al 100% (o al 0 en los que no deben producirse)” y que se estima que esto, además, no siempre resulta apropiado o posible, ya que estos estándares deben ajustarse a las condiciones personales de los pacientes atendidos y/o locales de donde se presta el servicio.

De forma similar, pero en nuestro ámbito, los *estándares de calidad propuestos por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria* (SESPM [véase bibliografía]) se dirigen más a medidas de tipo estructural que a pormenorizar las características que debe tener una unidad de mama para ser acreditada y los servicios que deben proporcionar dichas unidades, no entrando a pormenorizar indicadores de proceso o resultado que podrían resultar útiles para la monitorización de la calidad o procesos de mejora continua, si bien se exige la disponibilidad de los datos para poder realizar una auditoría.

En EE. UU., el programa de acreditación nacional de Breast Centers del American College of Surgeons (posterior a la iniciativa europea de acreditación de unidades de mama) dispone de un amplio documento, pero de lectura muy recomendable, que define diversos estándares que incluyen el *liderazgo de la unidad* (rendición de cuentas, guías de práctica clínica, comité de mama interdisciplinar), el *manejo clínico* (aproximación multidisciplinar, diagnóstico, estadificación, estándares de la cirugía, de oncología médica y radioterápica, *patient navigation* [control del circuito de atención], enfermería, apoyo y rehabilitación), *la investigación* (información e incorporación a ensayos clínicos), *las relaciones con la comunidad* (educación, prevención y programas de detección precoz), *la formación de los profesionales y la mejora de la calidad* (medida de la calidad y programas de mejora).

Por otra parte y de forma semejante al NICE, la Asociación de Cirugía de Mama (dentro de la Asociación Británica de Oncología Quirúrgica [ABS at BASO]) también dispone de guías de práctica clínica donde se incluyen los criterios de calidad.

Monitorización de la calidad de la atención al cáncer de mama

El proceso de monitorización de los indicadores clave que se hayan elegido en el contexto de la estrategia de calidad deseada para la atención al cáncer de mama resulta esencial al objetivo de la mejora continua de la calidad.

Como ejemplo de los denominados procesos de *inspección*, se describe aquí la monitorización realizada por el Servicio Murciano de Salud (SMS) de la atención al cáncer de mama en las distintas Áreas de Salud de la Región.

Para este estudio, denominado “Evaluación de la Estrategia de Cáncer de Mama en el Servicio Murciano de Salud” se definieron una serie de indicadores (véase tabla 11.3) y se extrajeron datos a partir de un muestreo aleatorio de 30 casos por hospital, a partir de sus historias clínicas, Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de hospitalización y consulta de actas del comité de mama.

TABLA 11.3
**INDICADORES EVALUADOS EN LA ESTRATEGIA DEL CÁNCER DE MAMA
 DEL SISTEMA MURCIANO DE SALUD**

<i>Indicadores de estructura</i>	Existencia de comité de mama
	Existencia de protocolo asistencial multidisciplinar
	Biopsia selectiva de ganglio centinela
	Consulta de rehabilitación (linfedema)
	Apoyo psicológico
<i>Indicadores de proceso</i>	% de pacientes valoradas por el comité de mama
	% de especificación de TNM preoperatorio en la historia clínica
	% de especificación de TNM en el informe de anatomía patológica
	% cirugía conservadora
	% de linfadenectomías con ≥ 10 ganglios recuperados
<i>Indicadores de resultado</i>	% de pacientes con RH+ que reciben tratamiento hormonal
	Intervalo diagnóstico-terapéutico (% < 28 días)
	Intervalo entre el tratamiento quirúrgico y adyuvante (% < 42 días)

Se realizó un primer muestreo (2009) y una reevaluación (2012) y se calculó, para cada indicador y cada hospital, su estimación puntual, el intervalo de confianza al 95 % y la tasa de variación. Estas medidas, a su vez, se compararon con las obtenidas desde los informes del Ministerio de Sanidad (datos de 2009) y se exponen, a modo de ejemplo, algunas de estas medidas en la tabla 11.4.

Esta monitorización permitió a la agencia evaluadora (EMCA) alcanzar las siguientes conclusiones:

1. El porcentaje de casos valorados por el comité de mama se incrementó al 73,8 %.
2. El porcentaje de pacientes con cáncer de mama que tienen cirugía conservadora se incrementó entre los dos periodos, pero no de manera estadísticamente significativa.
3. El porcentaje de pacientes con un intervalo entre confirmación diagnóstica y primer tratamiento igual o menor a 28 días aumentó de manera significativa, pero la variabilidad entre hospitales resultó elevada y ha aumentado entre la primera y la segunda evaluación.
4. El porcentaje de pacientes con un intervalo entre la cirugía y el primer tratamiento adyuvante igual o menor a 42 días disminuyó pero de forma no significativa. En este indicador la variabilidad entre hospitales es elevada y ha aumentado además entre la primera y la segunda evaluación.

¿Cuáles serían, por tanto, las ventajas de esta inspección? Con las conclusiones a las que llega la agencia evaluadora, donde además (aunque no se muestra en

TABLA 11.4
MONITORIZACIÓN 2009-2012

criterio	SMS 2009	SMS 2012	RV 2009	RV 2012	MS 2009
% de pacientes valoradas por el comité de mama	50,8 (43,8-57,7)	73,8 (67,6-80,1)	NC	NC	59,1 (56,5-61,7)
% de cirugía conservadora	54,7 (47,8-61,7)	59,1 (52,1-66,1)	2,86	1,56	65,69 (63,0-68,1)
Intervalo diagnóstico-terapéutico (% < 28 días)	56,0 (48,9-63,1)	73,8 (67,6-80,1)	2,00	2,50	43,6 (40,9-46,3)
Intervalo entre el tratamiento quirúrgico y adyuvante (% < 42 días)	60,0 (52,9-67,0)	66,7 (60,0-73,5)	1,23	2,00	66,3 (63,7-68,9)
No se muestran los datos desagregados por hospitales. MS: Ministerio de Sanidad; NC: no calculable; RV: razón de variación; SMS: Servicio Murciano de Salud.					

la tabla) se dispone de datos desagregados para cada hospital, se pueden diseñar medidas de mejora de acuerdo con el *benchmark*, esto es, con la imitación de los protocolos y circuitos de atención de aquellos centros que obtienen mejores resultados en cada uno de los indicadores medidos. De la misma forma, para cada centro, existe la posibilidad de identificar las oportunidades de mejora más evidentes para cada uno de ellos. Sin embargo, como se decía al principio de este capítulo, esta monitorización basada en la inspección supone siempre medidas *a posteriori*, por lo que otros métodos de monitorización continua en forma de, por ejemplo, gráficos de control, pueden resultar más ágiles a la hora de plantear medidas correctoras.

En la figura 11.1 se puede observar uno de estos gráficos, donde se aprecia la variación obtenida en los tiempos de atención totales a pacientes derivadas desde el cribado radiológico al aplicar una medida de mejora en el circuito asistencial (integración de la Unidad de Mama en nuestro Centro e incorporación de las técnicas de diagnóstico radiológico percutáneo en los años 1999-2000). Los *gráficos de control* son un *sistema de control estadístico (gráfico) de la calidad* que consiste en un muestreo comparativo frecuente con muestras pequeñas que determina si los valores que se obtienen del indicador que se mide están dentro de los límites esperados y cuyo objetivo es determinar estabilidad o variabilidad en un proceso determinado. Las líneas rojas muestran los límites no tolerables de variación en el proceso (el hallazgo de datos fuera de este rango supone la existencia de un sistema *no controlado*).

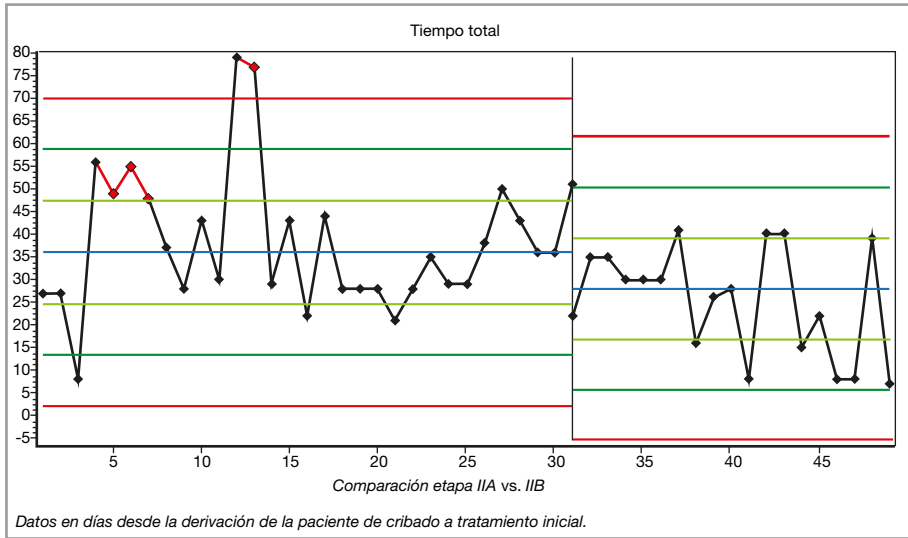


Figura 11.1. Gráfico de control antes-después de integración de radiología y cirugía como Unidad de Mama inicial en el Hospital Morales Meseguer, años 1999-2000.

Fuentes de los datos. Bases de datos

Un problema habitual es poder disponer de los datos. En la mayoría de los entornos clínicos actuales, incluso en muchas unidades consolidadas y a pesar de la progresiva informatización de los hospitales, no es sencillo disponer de datos fiables, ágiles, de un verdadero “cuadro de mandos” de las mismas.

No es frecuente, desde luego, disponer de un administrativo o de un *data manager* dedicado a alimentar las bases de datos normalmente construidas *ad hoc* por algún miembro de la unidad, por lo que suelen ser los propios clínicos, en muchas ocasiones y en el mejor de los casos, los que recuperan puntualmente los datos de forma retrospectiva mediante la consulta de las historias clínicas para construir los indicadores recogidos en la *memoria anual de la unidad* o para realizar alguna comunicación científica o una publicación concreta.

No es frecuente, desde luego, disponer de un administrativo o de un *data manager* dedicado a alimentar las bases de datos.

Se dispone de diversas herramientas *online* para la gestión de datos en patología mamaria. EUSOMA proporciona una base de datos para las unidades acreditadas en su entorno (disponible previo registro en <http://www.eusomadb.org/app2/index.php>).

En nuestro país, la SESPM ha desarrollado el sistema denominado SIRUMA (Sistema de Información en Red de Unidades de Mama), una base de datos de indicadores de calidad de la actividad asistencial en patología benigna y maligna de la mama dirigida a las unidades de mama españolas que deseen comparar sus indicadores de calidad con el resto

de unidades dadas de alta en el sistema, accesible desde <http://siruma.sespm.es/login>. Esta base permite tanto la monitorización de los resultados propios como la comparación con los datos agrupados del resto de unidades autorizadas.

Diseño de calidad. Vías clínicas en atención al cáncer de mama

Además de los procesos de monitorización, como aspecto aún más completo para el abordaje de la gestión de la calidad, existe el denominado “diseño de calidad”, esto es, la *generación a priori de los procesos de atención y del mapa de cuidados que seguirá cada paciente desde su contacto inicial con el sistema*. Este diseño de calidad pretende que esta se obtenga de una forma que podría calificarse como preventiva o, mejor, inmanente al propio sistema: que la calidad se haga ineludible.

Como se comenta en el capítulo previo de esta guía, las vías clínicas son planes asistenciales que se aplican a pacientes con un curso clínico predecible. Pretenden abarcar todas las dimensiones de la calidad asistencial, tanto los aspectos más relacionados con los profesionales sanitarios (calidad científico-técnica, optimización de la atención y coordinación entre profesionales sanitarios) como con los pacientes (información, participación y ajuste de las expectativas) o con los gestores (eficiencia, evaluación continua y gestión de costes).

La elaboración en las unidades de una vía clínica del cáncer de mama está plenamente justificada, ya que se trata de un proceso frecuente, de curso clínico, en general, predecible y con una fragmentación asistencial notable muy precisada de una coordinación estricta de los distintos procesos.

CONCLUSIONES

La variabilidad en la atención a un proceso tan frecuente y complejo como el cáncer de mama afectará a los resultados clínicos que obtengan las pacientes. El control de calidad en este proceso es un asunto esencial que incluye la monitorización estricta de indicadores bien contruidos –la mayoría “indicadores de proceso”– capaces de garantizar unos resultados óptimos. Para esto resultan imprescindibles no solo un alto grado de compromiso de los profesionales responsables de la atención a las pacientes con cáncer de mama en la evaluación de su práctica asistencial, sino también programas de acreditación promovidos por las distintas sociedades que pueden ser de gran ayuda para disminuir esta innecesaria e inconveniente variabilidad asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

Bensenhaver J, Winchester DP. Surgical leadership and standardization of multidisciplinary breast cancer care: the evolution of the National Accreditation Program for Breast Centers. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):609-16.

- Breast cancer quality standards. National Institute for Clinical Excellence. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs12> (acceso 2/6/2015).
- Calman KC, Hine J. A policy framework for commissioning cancer services. A report by the Expert Advisory Group on Cancer to the Chief Medical Officers of England and Wales, Department of Health: London; 1995.
- Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N. Integrated care pathway. *BMJ*. 1998;316:133-7.
- García J, Díez J, Chamorro L, Navas A, Franco A, Arribas JL. Vías clínicas. *Medicina Preventiva*. 1999;1:28-39.
- Hassett MJ, Hughes ME, Niland JC, et al. Selecting high priority quality measures for breast cancer quality improvement. *Med Care*. 2008;46:762-70.
- Kesson EM, Allardice GM, George DW, Ottesen R, Edge SB, Bookman MA, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13722 women. *BMJ*. 2012;344:2718-26.
- Lamb BW, Wong HW, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Teamwork and teamperformance in multidisciplinary cancer teams: development and evaluation of an observational assessment tool. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(10):849-56.
- Merck B, Cansado P, Fernández-Frías A, Candela F, Calpena R. Aplicación de los criterios de EUSOMA en las unidades funcionales de mama de los países miembros de la Unión Europea. *Cir Esp*. 2005;77(2):65-9.
- Multidisciplinary teams. Disponible en: National Cancer Intelligence Network: http://www.ncin.org.uk/cancer_type_and_topic_specific_work/multidisciplinary_teams/
- Parra P, Calle JE, directores. Reevaluación de la Calidad de la Atención al Cáncer de Mama en el Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia. Consejería de Sanidad y Política Social; 2014.
- Parra P, Calle JE, Ramón T, Peiró S, Meneu R, editores. Indicadores de calidad para hospitales del Sistema Nacional de Salud. Sociedad Española de Calidad Asistencial. Marzo 2012. Disponible en: <http://www.calidadasistencial.es/images/gestion/biblioteca/335.pdf>
- Saini KS, Taylor C, Ramírez AJ, Palmieri C, Gunnarsson U, Schmoll HJ, et al. Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 countries. *Ann Oncol*. 2012;23(4):853-9.
- Taylor C, Brown K, Lamb B, Harris J, Sevdalis N, Green JS. Developing and testing TEAM (Team Evaluation and Assessment Measure), a self-assessment tool to improve cancer multidisciplinary teamwork. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4019-27.
- Taylor C, Shewbridge A, Harris J, Green JS. Benefits of multidisciplinary teamwork in the management of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2013;30;5:79-85.

Sección II
Semiología general

Nódulo palpable de mama

T. Balsa Marín, J. Díez Izquierdo, R. Tobalina Bonis, R. Rodríguez Fernández

Introducción

Estudio del nódulo

Historia clínica

Exploración física

Estudios de imagen

*Toma de muestras para estudio
anatomopatológico*

Pauta de actuación

*Nódulo de mama palpable en pacientes
de hasta 30 años de edad*

*Nódulo de mama palpable en pacientes
mayores de 30 años de edad*

INTRODUCCIÓN

El nódulo mamario definido como nódulo palpable –definido como lesión dominante, distinto del tejido circunvecino y que provoca, ocasionalmente, asimetría mamaria– es una causa frecuente de consulta médica que genera ansiedad y preocupación tanto en las pacientes como en los médicos debido a la sospecha de un origen maligno.

En EE. UU. se estima una cifra de 614.000 consultas anuales. En la mayoría de los casos, la aparición de los nódulos mamarios se debe a causas benignas y las más frecuentes son los tumores bifásicos (fibroadenomas y cistosarcoma fillodes), los quistes mamarios (quistes clínicamente evidentes), áreas prominentes de cambios fibroquísticos (placas fibrosas) y la necrosis grasa. Sin embargo, entre un 9-11 % de los casos, el nódulo palpable de la mama se debe a un cáncer. La probabilidad de que esto ocurra varía con la edad de la paciente. Así, la probabilidad de encontrar un cáncer de mama en el estudio de un nódulo mamario es del 1 % en mujeres menores de 40 años, 9 % para edades de 41-55 años y 37 % en pacientes > 55 años. Por ello es necesario realizar un diagnóstico diferencial adecuado que no siempre es sencillo.

Entre un 9-11 % de los casos, el nódulo palpable de la mama se debe a un cáncer.

ESTUDIO DEL NÓDULO

En el enfoque práctico, es necesario realizar una historia y examen físico meticolosos, así como exámenes radiológicos adecuados y, si procede, estudio anatomopatológico. Deben recordarse aspectos semiológicos y considerar en el examen tamaño, localización, consistencia, superficie, límites, fijación a piel o planos profundos de la lesión palpable. En la piel se deberá evaluar la presencia de retracción, ulceración, eritema, edema, nódulos dérmicos, y en el pezón, la retracción, derrame, ulceración y edema. En la axila es preciso buscar adenopatías, evaluar su número, consistencia y localización. El examen físico proporciona una información útil, pero generalmente limitada, por lo que es necesario complementarlo con técnicas de imagen y estudio de anatomía patológica (tríada diagnóstica).

Historia clínica

Se debe indagar sobre factores de riesgo para cáncer mamario, tales como la edad, antecedentes neoplásicos de mama u ovario en familiares, tanto de primero como de segundo orden, estado del portador de mutaciones *BRCA1* y *BCRA2*, en la paciente o sus familiares, ingesta de alcohol, patología mamaria previa, biopsias previas con su respectivo resultado histopatológico, uso de medicamentos hormonales, índice de masa corporal, etc.

De cualquier modo, aunque deben identificarse las circunstancias que aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, todo nódulo mamario sospecho-

so debe ser estudiado independientemente de los factores de riesgo, ya que en el 75 % de las pacientes estos no son identificables.

Cualquier nódulo mamario sospechoso debe ser estudiado independientemente de los factores de riesgo.

Exploración física

Un examen clínico de la mama completa incluye una evaluación de los dos senos, pared torácica y axilas. En las mujeres premenopáusicas, se hace mejor la semana posterior a la menstruación por encontrarse las mamas menos congestivas.

Con la paciente en bipedestación se debe valorar la existencia de asimetría, secreción por pezón, masas y cambios en la piel, tales como signos inflamatorios, erupciones o retracción o inversión del pezón.

Posteriormente, con la paciente en posición de supino, deben palparse las mamas, axilas, huecos supraclaviculares, cuello y cara anterior del tórax, intentando identificar masas y valorando su localización, tamaño y consistencia. De igual forma, en caso de tratarse de lesiones previamente conocidas, deberá valorarse cualquier cambio que se haya producido. Asimismo, debe valorarse la existencia de secreción a través del pezón y sus características, si existiese, u otros cambios a ese nivel.

Las masas benignas generalmente no causan ningún cambio en la piel y son lisas, su consistencia puede ser elástica o firme, con márgenes bien definidos y móviles. Aunque las masas de consistencia dura, mal definidas, inmóviles y fijas a la piel circundante sugieren la existencia de una neoplasia, la presencia de estos hallazgos no es diagnóstica, ni su ausencia puede descartar su existencia. El engrosamiento difuso y simétrico, principalmente en los cuadrantes superiores externos, puede indicar cambios fibroquísticos.

Las infecciones como la mastitis y celulitis tienden a ser eritematosas, sensibles y calientes al tacto y pueden ser más circunscritas si se ha formado un absceso. Síntomas similares pueden ocurrir en pacientes con cáncer de mama inflamatorio. Por lo tanto, debe tenerse precaución en la evaluación de pacientes con sospecha de infecciones mamarias.

Dado que en la mayoría de las lesiones no existen hallazgos físicos distintivos, el estudio con técnicas de imagen es necesario en casi todos los casos, tanto para caracterizar la lesión palpable como para descartar la existencia de lesiones adicionales; no obstante, si la lesión no se identifica por técnicas de imagen (mamografía/ecografía), la toma de decisiones diagnósticas se basará en las características determinadas en la exploración física.

Dado que en la mayoría de las lesiones no existen hallazgos físicos distintivos, el estudio con técnicas de imagen es necesario en casi todos los casos.

Estudios de imagen

El proceso diagnóstico de la lesión palpable precisa de la integración de los datos de la exploración física con los aportados por las técnicas de imagen. Ante

la presencia de una lesión palpable a través de la exploración física, la técnica de imagen por la que iniciar el estudio diagnóstico se indicará en función de la edad de la paciente y de los antecedentes familiares de cáncer de mama.

En el estudio diagnóstico debe garantizarse la completa correlación clínico-radiológica, y no debe asumirse que una lesión identificada en estudios de imagen corresponde a la anomalía palpable hasta que no se demuestre su correlación exacta. Para ello, si hubiese duda, se puede marcar la lesión palpable con marcadores radioopacos en mamografía y realizar la ecografía combinada

La negatividad en estudios de imagen no descarta actuaciones diagnósticas posteriores.

con la exploración física. Asimismo, debe tenerse en cuenta que la negatividad en estudios de imagen no descarta actuaciones diagnósticas posteriores.

Aproximadamente el 1-3 % de las mujeres con una anomalía clínicamente sospechosa y pruebas de imagen negativas (mamografía y ultrasonido normales) podría tener cáncer de mama.

Los dos estudios básicos en el diagnóstico de una lesión palpable son la mamografía y la ecografía, entre las cuales es muy importante establecer una buena correlación, ya que sobre ellas se estructuran los algoritmos expuestos más adelante. A pesar del estudio combinado de ambas técnicas, aproximadamente el 1-3 % de las mujeres con una anomalía clínicamente sospechosa y pruebas de imagen negativas (mamografía y ultrasonido normales) podría tener cáncer de mama. Aunque existen otras técnicas disponibles, su empleo no es habitual en el estudio de estas lesiones.

La *mamografía* es la principal prueba de imagen diagnóstica en la evaluación de pacientes con masas. Son necesarias, al menos, dos proyecciones, preferiblemente con un marcador de piel sobre el área sospechosa. Puede ser necesaria la realización de estudios complementarios, ya que la sensibilidad de la mamografía de diagnóstico es de alrededor del 90 %, y la especificidad de hasta el 88 %. La tasa de falsos

negativos de la mamografía es conocida entre el 8 y el 10 %. La sensibilidad de la técnica, disminuye en caso de mamas densas.

La *ecografía mamaria* actualmente es una herramienta imprescindible para el estudio complementario de alteraciones mamográficas y/o lesiones mamarias palpables. Una de sus funciones más importantes es determinar si un nódulo detectado en la mamografía o en la exploración clínica es quístico o sólido. La ecografía permite diagnosticar los quistes simples con gran precisión y, además, en la valoración de los nódulos sólidos nos aporta más datos que nos permiten distinguir, en función de la morfología, orientación, márgenes, límites de la lesión, patrón ecogénico, transmisión acústica posterior y tejido circundante, aquellos que más probablemente sean benignos de los que tienen mayor probabilidad de ser malignos.

La ecografía tiene una sensibilidad superior a la mamografía en la detección de lesiones en mujeres con tejido mamario denso. Su empleo como un complemento de la mamografía puede aumentar la precisión hasta en un 7,4 %. Con respecto a las lesiones sólidas clínicamente palpables, la especificidad de la ecografía es superior a la mamografía: 97 % *versus* 87 %. Sin embargo, su principal limitación es que se trata de una técnica dependiente del operador con una sensibilidad menor que la mamografía.

La *resonancia magnética nuclear* (RMN) es un estudio de imagen altamente sensible, pero menos específico que la mamografía, lo que provoca un gran número de falsos positivos que incrementa el número de biopsias innecesarias. Además de no detectar microcalcificaciones, este estudio no ha demostrado ningún impacto en la supervivencia de las pacientes.

La *ecografía Doppler* se ha intentado utilizar en la caracterización de lesiones de mama, basándose en que las lesiones malignas tienen mayor vascularización; sin embargo, esto no es exclusivo de estas lesiones, por lo que se considera una herramienta poco útil para diferenciar lesiones benignas de malignas.

La *elastografía* es un estudio que tiene como principio los diferentes índices de compresibilidad de las lesiones benignas o malignas. Sin embargo, permanece aún en investigación; de corroborarse su utilidad podría disminuir el número de biopsias en lesiones benignas.

La *tomosíntesis* de la mama, aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en 2011, consiste en un método en el que el tubo de rayos X se mueve a través de un arco de incursión de 15 grados y se obtienen 15 imágenes de baja dosis durante 15 segundos, imágenes en 2D y 3D en una sola compresión; también pueden realizarse reconstrucciones en 3D de un grosor de 1 mm, con una dosis de radiación similar a la de una mamografía en dos proyecciones. Los beneficios que se han encontrado con el uso de la tomosíntesis son: mejor visualización de la lesión, mejora en el análisis de los márgenes de la lesión, reducción de los falsos positivos y mejor precisión en la ubicación de la lesión.

Toma de muestras para estudio anatomopatológico

Después de realizar las ayudas diagnósticas de mamografía y ecografía a la paciente con nódulo palpable de la mama, se procede a conocer las características anatomopatológicas del nódulo. En el caso de lesiones palpables, la caracterización histológica está indicada en todos los casos, excepto en induraciones de baja sospecha clínica y en las que se identifique únicamente parénquima glandular con las técnicas de imagen, ya que la probabilidad de cáncer es similar a la población general. Se consideran opciones adecuadas para la obtención de muestras para estudio anatomopatológico la punción aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja gruesa (BAG) y, por supuesto, la biopsia quirúrgica.

La punción percutánea (citológica o con aguja gruesa) se efectuará tras completar el estudio de imagen, ya que, de lo contrario, pueden presentarse problemas de interpretación porque tanto la PAAF como la BAG pueden originar cambios en la lesión que dificulten su interpretación en técnicas de imagen.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que un resultado negativo en la punción no descarta malignidad y puede dar lugar a retrasos diagnósticos. Asimismo, la toma de decisiones terapéuticas basadas únicamente en un resultado de malignidad de la punción puede dar lugar a infraestimaciones de la extensión real de la enfermedad (no detección de otros focos tumorales ipsilaterales o contralaterales).

La punción percutánea (citológica o con aguja gruesa) se efectuará tras completar el estudio de imagen.

La PAAF es un procedimiento simple, rápido y relativamente indoloro, donde la muestra se toma usando una jeringa de 10 ml unida a una aguja de calibre 23 y la aplicación de presión negativa. Está indicada para las mujeres de todas las edades, no requiere anestesia local y se puede realizar usando ultrasonido para guiar la aguja en la lesión.

Cuando se realiza por personal entrenado (citopatólogo y clínico), se asocia con una alta tasa de diagnóstico preciso, con una frecuencia de muestras satisfactorias que van desde 89 a 98 %, pero es una técnica muy operador dependiente y llega a tasas de falsos negativos del 9,6 %. Los estudios han demostrado una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 99,5 %. En manos expertas, la rentabilidad diagnóstica de la PAAF va del 96 al 98 %.

La BAG proporciona cilindros de un calibre de 14 G. El procedimiento se asocia con una especificidad del 85-100 % y una sensibilidad del 80-95 %. La sensibilidad aumenta cuando el procedimiento se realiza guiado por imagen (99 % en lesiones palpables y el 93 % en las lesiones no palpables) y se toman múltiples núcleos (se aconseja un mínimo de 4-6 cilindros).

Los especímenes se pueden utilizar para diferenciar entre carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo, y para identificar factores de pronóstico e inmunohistoquímicos (receptores hormonales, ki-67, citoqueratina 19, etc.).

La *biopsia quirúrgica*, bien escisional o incisional, es el estándar de oro para evaluar masas mamarias. Se realiza en quirófano bajo anestesia local o general:

- La *biopsia escisional* está indicada en pacientes con lesiones clínicamente sospechosas en las que las imágenes y el resultado de las biopsias son equívocos, o no puede establecerse una correcta correlación entre los hallazgos radiológicos y los del estudio anatomopatológico. Con el aumento del uso de la BAG, la necesidad de una biopsia por escisión de diagnóstico ha disminuido significativamente.
- La *biopsia incisional* generalmente se utiliza para el diagnóstico de tejido en tumores grandes cuando la BAG no es diagnóstica.

PAUTA DE ACTUACIÓN

La actuación diagnóstica cuando se ha detectado un nódulo palpable en la mama difiere en función de la edad de la paciente; la edad de corte oscila en las diferentes guías entre los 30 y los 45 años. La principal diferencia entre ambos grupos de edad es el mayor riesgo de presencia de cáncer de mama entre las pacientes de mayor edad. En este capítulo se adoptará la edad de 30 años como corte para diferenciar los dos grupos etarios.

Nódulo de mama palpable en pacientes de hasta 30 años de edad

Dada la baja posibilidad de presencia de neoplasia en este grupo de pacientes, ante una masa o nódulo mamarios en los que la sospecha clínica de cáncer de

mama sea baja (basada en la historia clínica y la exploración física) puede establecerse un periodo de observación, durante uno o dos ciclos menstruales, para valorar la evolución de la lesión. Si tras ese periodo de tiempo la lesión desaparece, no sería necesaria la realización de más estudios complementarios; en caso contrario, o si la sospecha de inicio no fuese baja, se indicará la realización de otros estudios (Figura 12.1).

Una vez comprobada la existencia de un nódulo mamario palpable y decidida la realización de estudios complementarios, en una paciente de 30 años la técnica de inicio es realizar una ecografía mamaria, acompañada o no de mamografía; esta última, en este grupo de edad, tendría unas indicaciones concretas que se exponen más adelante. La toma de muestras de la lesión por medio de PAAF o BAG no es recomendable antes de la realización de pruebas de imagen.

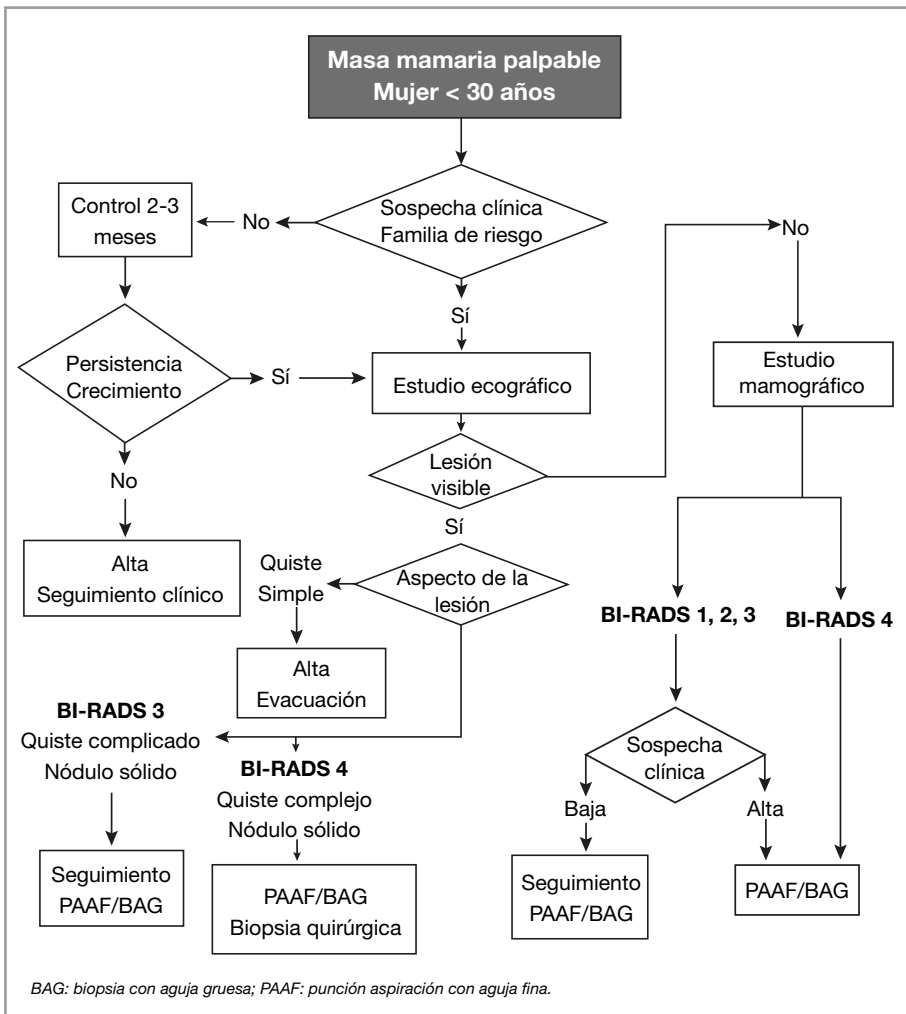


Figura 12.1. Algoritmo diagnóstico en nódulo de mama palpable en mujeres menores de 30 años.

La actuación posterior vendrá determinada por los hallazgos ecográficos, aunque, como se ha mencionado anteriormente, en ausencia de lesiones visibles en técnicas de imagen, las decisiones se basarán en la exploración física y en los antecedentes de la paciente:

- En caso de que el estudio ecográfico muestre la presencia de un quiste simple, y la exploración física sea concordante con estos hallazgos, solo se realizará una punción evacuación si fuese muy sintomático, si existiesen dudas sobre su naturaleza quística (presencia de ecos probablemente artefactuales por efecto de la ganancia), si su localización se correlacionase claramente con síntomas referidos por la paciente (mastalgia focal no cíclica), o si aumentase de tamaño de forma significativa respecto a estudios previos. De otro modo, no sería necesaria la realización de otros estudios ni controles especiales.
- Si se realiza la evacuación del quiste:
 - En caso de que el contenido del quiste no sea hemático, no es necesario enviar el material para estudio anatomopatológico. Se realizará exéresis de la lesión si esta recidivase.
 - En caso de que el contenido del quiste sea hemático debe enviarse este material para estudio anatomopatológico, y establecer una correcta correlación entre su resultado y los hallazgos radiológicos.
- Cuando los hallazgos ecográficos sean de categoría (BI-RADS 3) en forma de lesión sólida, o de quiste complicado, definido así por no presentar criterios de quiste simple, pero sin flujo ni componente sólido en su interior:
 - Si el grado de sospecha clínica de neoplasia es bajo, puede establecerse un seguimiento clínico y radiológico (ecografía/mamografía) trimestral o semestral durante 3 años, indicando la realización de estudio tisular en caso de crecimiento de la lesión.
 - Si la sospecha clínica no es baja, la paciente pertenece a grupos de riesgo o demanda un estudio histológico, se tomarán muestras de tejido para su análisis.
- Cuando los hallazgos ecográficos sean de categoría BI-RADS 4 o 5, ya sea por una lesión sólida, como por un quiste complejo (es decir, que presente en su interior tanto elementos quísticos como sólidos), debe realizarse toma de muestras para estudio anatomopatológico y repetirse en caso de falta de concordancia entre el resultado de la biopsia y los hallazgos radiológicos.
- A diferencia de las pacientes de mayor edad, la indicación de mamografía en pacientes menores de 30 años se hará en los siguientes casos:
 - Aquellos en los que la ecografía no demuestre lesiones (BI-RADS 1) y exista una alta sospecha de patología neoplásica, la paciente presente una mutación genética o pertenezca a una familia de alto riesgo.
 - En los casos en los que la sospecha clínica sea baja y no se muestren lesiones en el estudio ecográfico (BI-RADS 1), se indicará la realización de una mamografía previa a la toma de muestra para estudio histológico si a lo largo del seguimiento clínico se apreciase aumento de tamaño del nódulo.
- En caso de que la mamografía resultase normal o con hallazgos de baja sospecha de neoplasia (BI-RADS 1, 2 o 3), y en los casos de baja sospecha clínica de neoplasia, podría realizarse una toma de muestra por medio de BAG o esta-

blecerse un seguimiento en el que se realizaría control clínico semestralmente, durante 2 años, para comprobar la estabilidad del nódulo. La exéresis estaría indicada en caso de crecimiento de la lesión o cambio de aspecto.

La toma de muestras para el estudio puede realizarse por medio de PAAF o BAG, o biopsia abierta si esta es demandada por la paciente. La biopsia abierta, en cualquier caso, estaría indicada si tras la realización de PAAF o BAG los resultados anatomopatológicos no fuesen congruentes con los hallazgos ecográficos, o si apareciesen lesiones de riesgo como hiperplasia atípica, carcinoma lobulillar *in situ* o no fuese posible descartar un tumor *phylloides*. Igualmente, si existe una clara sospecha de lesión focal intraquística está indicada la biopsia quirúrgica, ya que la punción con aguja gruesa no proporciona material suficiente para el diagnóstico diferencial histopatológico entre papiloma o carcinoma intraquístico.

Nódulo de mama palpable en pacientes mayores de 30 años de edad

En este grupo de pacientes, la observación clínica sin otros estudios no es una opción válida. Cuando la sospecha clínica sea baja o de sospecha de lesión quística, en pacientes menores de 40 años podría comenzarse con la realización de ecografía. En cualquier otro caso, el estudio debe comenzarse con una mamografía bilateral (Figura 12.2):

- Cuando los hallazgos mamográficos sean de sospecha de neoplasia (BI-RADS 4 y 5), debe realizarse un estudio anatomopatológico de la lesión, previa comprobación de la coincidencia topográfica de la lesión palpable y las halladas por mamografía:
 - Una vez obtenida la muestra para su estudio anatomopatológico, es necesario que se establezca la congruencia del resultado del análisis anatomopatológico con las imágenes mamográficas; cuando estos resultados no sean congruentes, será necesario repetir los estudios realizados, incluida la toma de muestra de tejido. En caso de persistir la discordancia, la lesión debe ser resecada.
 - La lesión también deberá ser resecada en caso de que los hallazgos de anatomía patológica y radiología sean congruentes y los primeros muestren la existencia de una lesión atípica o premaligna, entre las que se incluyen: hiperplasia intraductal atípica, carcinoma intraductal, hiperplasia lobulillar, carcinoma lobulillar *in situ*, papiloma intraductal, papiloma atípico, carcinoma papilar intraductal.
 - Si el resultado de la biopsia o PAAF es de benignidad y los hallazgos de mamografía son compatibles con dichos hallazgos, puede establecerse un control clínico y radiológico, semestral a lo largo de 2 años, y alta posterior, si se demuestra la estabilidad de la lesión.
- En caso de que la mamografía muestre lesiones incluidas en las categorías BI-RADS 1, 2 o 3, el estudio mamográfico debe completarse con una ecografía mamaria. La actitud tras este estudio será similar a la indicada anteriormente para el caso de que se trate de una paciente menor de 30 años.

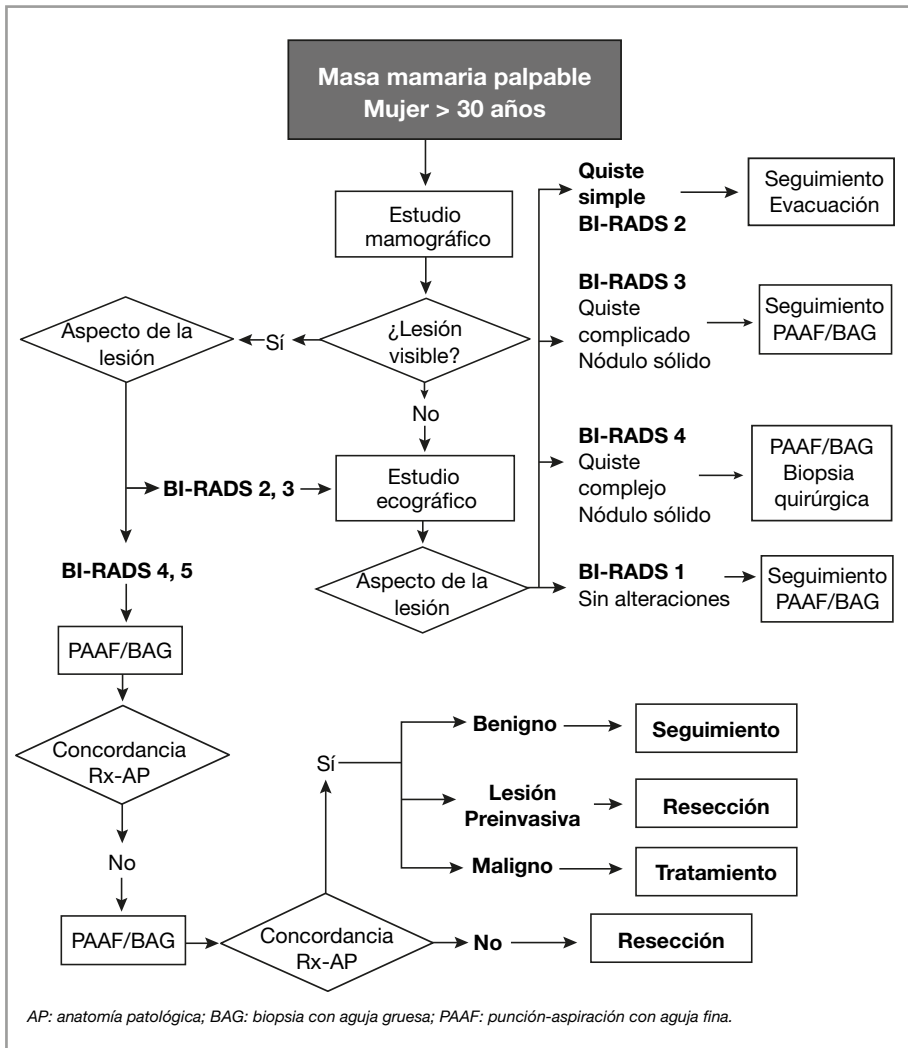


Figura 12.2. Algoritmo diagnóstico de nódulo palpable en mujeres mayores de 30 años.

Es importante insistir en la necesidad de establecer una correcta correlación entre la imagen radiológica y el resultado del estudio anatomopatológico y en la indicación de repetir la toma de muestras, incluso por medio de la resección de la lesión, hasta conseguir un diagnóstico seguro.

Es necesario establecer una correcta correlación entre la imagen radiológica y el resultado del estudio anatomopatológico.

En los casos de lesiones BI-RADS 3, aunque la preferencia cuando se trata de lesiones palpables es la toma de muestras para estudio anatomopatológico, podría establecerse un control evolutivo si no existen factores de riesgo conocidos y cuando la sospecha clínica sea baja. Si la decisión es establecer un control evolutivo, este debe ser a corto plazo, cada 3-6 meses, durante un periodo no inferior a los 2 años.

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. Disponible en: <https://www.acr.org/Quality-Safety/Appropriateness-Criteria>
- Chuo CB, Corder AP. Core biopsy vs. fine needle aspiration cytology in a symptomatic breast clinic. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:374-8.
- Crowe JP Jr, Rim A, Patrick R, Rybicki L, Grundfest S, Kim J, et al. A prospective review of the decline of excisional breast biopsy. *Am J Surg.* 2002;184:353-5.
- Diekmann F, Bick U. Breast tomosynthesis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2011;32(4):281-7.
- Gallego G. Nódulo palpable de mama. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2005;56(1):82-91.
- Goddi A, Bonardi M, Alessi S. Breast elastography: A literatura review. *J Ultrasound.* 2012;15:192-8.
- Jiménez Villanueva X, Rivera Hernández M, García Rodríguez FM, Rovelo Lima JE, Víctor Vargas Hernández VM. Nódulo mamario palpable. *Rev Hosp Jua Mex.* 2011;78(1):35-4.
- Kerlikowske K, Bindman RS, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med.* 2003;139:274-84.
- Klein, S. Evaluation of Palpable Breast Masses. *Am Fam Physician.* 2005;71:1731-8.
- Kristoffersen Wiberg M, Aspelin P, Perbeck L, Bone B. Value of MR imaging in clinical evaluation of breast lesions. *Acta Radiol.* 2002;43:275-81.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2016. NCCN.org
- Osuch JR, Reeves MJ, Pathak DR, Kinchelow T. BREAST-AID: clinical results from early development of a clinical decision rule for palpable solid breast masses. *Ann Surg.* 2003;238:728-37.
- Recomendaciones en el Manejo Diagnóstico de Lesiones Mamarias. Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2003.

Lesiones no palpables de mama

A. Sierra García, J. B. Ballester Sapiña, P. J. González Noguera

Introducción

Tipos

Criterios de diagnóstico. Indicaciones quirúrgicas

Algoritmos

Actitud, táctica y técnica

Métodos de localización

Tratamiento complementario

Pronóstico

INTRODUCCIÓN

Entendemos como lesión no palpable (LNP) de la mama aquella no detectable mediante la exploración clínica, ni por parte de la paciente ni del médico, y que sí se detecta en mamografías rutinarias, de revisión o de campañas de detección precoz del cáncer de mama u otras pruebas radiológicas (ecografía, resonancia magnética, etc.).

Cada vez es más frecuente el diagnóstico de estas lesiones subclínicas y se puede afirmar que un 30 % del conjunto de los cánceres diagnosticados en la actualidad corresponden a LNP.

Dentro del contexto actual de las citadas campañas, de una mejor educación sanitaria y de la concienciación sobre el problema del cáncer por parte de la mujer, es cada vez más frecuente el diagnóstico de estas lesiones subclínicas y se puede afirmar que un 30 % del conjunto de los cánceres diagnosticados en la actualidad corresponden a este tipo de lesiones.

De esta forma, el cirujano oncológico se enfrenta a un cáncer en etapas iniciales y de mejor pronóstico, con una mayor probabilidad de aplicar técnicas conservadoras en su tratamiento.

TIPOS

Todas las lesiones radiológicas pueden ser no palpables, ya que esta característica se debe fundamentalmente a su tamaño. Por tanto, las lesiones no palpables pueden tratarse de:

- Microcalcificaciones.
- Nódulos.
- Imágenes estrelladas.
- Desestructuraciones del parénquima mamario.
- Asimetrías de zona respecto a la mama opuesta.
- Lesiones mixtas, en las que aparecen asociadas dos o más de las anteriores descritas.

Estas LNP pueden corresponder a lesiones malignas como el carcinoma ductal infiltrante (CDI), carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) o carcinoma *in situ* (CIS); pero también pueden ser lesiones preinvasivas (hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar, etc.) o lesiones benignas (como son la condición fibroquística, ectasias ductales, hiperplasia sin atipia, cicatriz radial, adenosis, papilomas, etc.).

En este contexto, y aunque la especificidad no es absoluta, hay que destacar la correspondencia entre determinadas microcalcificaciones (agrupadas y heterogéneas) con la existencia de carcinoma intraductal.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO. INDICACIONES QUIRÚRGICAS

Cuando en la mamografía aparecen imágenes de lesiones no palpables, se deben tipificar y, según sus características, se podrán clasificar dentro de las distintas categorías BI-RADS en las que se apoya el radiólogo para sentar la indicación quirúrgica.

Existen, además, unos factores de riesgo, entre los que destacan la edad, los antecedentes familiares de cáncer de mama, la existencia de mastopatías y carcinoma en dicha mama o en la opuesta, que son importantes para valorar la posible malignidad o benignidad de estas lesiones mamográficas y que apoyan el criterio de indicar o no la realización de una biopsia quirúrgica.

Según los criterios de la clasificación BI-RADS, se indica la necesidad de biopsia a partir de BI-RADS 4 y en el caso de la categoría BI-RADS 3 puede realizarse biopsia ante duda razonable del médico, deseo de la paciente y, sobre todo, ante cambios sospechosos en su seguimiento o datos derivados de otras técnicas diagnósticas.

Las lesiones no palpables de la mama pueden extirparse bajo dos indicaciones fundamentales:

1. *Con criterio de biopsia*, ante lesiones BI-RADS 3 cuyas circunstancias aconsejen su extirpación o BI-RADS 4 con core-biopsia no concluyente.
2. *Para tratamiento quirúrgico* de carcinomas no palpables.

Según los criterios de la clasificación BI-RADS, se indica la necesidad de biopsia a partir de BI-RADS 4.

ALGORITMOS

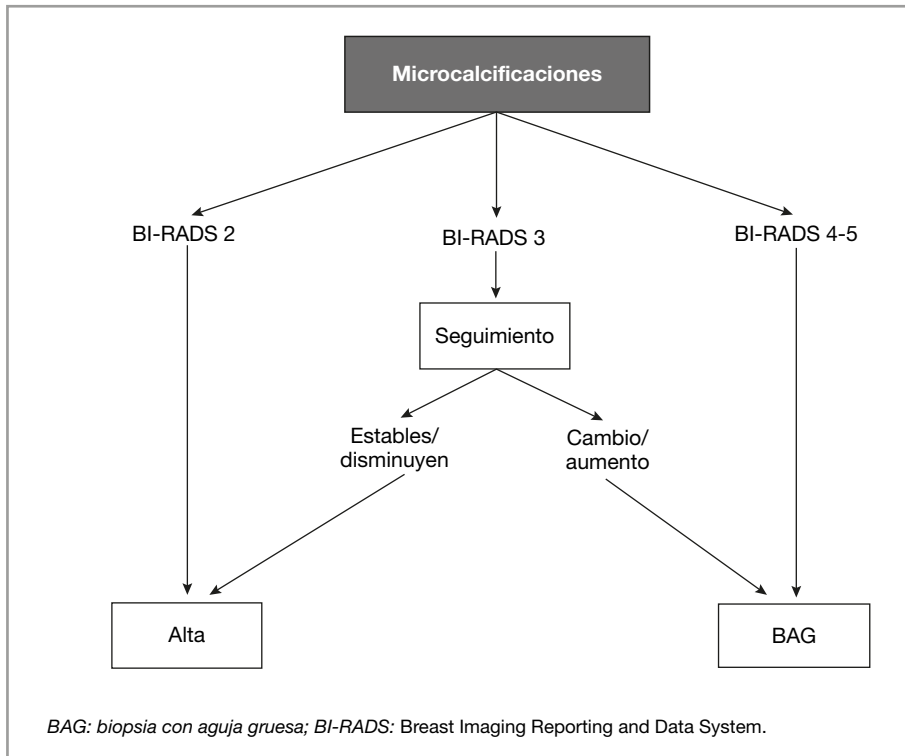


Figura 13.1. Algoritmo de manejo diagnóstico de las microcalcificaciones mamarias.

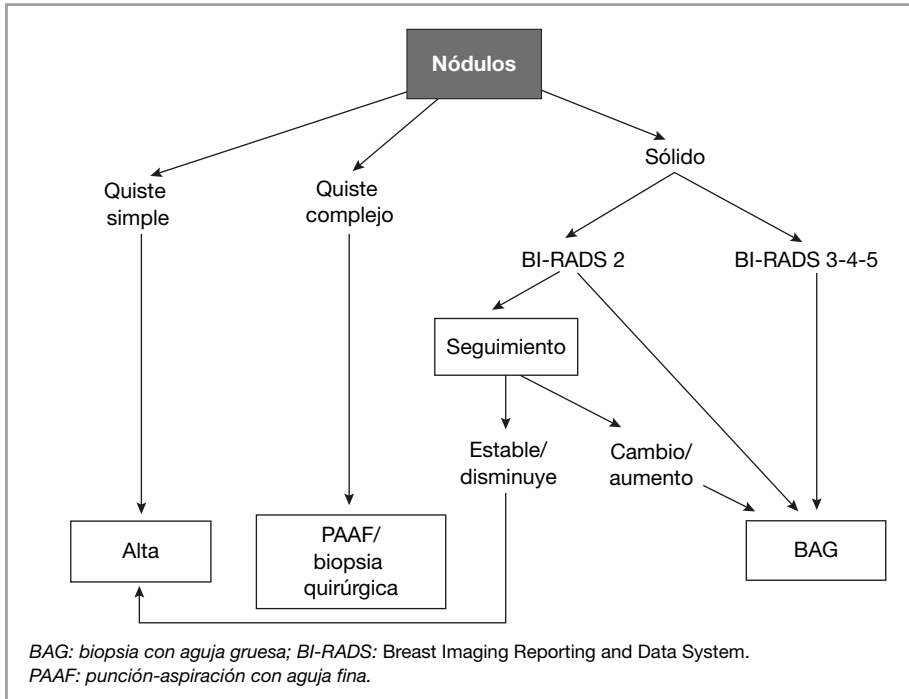


Figura 13.2. Algoritmo de manejo diagnóstico de las lesiones nodulares mamarias.

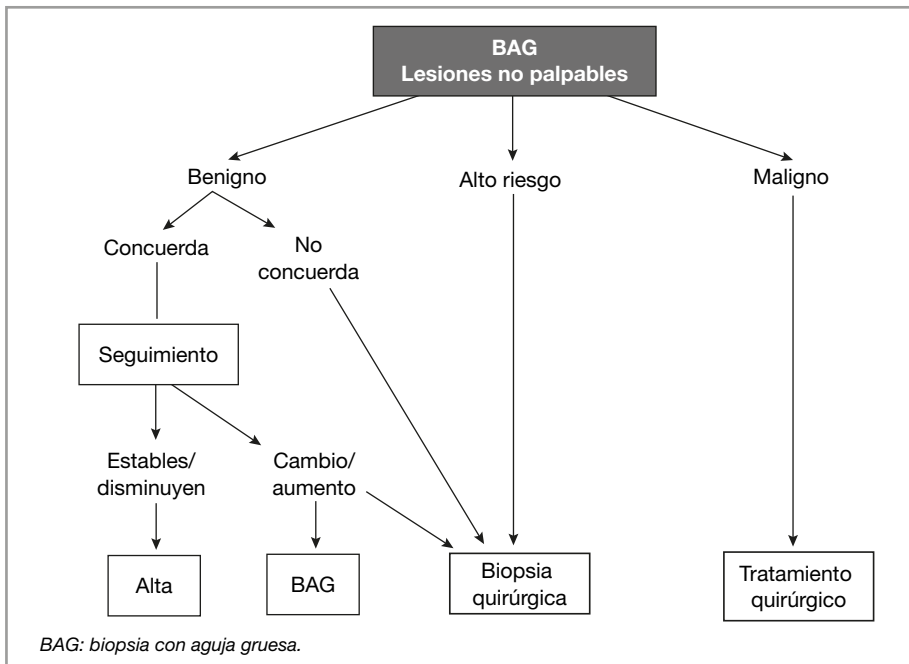


Figura 13.3. Algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico tras la BAG de lesiones no palpables de mama.

ACTITUD, TÁCTICA Y TÉCNICA

Una vez diagnosticada la lesión no palpable y decidida la necesidad de la biopsia, el cirujano, de acuerdo con el radiólogo, planificará la sistemática que va a seguir para la realización de la biopsia usando algún método de localización.

Aunque los aspectos técnicos de la realización de la biopsia se detallan en otro capítulo, parece obligado tratar aquí sobre los distintos procedimientos de localización de lesiones no palpables.

MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN

Los métodos de localización de la lesión no palpable son:

- *Arpón*. Es la técnica más ampliamente utilizada. Se puede usar en todo tipo de lesiones y guiado por ecografía o por estereotaxia. Puede presentar como inconvenientes discomfort para la paciente, migración del arpón antes o durante las maniobras quirúrgicas, sección del arpón, tasas elevadas de márgenes positivos (14 -47 %), etc.
- *Marcaje con colorantes*. Se ha utilizado azul de metileno o partículas de carbón, pero es una técnica en desuso.
- *ROLL: Radioguided Occult Lesion Localisation*. Se utiliza un marcador radiactivo que son macroagregados de albúmina con Tc^{99} que se inyecta intratumoral en el caso del ROLL. Como ventajas se puede elegir la incisión más adecuada sin depender del arpón, se obtienen tasas mayores de exéresis completa de la lesión, un mejor centrado de la lesión y un menor porcentaje de márgenes afectados en comparación con el arpón. Desventajas: contaminación del trayecto de la aguja, extravasación o difusión por los ductos y precisa utilización de sonda de detección gamma. Si hay que realizar al mismo tiempo la biopsia selectiva del ganglio centinela se realiza SNOLL (*Sentinel Node and Occult Lesion Localisation*) inyectando como marcador nanocoloide de albúmina con Tc^{99} unas horas antes o el día anterior, y permite tanto localizar la lesión no palpable como realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela.
- *Ecografía intraoperatoria*. Se puede utilizar en lesiones ecovisibles y también en otras lesiones que se hayan marcado con un marcador ecovisible (HidroMARK®). Precisa ecógrafo en quirófano con sondas adecuadas y aprendizaje de ecografía mamaria.
- *Semillas radiactivas con I^{125}* . Se inyecta una semilla de titanio marcada con I^{125} en la lesión. Se puede inyectar varios días o meses antes, debido a la vida media larga del I^{125} , por lo que es más fácil organizar el marcaje con vistas a la cirugía. Precisa utilización de sonda de detección gamma. El procedimiento es similar a la técnica ROLL.
- *Sentimag®*: Se utiliza como trazador una suspensión de partículas de óxido de hierro superparamagnético (Sienna+®) que se inyectan dentro de la lesión. Para la localización hay que utilizar una sonda magnética (Sentimag®). El procedimiento de actuación es muy parecido a la técnica ROLL, pero con la

ventaja de no utilizar isótopos radiactivos. Como desventaja puede quedar una pigmentación en la piel en el sitio de inyección.

Con esta técnica también se puede realizar al mismo tiempo la biopsia selectiva del ganglio centinela *MagSNOLL* con resultados y procedimiento parecidos al SNOLL.

En lo que se refiere a la realización o no de biopsia intraoperatoria, después del obligado precedente control radiológico, nunca debe realizarse en el caso de que se trate de microcalcificaciones, ya que para mayor seguridad, los patólogos prefieren su estudio diferido. En el caso de los nódulos, pueden estudiarse de forma intraoperatoria y actuar, tras el informe del patólogo, como habitualmente se hace con la práctica de la cirugía conservadora en las lesiones palpables. En general, si se trata de carcinoma intraductal, con márgenes amplios es suficiente, para luego complementarlo con radioterapia oportuna. Teóricamente, en ningún caso de CIS sería necesaria la linfadenectomía axilar, pero sí estaría indicada en determinados casos la BSGC.

En lo que se refiere a la realización o no de biopsia intraoperatoria, después del obligado precedente control radiológico, nunca debe realizarse en el caso de que se trate de microcalcificaciones.

La práctica de la mastectomía, en principio, no es frecuente en la cirugía de las lesiones no palpables. Solamente en casos muy especiales como pueden ser microcalcificaciones cancerosas muy extensas, que obligarían a grandes exéresis, que dejarían una mama inestética, o en el caso de lesiones multicéntricas cancerosas, que tampoco permitiría ser conservadores.

El tratamiento adyuvante, en caso de malignidad, no difiere del de cualquier tipo de cirugía oncológica conservadora.

El tratamiento adyuvante, en caso de malignidad, no difiere del de cualquier tipo de cirugía oncológica conservadora, es decir la práctica sistemática de radioterapia postoperatoria. El tratamiento sistémico (quimioterapia y/u hormonoterapia y/o trastuzumab) se dejaría para los carcinoma infiltrantes con axila positiva o para aquellos como los no infiltrantes o infiltrantes con axila negativa, pero con factores de riesgo por parte de la mujer y porque desde el punto de vista oncológico así lo aconseje (véase capítulo 36).

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

PRONÓSTICO

En el caso de corresponder a carcinomas, las LNP van a tener por lo general mejor pronóstico que las lesiones palpables, debido a que estas suelen estar en estadios más avanzados. Así, la mayoría corresponden a carcinomas subclínicos, en sus estadios más tempranos y, por ello, tras un tratamiento correcto, mostrarán mejores resultados pronósticos que los demás cánceres. Esta es la razón de la práctica de las campañas de detección precoz, dirigidas a mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad, y a disminuir la incidencia de recidivas y metástasis.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed M, Anninga B, Goyal S, Young P, Pankhurst QA, Douek M; Mag SNOLL Trialists Group. Magnetic sentinel node and occult lesion localization in breast cancer (Mag SNOLL Trial). *British Journal of Surgery*. 2015;102(6):646-52.
- Ahmed M, Douek M. Radioactive seed localisation (RSL) in the treatment of non-palpable breast cancers: Systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2013;22:383-88.
- Ahmed M, Douek M. Sentinel node and occult lesion localization (SNOLL): a systematic review. *Breast*. 2013;22(6):1034-40.
- Ballester Sapiña JB, González Noguera PJ, Casterá March JA, Jiménez Sierra A, Camps Herrero J, Ricart Selma V, et al. Radioguided breast surgery. Evolution of the use of minimal-invasive technologies and current situation. *Cir Esp*. 2008;83:167-72.
- Benson JR. The biological basis for breast cancer screening and relevance to treatment. In: Querci della Rovere, Warren R, Benson JR, editors. *Early breast cancer*. 2nd ed. Londres: Taylos and Francis Group; 2006. p 35-48.
- Cady B. Traditional and future management of non palpable breast cancer. *Am Surg*. 1997;63:55-8.
- Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, Goldsmith CH, Kahanamoui K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *European Journal Of Surgical Oncology*. 2011;37:388-97.
- Morris OJ, Knight V, Logan D. Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancer. *Breast Disease*. 2014;34(4):157-63.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Breast Cancer Screening and Diagnosis*. Version 4.2015. NCCN.org
- Schwartz GF. Non palpable in situ duct carcinoma of the breast. *Arch Surg*. 1989;124:29-32.
- Shapiro S. Evidence for screening of breast cancer from randomization trial. *Cancer*. 1977;39:2772-82.
- Sierra García A. Lesiones no palpables de la mama. *Anals R Acad Nal Med*. 1996; tomo CXIII, cuaderno 4.
- Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 1985;1:829-32.
- Walls J, Boggis CR, Wilson M, Asbury DL, Roberts JV, Bundred NJ, et al. Treatment of the axilla in patients with screen-detected breast cancer. *Br J Surg*. 1993;80:436-8.

Secreción por el pezón

E. Buch Villa

Introducción

Tipos y causas de secreción por el pezón

Lactancia

Secreción del pezón por causas fisiológicas

Galactorrea

Mastitis periductal y ectasia ductal

Papiloma intraductal

Carcinoma

Diagnóstico

Exploración física

Estudio de laboratorio

Estudio de imagen

Estudio citológico

Tratamiento

Tratamiento médico

Tratamiento quirúrgico

INTRODUCCIÓN

Solo el 5-12 % de las mujeres que acuden a consulta por secreción tienen una patología maligna.

Las características clínicas de la secreción que suelen relacionarse con un proceso benigno son: bilateralidad, multiorifical y que aparece solo con la manipulación del pezón.

La telorrea o secreción por el pezón es uno de los principales motivos en la consulta de patología mamaria, ya que alrededor del 5 % de las consultas son por este motivo. A pesar del alto grado de angustia que genera la secreción por el pezón, frecuentemente es de origen benigno; solo del 5-12 % de las mujeres que acuden por secreción tienen una patología maligna. La incidencia de telorrea asciende a un 8-9 % del total de la patología benigna.

Las características clínicas de la secreción que suelen relacionarse con un proceso benigno son: bilateralidad, multiorifical y que aparece solo con la manipulación del pezón. A la inversa, el riesgo de cáncer es mayor cuando la secreción es espontánea, uniorifical, con sangre (telorragia) y, sobre todo, cuando estos signos se asocian a la edad, superior a 40 años (Tablas 14.1-14.3). Sin embargo, entre el 50 y el 80 % de las mujeres pueden tener algún tipo de secreción por el pezón a lo largo de su vida fértil sin que tengan ninguna patología asociada.

TIPOS Y CAUSAS DE SECRECIÓN POR EL PEZÓN

Lactancia

Dentro de la lactancia podemos distinguir entre la leche y el calostro. Durante el embarazo y el puerperio, las glándulas mamarias producen leche

TABLA 14.1
CARACTERÍSTICAS MÁS FRECUENTES DE LAS SECRECIONES A TRAVÉS DEL PEZÓN Y SU ORIENTACIÓN CLÍNICA HACIA LA BENIGNIDAD O MALIGNIDAD DE LA PATOLOGÍA ACOMPAÑANTE

	<i>Benigna</i>	<i>Maligna</i>
<i>Lateralidad</i>	Bilateral	Unilateral
<i>Número de ductos</i>	Multiorifical	Uniorifical
<i>Salida de sangre</i>	No	Sí
<i>Espontáneo</i>	No	Sí
<i>Color</i>	Blanco Seroso Marrón pajizo Gris Verde	Sanguinolenta (desde seroso/rosado/ marrón/negro) Transparente
<i>Asociación con masa</i>	No	Sí

TABLA 14.2 NOMBRE DE LA SECRECIÓN SEGÚN SU COLOR Y ORIENTACIÓN HACIA LA CAUSA MÁS FRECUENTE QUE LA PRODUCE		
Nombre	Coloración	Orientación diagnóstica
Galactorrea	Lechosa	Aumento prolactina
Telorragia	Hemática	Papiloma/carcinoma
Telorrea	Seroacuosa Cremosa Pastosa Purulenta	Displasia/carcinoma Ectasia ductal Comedomastitis Galactoforitis

TABLA 14.3 FACTORES PREDICTIVOS DE MALIGNIDAD EN LAS PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE PAPILOMA RECOGIDOS EN LA BIBLIOGRAFÍA		
Clínicos	Radiológicos	Anatomopatológicos
Edad avanzada (> de 50 años)	Lesión > 1 cm	Papiloma asociado a atipias
Masa palpable	Periférica	
Presencia de secreción	Distancia al pezón > 3 cm	
Antecedentes de cáncer de mama familiar	Lesión múltiple Asociado a microcalcificaciones Margen no circunscrito Quiste complejo	

en respuesta a una serie de fuerzas físicas y bioquímicas. La secreción de leche puede continuar durante al menos 6 meses a 1 año después de finalizar la lactancia dentro de la normalidad.

La presencia de sangre, en esta etapa, puede verse en el 20 % de las mujeres durante el 2.º o 3.º trimestre del embarazo y en la lactancia; generalmente es benigna y no requiere tratamiento alguno.

El riesgo de cáncer es mayor cuando la secreción es espontánea, uniorifical, con sangre (telorragia) y, sobre todo, cuando estos signos se asocian a la edad, superior a 40 años.

Secreción del pezón por causas fisiológicas

Suele ser bilateral, multiorifical y de color blanco o claro, aunque puede haber variedad de colores, incluyendo amarillo (pajizo), verde, marrón o gris. Probablemente son debidas a que la glándula mamaria es una glándula apocrina modificada (Figura 14.1A).

Galactorrea

Es la secreción láctea de la glándula mamaria fuera del periodo puerperal o más allá de 6 meses a 1 año tras el parto en una madre no lactante. La secreción frecuentemente es bilateral, multiorificial, de color blanco y debe ser diferenciada de la purulenta.

Frecuentemente su causa es la hiperprolactinemia, que puede ser secundaria a medicamentos, tumores endocrinos (adenoma hipofisario), alteraciones endocrinas y fármacos (Tabla 14.4). De entre ellas, la causa más frecuente es el prolactinoma, en un 25 %.

Otras causas pueden ser la estimulación crónica del pezón por la ropa (por ejemplo, un ajuste inadecuado de un sujetador) o la insuficiencia renal crónica que induce un aumento de la prolactina en un 50 %, aunque la galactorrea es rara en estos casos.

El 50 % de los casos de galactorrea son idiopáticos, por lo que su diagnóstico es etiológico por exclusión. El 16 % de los casos idiopáticos desarrollarán un prolactinoma durante su seguimiento.

Mastitis periductal y ectasia ductal

La secreción de la mastitis periductal suele ser purulenta y se asocia a cuadros intermitentes de mastitis (Figura 14.1B). Esta secreción puede volverse más densa, tipo comedo (grumosa, densa y pegajosa) (Figura 14.1C), denominándose comedomastitis. Suele acompañarse de una dilatación importante del ducto, y si la enfermedad progresa, los cambios inflamatorios y la fibrosis consiguiente dan como resultado la formación de masas semejantes a tumores, que deben diferenciarse del cáncer.

Papiloma intraductal

La secreción suele ser unilateral y uniorificial, persistente y espontánea. Aunque puede ser serosa (clara o amarilla), frecuentemente es sanguinolenta (desde rosa a negrozca) (Figura 14.1D).

El papiloma es la causa más común de la secreción patológica del pezón (52-57 %). Se trata de un tumor papilar que crece en el revestimiento del conducto de mama. Suelen producir telorragia o sangre franca. Los papilomas solitarios pueden acompañarse de áreas de atipia o carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Debe diferenciarse de la hiperplasia papilar que suele afectar a la unidad ductolobulillar, la cual también produce telorragias.

El papiloma es la causa más común de la secreción patológica del pezón (52-57 %).

La recomendación estándar para diagnóstico/tratamiento de los papilomas es la extirpación, siempre que hayan sido diagnosticados por biopsia con aguja gruesa, aunque este sigue siendo un tema de debate. Actualmente, existen numerosos autores que abogan por un control estricto de la paciente

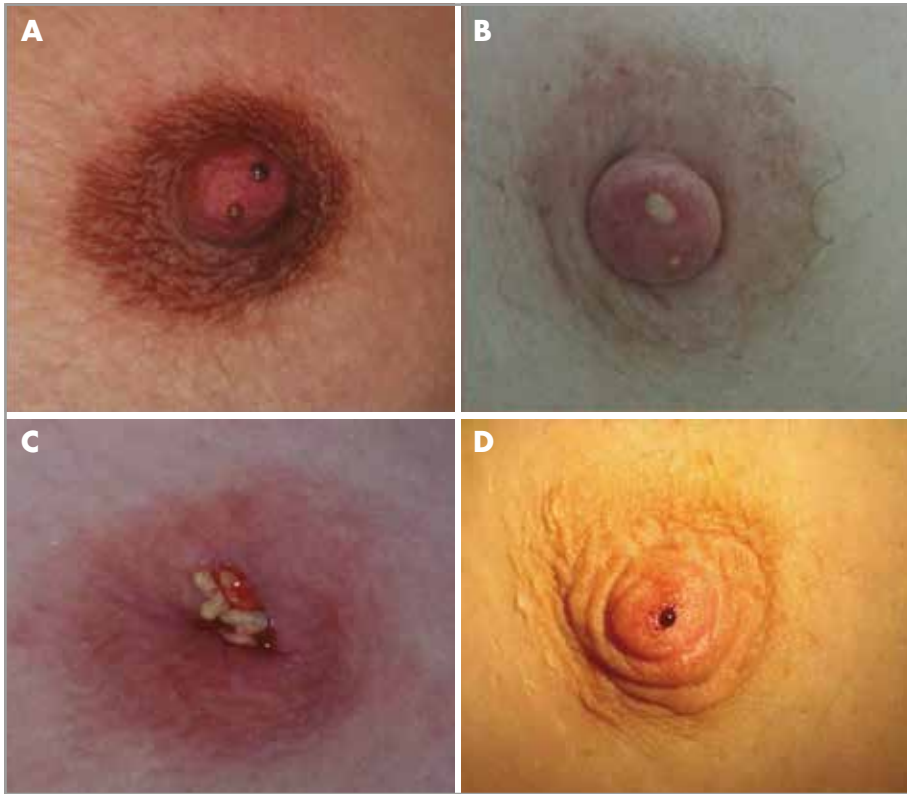


Figura 14.1. A. Secreción de características benignas. B. Secreción de tipo purulento. C. Secreción de tipo comedo. D. Secreción sanguinolenta.

cuando ha sido diagnosticado con biopsia por aspiración y no se han encontrado factores pronósticos de malignidad acompañantes (Tabla 14.4).

Los casos restantes de telorrea suelen ser causados por ectasia ductal (33 %) u otros procesos benignos.

Carcinoma

Tanto los cánceres invasivos como no invasivos pueden producir telorrea/telorragia, pero raramente no están acompañados de una masa.

La neoplasia maligna más común asociada con la secreción del pezón, en ausencia de otros hallazgos, es el CDIS.

La edad es un predictor del riesgo de cáncer en mujeres con secreción del pezón. En una serie de mujeres con secreción aislada del pezón, presentaban malignidad el 3 % de las mujeres con < 40 años, 10 % en aquellas con edades comprendidas entre 40 a 60 años y 32 % por encima de los 60.

Los cánceres, invasivos o no, pueden producir telorrea/telorragia, pero raramente no están acompañados de una masa.

TABLA 14.4 POSIBLES CAUSA DE HIPERPROLACTINEMIA, INCLUYENDO VARIAS CAUSAS FISIOLÓGICAS Y VARIAS CAUSAS PATOLÓGICAS	
<i>Fisiológicas</i>	<i>Fármacos</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Embarazo y lactancia – Estimulación del pezón – Estrés 	<p><i>Antagonistas dopaminérgicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Metclopramida – Domperidona – Sulpirid – Cisaprida – Risperidona <p><i>Neurolépticos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Tioridacina – Clorpromazina – Haloperidol – Sulpiride – Flufenacina – Flupentixol <p><i>Antidepresivos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Tricíclicos – Inhibidores de recaptación de la serotonina – Inhibidores monoaminoxidasa <p><i>Ansiolíticos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Benzodiacepinas <p><i>Cardiovasculares:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Verapamilo – Metildopa – Reserpina <p><i>Opiáceos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Cocaína – Morfina – Heroína <p><i>Inhibidores de las proteasas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Ritonavir – Indinavir – Zidovudina <p><i>Estrógenos</i></p> <p><i>Otros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Bezafibrato – Omeprazol – Antagonistas H2.
<i>Enfermedades hipotalámicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> – Tumores primarios o metastásicos – Enfermedades granulomatosas – Lesiones vasculares – Postradioterapia – Sección del tallo hipofisario 	
<i>Enfermedades hipofisarias</i>	
<ul style="list-style-type: none"> – Prolactinoma – Acromegalia – Adenomas hipofisarios no secretores – Silla turca vacía – Hipofisitis linfocítica – Enfermedad de Cushing 	
<i>Causas neurogénicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> – Lesiones de la pared torácica – Lesiones de la médula espinal 	
<i>Otras</i>	
<ul style="list-style-type: none"> – Hipotiroidismo primario – Insuficiencia renal crónica – Cirrosis hepática – Insuficiencia suprarrenal – Síndrome de ovario poliquístico – Macroprolactinemia idiopática – Infecciones locales (mastitis, herpes zóster) 	

Tomado de: Alberta Clinical Practice Guidelines Program (ACPGP).

DIAGNÓSTICO

Exploración física

Una minuciosa historia clínica que recoja todos los antecedentes anteriormente descritos y el examen físico de ambas mamas, pezones y axilar es el primer paso. Los objetivos específicos del examen físico son los de siempre ante cualquier patología mamaria:

- Detectar cambios en la piel y observar la simetría y el contorno de los senos, la posición de los pezones, las cicatrices y patrón vascular, así como cualquier evidencia de retracción de la piel, formación de hoyuelos, edema o eritema, ulceración o formación de costras en el pezón y cambios en el color de la piel.
- Obtener una secreción de los pezones para identificar el conducto o conductos patológicos. La presión en el sentido horario alrededor de la areola puede ayudar a identificar el sitio específico o conducto que está produciendo la secreción. Además, se deben evaluar sus características de viscosidad y color.
- Diagnosticar y documentar las masas mamarias acompañantes.
- Identificar las áreas de piel lesionadas a nivel del complejo areola y pezón, por ejemplo eczemas, abscesos, eritemas y enfermedad de Paget.
- Debe observarse si la secreción proviene de un ducto o de múltiples ductos del pezón.
- La secreción multiorifical bilateral no sanguinolenta, independientemente del color (por ejemplo, leche, marrón, verde, amarilla, azul, gris), necesitará una correcta evaluación médica y estudio diagnóstico para descartar causas endocrinas.
- La descarga unilateral y uniorifical es más probable que signifique la existencia de patología subyacente, como el papiloma o carcinoma de mama intraductal.
- En contraste, la descarga bilateral y multiorifical es menos probable que represente enfermedad, posiblemente sea funcional, pero deber ser estudiada igualmente.

Estudio de laboratorio

La secreción multiorifical deberá ser evaluada con una prueba de embarazo, niveles de prolactina, pruebas de función renal y tiroidea. Estas pruebas no están indicadas para la evaluación de la secreción unilateral. Además, es necesaria la evaluación por un endocrino si hay otras alteraciones sistémicas, tales como irregularidades menstruales, infertilidad, dolores de cabeza.

Estudio de imagen

Las pruebas de imagen van orientadas a determinar el ducto enfermo y descartar patología asociada (Figura 14.2).

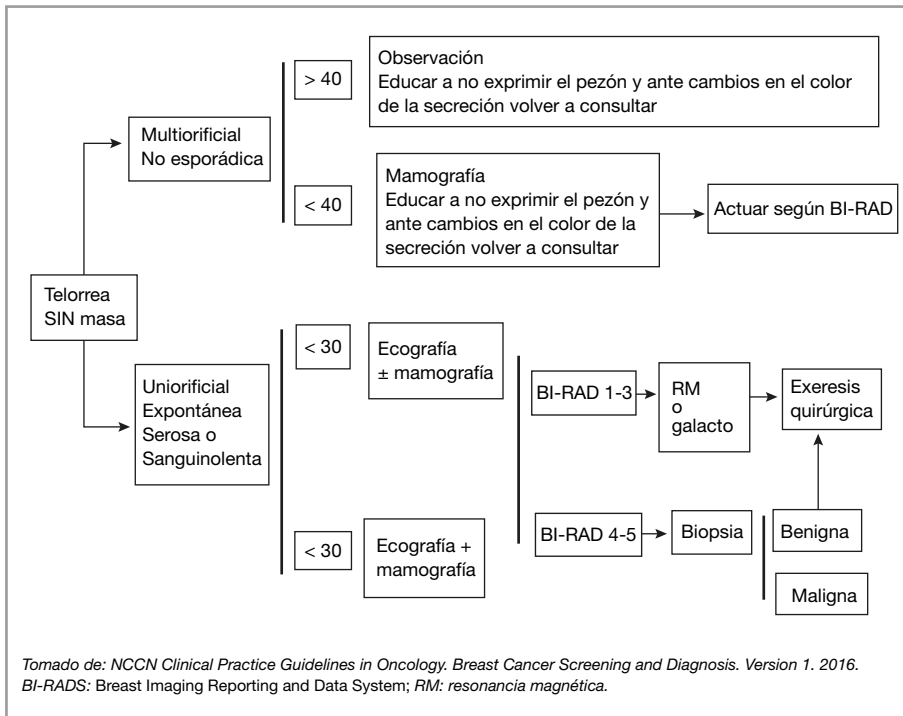


Figura 14.2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico recomendado por National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016.

Mamografía

La sensibilidad y especificidad de la mamografía para la detección de lesiones de cáncer o de alto riesgo, tales como papiloma o atipia, es del 7 al 10 % y del 94 al 100 %, respectivamente. Asimismo, tiene un valor predictivo positivo en solo el 16,7 %, por lo que ante un diagnóstico negativo radiológico y una secreción por el pezón sospechosa hay que realizar la escisión quirúrgica del conducto.

Ecografía

La ecografía es útil para el diagnóstico de la enfermedad ductal, ya que puede visualizar los conductos dilatados y cualquier nódulo dentro de ellos. La ecografía tiene una sensibilidad del 97 %, especificidad del 60 % y un valor predictivo positivo en las secreciones del 95 %.

Permite diagnosticar nódulos de menos de 0,5 mm de diámetro y, además, se puede utilizar para la realización de la biopsia y colocación de un marcador metálico, que facilitará la localización de la lesión y la inserción de una guía metálica para su extirpación quirúrgica.

Galactografía

La galactografía es un estudio delicado, que requiere experiencia. La lesión intraductal aparecerá como un defecto de llenado del ducto o una irregularidad en su pared. La galactografía solo se puede realizar si la secreción del pezón es reproducible en el examen físico y si el diámetro del conducto permite la introducción de una cánula. La galactografía se asocia a una sensibilidad del 76 % y especificidad del 11 %, y su valor predictivo positivo es del 19 %.

Debe tenerse en cuenta que la ausencia de una lesión en la galactografía no excluye un cáncer.

No debe realizarse en pacientes con mastitis, absceso mamario, ya que podría empeorar la inflamación. Asimismo, puede ser la causa de una mastitis si se inyectase demasiado material de contraste o se aplicase demasiada presión durante la inyección, lo que provocaría la perforación del conducto y la extravasación de material de contraste.

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) tiene una moderada especificidad en el diagnóstico de las secreciones mamarias, por lo que no debe sustituir al estudio con mamografía y ecografía. Sin embargo, tiene una alta sensibilidad en el diagnóstico del cáncer de mama, por lo que no se debe subestimar el aporte de la RM en paciente con sospecha de malignidad.

Existe una variante (ducto-RM) que une la RM y la galactografía. Esta técnica proporciona una imagen tridimensional y puede mostrar la forma precisa y la ubicación del conducto anormal y la lesión en la mama.

Ductoscopia

La ductoscopia requiere una secreción reproducible y la capacidad de canular y dilatar el conducto que se va a estudiar.

Consiste en introducir una pequeña cánula de fibra óptica en el ducto; el procedimiento se puede realizar en la consulta o en la sala de operaciones. Los dispositivos más modernos tienen un diámetro exterior de 0,9 mm, 0,2 mm, y disponen de un canal de trabajo que puede ser utilizado para la insuflación y toma de muestras de tejido. Es una prueba en debate en la bibliografía especializada.

Estudio citológico

La citología es raramente útil y no se recomienda de forma sistemática su realización, ya que tiene una sensibilidad y especificidad del 17 y 66 %, respectivamente.

La citología es raramente útil y su realización no se recomienda de forma sistemática.

Debe realizarse una biopsia y colocación de clip para valorar su evolución o facilitar su posterior tratamiento, siempre que exista una sospecha de enfermedad maligna.

Biopsia

Siempre que exista una sospecha de enfermedad maligna, debe realizarse una biopsia y colocación de clip para valorar su evolución o facilitar su posterior tratamiento. Actualmente, el tipo de biopsia recomendada sería la biopsia por vacío, la cual aportaría menos falsos negativos por su mayor muestreo.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Si el origen de la secreción fuese yatrogénico producido por un tratamiento médico y la evaluación completa de las mamas es negativa, la paciente debe ser informada de que su telorrea es un efecto secundario de su medicación. Si afecta mucho a la paciente, puede ser revaluada por el médico que inició el tratamiento.

La hiperprolactinemia deberá ser tratada dependiendo de su origen.

Tratamiento quirúrgico

Una vez que se ha realizado un estudio completo de la secreción y se ha descartado la malignidad, ante una secreción uniorificial se recomienda la exéresis del conducto para el diagnóstico definitivo. Con mayor motivo, en los casos en los que la biopsia percutánea no ha sido posible o no se ha obtenido un diagnóstico definitivo, hay que realizar la escisión del ducto para confirmar el diagnóstico.

Una vez que se ha realizado un estudio completo de la secreción y se ha descartado la malignidad, ante una secreción uniorificial se recomienda la exéresis del conducto para el diagnóstico definitivo.

Para la exéresis del conducto, generalmente se aborda a través de una incisión en el límite de la areola, extrayendo, al menos, de 2 a 3 cm de tejido distal al pezón. Si la mujer está en edad fértil, hay que intentar preservar los ductos no afectados para facilitar la posible lactancia futura.

La exéresis del conducto se hará previa localización del ducto con secreción. Se puede localizar con una sonda lagrimal, colocada suavemente en el conducto o mediante otras técnicas, como puede ser la colocación de una guía en su interior bajo control endoscópico y que facilitará la localización del papiloma en el interior del ducto. En ocasiones no es necesaria la extirpación del conducto y puede extirparse un papiloma único mediante ductoscopia.

Es posible también la realización de una escisión central total, en cuyo caso se informará a la paciente de la imposibilidad de lactancia futura; esta intervención se dejará para las secreciones multiorificiales.

BIBLIOGRAFÍA

- Adepoju LJ, Chun J, El-Tamer M, Ditkoff BA, Schnabel F, Joseph KA. The value of clinical characteristics and breast-imaging studies in predicting a histopathologic diagnosis of cancer or high-risk lesion in patients with spontaneous nipple discharge. *Am J Surg.* 2005;190(4):644-6.
- Alberta Clinical Practice Guidelines Program (ACPGP). Laboratory testing guideline for investigation of galactorrhea. 2008.
- Alcock C, Layer GT. Predicting occult malignancy in nipple discharge. *ANZ J Surg.* 2010;80:646.
- Ballesio L, Maggi C, Savelli S, Angeletti M, Rabuffi P, Manganaro L, et al. Adjunctive diagnostic value of ultrasonography evaluation in patients with suspected ductal breast disease. *Radiol Med.* 2007;112(3):354-65.
- Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, Stephens TW, Marcy S, Meric F, 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.
- Harris JR, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the breast.* Volumen 1. 3.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Hawley JR, Lawther H, Erdal BS, Yildiz VO, Carkaci S. Outcomes of benign breast papillomas diagnosed at image-guided vacuum-assisted core needle biopsy. *Clin Imaging.* 2015;39(4):576-81.
- Hirose M, Nobusawa H, Gokan T. MR ductography: comparison with conventional ductography as a diagnostic method in patients with nipple discharge. *Radiographics.* 2007;27(Suppl 1):8183.
- Kapenhas-Valdes E, Feldman SM, Cohen JM, Boolbol SK. Ductoscopy for Evaluation of Nipple Discharge. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2720-7.
- Kooistra BW, Wauters C, van de Ven S, Strobbe L. The diagnostic value of nipple discharge cytology in 618 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:573.
- Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM, et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:665.
- Mansel RE, Webster D, Sweetland HM. *Benign Disorders and Diseases of the Breast.* London: Saunders Ltd; 2009.
- Maychet Sangma MB, Panda K, Dasiah S. A Clinico-Pathological Study on Benign Breast Diseases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2013;7(3):503-6.
- Mercado CL, Hamele-Bena D, Oken SM, Singer CI, Cangiarella J. Papillary lesions of the breast at percutaneous core needle biopsy. *Radiology.* 2006;238:801.
- Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Borgen PI, King TA. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3369.
- Nelson RS, Hoehn JL. Twenty-year outcome following central duct resection for bloody nipple discharge. *Ann Surg.* 2006;243:522.
- Patel BK, Falcon S, Drukteinis J. Management of Nipple Discharge and the Associated Imaging Findings. *Am J Med.* 2015;128(4):353-60.
- Sickles EA. Galactography and other imaging investigations of nipple discharge. *Lancet.* 2000;356:1622.
- Simmons R, Adamovich T, Brennan M, Christos P, Schultz M, Eisen C, et al. Nonsurgical evaluation of pathologic nipple discharge. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(2):113-6.
- Sohn YM, Park SH. Comparison of Sonographically Guided Core Needle Biopsy and Excision in Breast Papillomas Clinical and Sonographic Features Predictive of Malignancy. *J Ultrasound Med.* 2013;32:303-11.

- Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, Massey HD, Shaw de Paredes ES. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology*. 2007;242:58.
- Valdes EK, Feldman SM, Boolbol SK. Papillary lesions: a review of the literatura. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1009.
- Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, et al. Outcomes of clinical and surgical assessment of women with pathological nipple discharge. *Am Surg*. 2006;72:124.
- Zervoudis S, Iatrakis G, Economides P, Polyzos D, Navrozoglou. Nipple discharge screening. *Womens Health (Lond Engl)*. 2010;6(1):135-51.

Dolor mamario. El sujetador

J. M. de León Carrillo, E. Buch Villa

Dolor mamario

Concepto y epidemiología

Clasificación

Etiopatogenia

Diagnóstico del dolor mamario

Tratamiento

El sujetador

Razones para el uso del sujetador

Elegir el sujetador adecuado

DOLOR MAMARIO

Concepto y epidemiología

El dolor mamario, mastalgia o mastodinia, es el síntoma mamario que origina el mayor número de consultas en atención primaria y en la consulta de patología mamaria. Afecta a dos tercios de la población femenina a lo largo de su vida. Generalmente es secundario a un proceso benigno, sin embargo, provoca ansiedad, miedo y angustia porque se asocia de manera inmediata con el cáncer de mama.

El dolor de mama es el síntoma mamario que origina el mayor número de consultas en atención primaria y en la consulta de patología mamaria.

La mayoría de las veces, tras descartar una patología maligna, suele desaparecer o disminuir espontáneamente y puede ser infravalorado por el médico e incluso infratratado.

Sin embargo, varios estudios han confirmado que las pacientes con mastalgia intensa sufren morbilidad psicológica, por lo que es importante determinar el impacto en la calidad de vida de la paciente que se queja de dolor mamario, ya que es la razón principal de la utilización de medicación.

Clasificación

Clásicamente se ha dividido el dolor mamario en tres grupos (Tabla 15.1):

- El *propriadamente glandular*, que a su vez puede ser de carácter cíclico relacionado con el ciclo menstrual o mastodinia, y el no cíclico sin relación con el ciclo menstrual o mastalgia.
- El *dolor de origen extramamario* debido a patología de los órganos y estructuras anatómicas de vecindad, con dolor referido e irradiado a la glándula mamaria.
- El *dolor yatrogénico* generalmente relacionado con medicamentos y/o prendas de lencería de sujeción incorrectas que son causas directas de dolor mamario.

Etiopatogenia

Dolor glandular

DOLOR CÍCLICO: MASTODINIA

El término mastalgia cíclica, introducido por Dogliotti y Mansel, está relacionado con el ciclo menstrual, generalmente aparece a partir de la ovulación y se extiende durante la fase premenstrual.

Su incidencia es del 65 % del dolor mamario y se localiza generalmente en los cuadrantes superoexternos. Suele ser bilateral, con irradiación axilar y a la cara interna del brazo y afecta a mujeres de entre 30 y 35 años, generalmente asociado a una condición fibroquística.

La teoría más prevalente sobre su origen es que está relacionado con factores neuroendocrinos: los estrógenos que estimulan la proliferación de los elementos

TABLA 15.1
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA EL DOLOR MAMARIO

<i>Relativo a la mama</i>	Mastalgia Mastitis Traumatismo mamario Tromboflebitis/enfermedad de Mondor Tumores benignos/malignos de mama
<i>Musculoesquelético</i>	Dolor de pared costal Costocondritos o síndrome de Tietze Traumatismo en la pared costal/fractura costal/fibromialgia Radiculopatía cervical, dolor de hombro <i>Shoulder pain</i> Herpes zóster
<i>Miscelanea</i>	Enfermedad coronaria/angina/pericarditis Embolia pulmonar Reflujo gastroesofágico Colelitiasis/colecistitis

ductales, la progesterona que a su vez estimula la proliferación del estroma y la prolactina que estimula la secreción ductal contribuyendo a la etiología del dolor cíclico; aunque se ha descrito un hiperestrogenismo relativo por déficit parcial de la progesterona, no se ha llegado a demostrar claramente en estudios analíticos. El aumento de estrógenos ejerce un efecto similar al de la histamina sobre la microcirculación de la mama, que determina un aumento del flujo sanguíneo antes de la menstruación con un incremento medio en el volumen mamario de entre 15 a 30 cc. La plenitud mamaria premenstrual puede atribuirse a un aumento del edema interlobulillar y a la potenciación de la proliferación ducto-acinar bajo la influencia de los estrógenos y los progestágenos. Estos cambios fisiológicos son percibidos por muchas mujeres como dolorosos e incapacitantes; se produce un aumento de la tensión mamaria y se necesita tratamiento aproximadamente en un 15 % de los casos. Habitualmente, tras producirse la menstruación, con un rápido descenso de las hormonas sexuales tiene lugar una regresión de la actividad secretora del epitelio y disminuye el edema tisular y la sintomatología álgida mamaria.

DOLOR NO CÍCLICO: MASTALGIA

Representa un 35 % del dolor mamario y un 10 % de los dolores mamarios severos, y no está relacionado con el ciclo menstrual.

La incidencia de la mastodinia es del 65 % del dolor mamario y se localiza en los cuadrantes superoexternos. Suele ser bilateral, con irradiación axilar y a la cara interna del brazo, afecta a mujeres de entre 30 y 35 años y está asociado a una condición fibroquística.

La mastalgia se representa un 35 % del dolor mamario y un 10 % de los dolores mamarios severos, y no está relacionado con el ciclo menstrual.

El dolor puede ser constante o intermitente, generalmente unilateral, localizado en un punto determinado de la mama. La edad media de aparición oscila entre los 40-45 años. Aunque la mastalgia puede ser la primera manifestación de un cáncer de mama, suele estar asociada a diferentes enfermedades mamarias generalmente benignas, como son:

- *Mamas grandes y ptósicas*: pueden causar dolor mamario por estiramiento de los ligamentos de Cooper. Suele asociarse con dolor en el cuello, espalda, hombro y cefalea, así como una erupción en el surco submamario secundario a eczema de contacto con sobreinfección por hongos o potenciado por un sujetador inadecuado.

- *Dieta, estilo de vida*: el papel de la dieta y el estilo de vida es incierto. Los estudios controlados no han demostrado un efecto de la metilxantina como la cafeína en los cambios fibroquísticos de la mama. Aunque las pacientes comentan alivio del dolor con la ausencia del consumo de cafeína, posiblemente sea a través de un efecto placebo.

La nicotina puede aumentar el dolor de mama, al incrementar los niveles de epinefrina y mediante el efecto estimulador de la epinefrina sobre el AMP (adenosín monofosfato) cíclico. Por lo tanto, dejar de fumar puede estar asociado con una reducción de la mastalgia, aunque este efecto también puede estar relacionado con un efecto placebo.

- *Patología del árbol galactofórico, principalmente la ectasia ductal*: caracterizada por la distensión y dilatación de los conductos subareolares, que pueden estar afectados por procesos inflamatorios, generalmente asociados al consumo de tabaco, con destrucción de la membrana basal periductal, dilatación ductal, rotura de dichos conductos y emigración del material lipídico intraductal hacia el estroma, originando procesos inflamatorios y mastitis periductal, que en su inicio suele ser abacteriana, pero puede evolucionar hacia la formación de un nódulo subareolar por reacción cicatricial y fibrosa. El estudio de Peters y cols. (2003), que valoró ecográficamente el diámetro de los conductos mamarios, demuestra que las pacientes con mastalgia presentan mayor dilatación ductal que las asintomáticas; mientras estas presentan un diámetro medio ductal de 1,8 mm, las afectas de mastalgia presentan un diámetro medio de 2,34 mm en las mastalgias cíclicas y de 3,89 mm en las acíclicas.

- *Mastitis o abscesos de mama*: es más común en mujeres lactantes en el 1.º mes posparto, al iniciar la lactancia. El pezón y la piel areolar a menudo sufren procesos inflamatorios hasta que el pezón está en condiciones de succión. Esta inflamación produce obstrucción relativa al flujo de leche que puede, en ese momento, ser colonizada por bacterias de la piel (fundamentalmente *Staphylococos aureus* o estreptococos) que terminarán por desarrollar la mastitis.

El pecho se vuelve difusamente doloroso, hinchado y eritematoso, con una superficie de fluctuación cuando ha desarrollado un absceso, y se acompaña de sintomatología general y fiebre. Este mismo proceso ocurre también en las mujeres no lactantes, generalmente causado por la obstrucción de un galactóforo, secundaria al acúmulo de detritus intraductales por metaplasia

escamosa del árbol galactofórico, relacionada con el tabaco, principal origen de la galactoforitis recidivante.

- En la mama con signos inflamatorios siempre hay que realizar el diagnóstico diferencial con el *carcinoma inflamatorio*, que se presenta con dolor y signos flogósicos, y que progresa rápidamente hacia una mama dura y engrosada. La piel de la mama es caliente, edematizada, con aspecto de “piel de naranja”, de color rojo violáceo y generalmente cursa sin fiebre ni leucocitosis.
- *Hidrosadenitis supurativa*: puede producir en la mama la aparición de nódulos y dolor.
- *Enfermedad de Mondor*: descrita por Henry Mondor, es una afección de baja incidencia (0,5-0,8 %) que afecta a mujeres con una edad media de 45 años. Es una tromboflebitis superficial de la vena toracoepigástrica o torácica lateral, caracterizada por un cordón subcutáneo con retracción cutánea que afecta a la mama y a la pared abdominal. Generalmente sin causa aparente, aunque se han descrito asociaciones con traumatismo local, intervención quirúrgica previa, proceso inflamatorio o cáncer de mama. Es obligatorio realizar un diagnóstico diferencial, mediante estudios de imagen con mamografía, ecografía y Doppler, donde a veces se identifica la vena afectada con el trombo en su interior.

Su curso es benigno y se resuelve espontáneamente en varios meses sin dejar secuelas. El tratamiento es sintomático con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y reposo de la zona con un sujetador adecuado, no es necesaria la antiagregación plaquetaria ni anticoagulación.

- *Mastopatía fibroquistica (MFQ)*, con macroquistes complicados por procesos inflamatorios o sangrado intraquistico, origina nodularidad y dolor selectivo mamario, a veces con un diagnóstico diferencial clínico difícil con la enfermedad neoplásica.
- *Embarazo*: en especial en el 1.º trimestre.
- *Cicatrices y esteatonecrosis* secundarias a intervenciones quirúrgicas mamarias o traumatismos son posibles causas de dolores crónicos mamarios.
- *Tumores de mama benignos* que en su crecimiento pueden originar dolor mamario: fibroadenomas o tumores fibroepiteliales.
- *Cáncer de mama*: la presencia de dolor como único síntoma de cáncer de mama es extremadamente bajo y varía entre un 0,5 a 3,3 %. El dolor también puede ocurrir después de una biopsia del tumor, pero en ese caso no puede ser asociado con el cáncer en sí. Por ejemplo, un estudio de casos y controles demostró que en mujeres remitidas para mamografía la incidencia de cáncer de mama fue similar en la mama dolorosa (0,5 %) que en la mama no dolorosa (0,5 %) y en las mujeres sin dolor de mama sometidas a revisión de rutina (0,7 %). En conjunto, estos resultados sugieren que las mujeres que se presentan con mastalgia pueden estar tranquilas razonablemente, ya que su riesgo de cáncer de mama es similar a una mujer sin mastalgia, en ausencia de un examen anormal.
- Dolor de mama en el hombre, generalmente debido a ginecomastia.

La presencia de dolor como único síntoma de cáncer de mama es extremadamente bajo y varía entre un 0,5 a 3,3 %.

Dolor extramamario

- *Síndrome de Tietze* u osteocondritis de la unión condrocostal de los primeros cartílagos esternocostales: origina dolor acompañado de signos flogísticos locales, que se exacerban con la presión. Es de evolución tórpida y requiere tratamiento con AINE y a veces infiltración de la articulación condrocostal con anestésicos locales y esteroides.
- *Herpes zóster torácico* con dolor neurítico intercostal.
- *Patología de órganos de vecindad*: pleuropulmonar (neumonías y pleuritis), patología esofagogastrica (trastornos motores esofágicos, hernia de hiato con reflujo gastroesofágico [RGE], distensión gaseosa gástrica), biliopancreático (cólicos biliares y pancreatitis) y cardiaco (cardiopatía isquémica y pericarditis).
- *Síndrome postoracotomía*: es un trastorno poco común en el que una herida quirúrgica en el tórax puede estar asociado con una elevada concentración de prolactina, dolor de mama y galactorrea. Un efecto similar se observa con otras formas de irritación crónica de la pared torácica, incluyendo quemaduras y rozaduras de la ropa que cubre el pezón (síndrome del corredor de fondo o del ciclista).
- *Patología de la columna cervicodorsal y musculatura paravertebral*: este dolor generalmente se presenta en mujeres de edad avanzada en las que los problemas vertebrales y paravertebrales cervicales y de la parte superior del tórax se acumulan con la edad. Se asocia a contracturas de la musculatura paraespinal que causan una radiculopatía que ocasiona dolor e hiperestesia de la región mamaria. Los estudios por imagen de la columna cervical y región dorsal pueden diagnosticar la etiología del dolor.
- *Fibromialgia y artritis*.
- *Sobrecarga del músculo pectoral mayor*: relacionado con actividades deportivas o laborales. El dolor puede ser reproducido al pedir a la paciente que coloque su mano plana sobre la pala iliaca y empuje hacia adentro.

Dolor yatrogénico

- Fundamentalmente secundario a los tratamientos hormonales: *anticonceptivos o sustitutorios*; desaparece la sintomatología con la disminución de la dosis o supresión de la medicación.
- *Uso de sujetadores inapropiados* con talla y copas incorrectas que deforman y comprimen la mama, provocando traumatismos con lesiones de esteatonecrosis, eccematosas y lesiones del manguito de los rotadores.
- *Medicamentos que origina dolor mamario* (Tabla 15.2).

Diagnóstico del dolor mamario

Se debe realizar una historia clínica con anamnesis bien orientada y detallada, enfocada a descartar patología orgánica o neoplásica como responsable del cuadro álgido mamario.

TABLA 15.2
MEDICACIÓN ASOCIADA A DOLOR MAMARIO*

<p><i>Hormonas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Estrógenos - Progesterona <p><i>Combinación de medicación:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticonceptivos orales - Tratamiento hormonal sustitutorio <p><i>Dietilbestrol</i></p> <p><i>Clomifeno</i></p> <p><i>Ciproterona</i></p> <p><i>Antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sertralina (y otros inhibidores de la serotonina). - Venlafaxina - Mirtazapina - Clordiazepoxido - Amitriptilina - Doxepina** - Haloperidol (y otros antipsicóticos) 	<p><i>Antihipertensivos y medicación cardiológica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Espirilactona** - Metildopa - Minoxidil - Digoxina** - Reserpina** <p><i>Antimicrobianos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ketoconazol** - Metronidazol** <p><i>Miscelanea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cimetidina, famotidina, ranitidina y omeprazol - Ciclosporina - Domperidona - Penicilamina - Metadona** - Carboprostona, dinoprostona y otras prostaglandinas
<p>*Información obtenida desde Medline y Micromedex.</p> <p>**Medicación que causa galactorrea y ginecomastia y dolor mamario. Otra medicación no incluida en el listado puede estar asociada a dolor mamario.</p>	

En el interrogatorio clínico se deben realizar las siguientes preguntas:

- ¿En qué lugar de la mama aparece el dolor?
- ¿El dolor es bilateral?
- ¿Es un dolor continuo?
- ¿Cómo es de severo el dolor?
- Si es discontinuo, ¿tiene picos en la mitad del ciclo y antes de la menstruación?
- ¿Está asociado con el uso de tratamiento anticonceptivo o tratamiento hormonal sustitutorio, o toma alguna medicación?
- ¿Comenzó después de un aborto o parto?
- ¿Ha realizado algún ejercicio repetitivo no usual? (pintar la casa, remar, etc).
- ¿Tiene algún problema de espalda o de hombro?
- ¿Existen síntomas locales, sistémicos, como fiebre o eritema?
- ¿Hay una historia de traumatismo reciente en el pecho?
- ¿El dolor afecta su capacidad para realizar su vida cotidiana?

Es interesante tratar de registrar en la historia clínica la intensidad del dolor por medio de cuestionarios del tipo *Escala Visual Analógica*, de forma que podamos evaluar la eficacia de las diferentes terapias empleadas.

Se realizará una historia clínica con anamnesis bien orientada y detallada, enfocada a descartar patología orgánica o neoplásica como responsable del cuadro algido mamario.

Si el dolor es difuso y presenta síntomas clásicos de dolor cíclico, no es necesario ningún estudio de imagen mamario.

Lo fundamental del tratamiento es excluir procesos patológicos subyacentes graves, establecer un diagnóstico y explicarlo de forma sencilla y comprensible, para tranquilizar a la paciente. Solo un 11 % presentará un dolor que, por su duración e intensidad, requerirá un tratamiento específico.

Se debe realizar una *exploración minuciosa mamaria y de las regiones axilares*. El punto clave en el examen físico de una mujer con dolor de mama es buscar signos sugestivos de malignidad, como una masa, secreción del pezón patológica, cambios en la piel o en el complejo areola-pezón (CAP).

Si el dolor es difuso y presenta síntomas clásicos de dolor cíclico, no es necesario ningún estudio de imagen mamario. Sin embargo, algunas pacientes no se sienten cómodas sin un estudio de imagen. En ese contexto clínico, una ecografía de mama es el estudio óptimo para las mujeres menores de 30 años sin factores de alto riesgo para el cáncer de mama. Para las mujeres mayores de 30 años, mamografía y ecografía. Ante un hallazgo clínico sospechoso, se realizará una mamografía en mujeres de cualquier edad.

Para las mujeres con dolor *focal no cíclico*, debería completarse su diagnóstico con ecografía y mamografía.

Tratamiento

Lo fundamental del tratamiento de las mujeres con dolor de mama es excluir procesos patológicos subyacentes graves, establecer un diagnóstico y explicárselo de una forma sencilla y comprensible, lo que tranquiliza a la mayoría de ellas y mejora su síntoma. Solo un 11 % presentará un dolor que por su duración e intensidad requerirá un tratamiento específico.

Medidas generales

Como se ha mencionado anteriormente, es muy importante una adecuada información y educación a la paciente sobre su síntoma álgido, por el grado de angustia y cancerofobia que conlleva esta sintomatología:

- *Dieta baja en grasas saturadas*: con consumo de hidratos de carbono complejos y evitar la obesidad ha sido eficaz en algunos estudios observacionales.
- *Dieta baja en metilxantinas*: aunque no está demostrado que la supresión de la cafeína sea útil, sí ha provocado mejoría en algunas mujeres.
- *Utilización de un sujetador adecuado*: es un hecho olvidado con excesiva frecuencia y a pesar de ello de gran importancia, por lo que al final de este capítulo se dedica un apartado específico a este tema. Solo con el uso de un sujetador adecuado mejoran el 30 % de las mastodinias y se evitan patologías derivadas por su mal uso.

Tratamientos no endocrinos

- *Diuréticos*: se han utilizado ampliamente para contrarrestar la presunta retención de agua en la fase lútea del ciclo, pero con resultados ineficaces.

- *Vitaminas E, A y B, linestrol, ácido mefenámico, antihistamínicos*: no han demostrado diferencia significativa con el uso de placebo.
- *Evening Primrose Oil (EPO)*: diferentes estudios que comparan el EPO con omega 3 y placebo no evidencian beneficios. El uso de ácido gamma-linoleico, ácido graso insaturado de cadena larga que se encuentra en el aceite de onagra y de borraja, obtiene respuestas dispares, y Preece y cols. (1982) demostraron en su estudio la eficacia en la mastalgia cíclica pero ningún efecto en las acíclicas. Sin embargo, Mansel y cols. (2007) en un estudio de 555 pacientes no encontraron un beneficio activo de las pacientes que tomaban ácido gammalinoleico debido principalmente a la respuesta hasta en un 40 % en la disminución de los síntomas del grupo placebo; a pesar de ello, muchos médicos recomiendan a sus pacientes este producto como tratamiento inicial del dolor de mama por la baja incidencia de efectos secundarios.
- *Centella asiática*: es un extracto de una planta rica en saponinas que tiene efecto diurético, flebotónico y cicatrizante muy empleada en latinoamerica, sin evidencia científica.
- *Vitex agnus castus*: mostró una ligera disminución en las puntuaciones de las escalas analógicas visuales (54 %) comparadas con el grupo placebo (40 %) y con escasos efectos secundarios.
- *Suplementos de yodo*: tratamiento basado en que la deficiencia de yodo en ratas produce hiperplasia del epitelio mamario y carcinoma. Se observó una mejoría del dolor en el 65 % frente al 33 % en el grupo placebo, sin efectos secundarios. Kessler (2004), con dosis de 3 a 6 mg de yodo, demostró que mejoraba el dolor en el 40 % de las pacientes en comparación con un 8 % del grupo placebo.
- *Analgésicos y AINE*: se ha evidenciado una importante utilidad de estos fármacos tanto por vía oral para los casos severos, como acetaminofen (paracetamol), metamizol, salicilatos o AINE por vía oral o, preferiblemente, en aplicación tópica en forma de gel; se recomienda piroxican, ketoprofeno, etofenamato o diclofenaco tópico aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para este uso, a dosis de una aplicación cada 12 horas, con una evidente mejoría con este fármaco en comparación con el placebo.
- *Acupuntura*: tiene buenos resultados en el tratamiento del síndrome premenstrual.
- *Cinesioterapia* con masajes mamarios que aumenten el drenaje linfático mamario: mejora la congestión y el edema mamario y consigue hasta un 60 % de mejoría del dolor mamario.
- *La cirugía* solo tiene indicación en la exéresis de lesiones tumorales o quistes complicados; no está indicada la mastectomía en ningún caso de mastalgias que no responden a tratamiento médico, por lo que se recomienda una valoración psiquiátrica de estas pacientes.

Tratamientos endocrinos

En la mastodinia o mastalgia cíclica, la mayor parte de los tratamientos se han centrado en la reducción de los efectos de los estrógenos o la prolactina sobre las

El danazol, andrógeno sintético, es el único medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la mastalgia.

células de la mama, en la creencia de que esta hiperestimulación hormonal es el factor predominante en el dolor mamario intenso, aunque como ya se ha indicado, hay poca evidencia científica a favor de esta hipótesis.

Las pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales o tratamientos hormonales sustitutorios que presentan dolor mamario deben disminuir la dosis de estrógenos en los primeros y ajustar la dosis o suspender los segundos. Sin embargo, por el contrario, se han descrito mejorías en dolores cíclicos con el empleo de anticonceptivos hormonales:

- *Danazol*: andrógeno sintético, es el único medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la mastalgia. A dosis de 200 mg/día es efectivo hasta en el 93 % para aliviar el dolor de mamas y sensibilidad, pero causa efectos androgénicos significativos –cefaleas, náuseas, depresión, incremento de peso, hirsutismo e irregularidad menstrual en más de dos tercios de las pacientes–, que generalmente limitan su uso y dan lugar a la interrupción del tratamiento. Para evitar estos efectos se administró el tratamiento en la fase lútea con una reducción significativa del dolor y con efectos secundarios similares al grupo control.
- *Bromocriptina*: un inhibidor de la prolactina, también es eficaz a dosis de 2,5 mg dos veces al día, pero tiene una elevada incidencia de efectos secundarios, fundamentalmente náuseas y mareos, que obligó a la interrupción del tratamiento en un 29 % de los casos. La *cabergolina* a dosis de 0,5 mg, dos veces por semana, se emplea con los mismos efectos beneficiosos y sin los efectos secundarios de la primera.

La progesterona ha demostrado un efecto positivo en el 65 % de pacientes en el tratamiento de la mastalgia, con escasos efectos secundarios.

- *Maleato de lisurida*: un agonista de la dopamina con buenos resultados, pero con efectos secundarios, fundamentalmente náuseas en un 17 %, que limitan su utilización.

- En cuanto a la *progesterona* como tratamiento de la mastalgia cíclica, tanto por vía tópica mamaria como en aplicación vaginal o por vía oral, ha demostrado un efecto positivo en el 65 % de pacientes en el tratamiento de la mastalgia, con escasos efectos secundarios. Efectos no corroborados totalmente con los progestágenos sintéticos por su elevado índice de efectos secundarios, como el acetato de medroxiprogesterona a dosis de 20 mg/día en la fase

lútea, que no ha evidenciado diferencias significativas con el uso de placebo en el tratamiento de la mastalgia, y la gestrinona (19-noresteroide sintético) con la que se observó un efecto de reducción de la mastalgia importante, pero con un 44 % de efectos secundarios.

- *Antiestrógenos*: actualmente está muy extendido el uso del *tamoxifeno*, un agonista y antagonista parcial de los receptores de estrógenos, para el tratamiento del dolor mamario rebelde a tratamiento médico. Sin embargo, su indicación no está autorizada, aunque su seguridad está probada en estudios de prevención de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. La dosis indicada es de 10 mg diarios durante un periodo de 4-6 meses, con una eficacia

terapéutica entre el 75 y 89 %, y el efecto secundario más frecuente son los sofocos en un 27 %. El incremento de dosis a 20 mg no mejora el índice de respuesta, pero sí el incremento de efectos secundarios: sofocos, sequedad vaginal, artralgias, calambres en miembros inferiores, fenómenos tromboembólicos, hiperplasia endometrial con riesgo escaso de cáncer endometrial y cataratas. Su efecto es superior al danazol y a la bromocriptina y tiene un menor porcentaje de efectos secundarios.

El tamoxifeno puede administrarse por vía transcutánea; disminuye los efectos secundarios al evitar el tránsito hepático. El 4-hidroxitaminofeno está disponible comercialmente, conocido como Aminofen®. Se trata de un gel que utiliza alcohol como vehículo transdérmico y se emplea en dosis de 4 mg diarios repartidos en dos aplicaciones, en la fase lútea del ciclo menstrual, durante 4 ciclos; se ha evidenciado una mejoría en la mastalgia cíclica.

Otros moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE, conocidos también como SERM, por sus siglas en inglés) han mostrado su eficacia en el tratamiento del dolor mamario, como el toremifeno en dosis de 20 mg diarios con menos efectos secundarios y el ormeloxifeno en dosis de 30 mg diarios durante 3 meses, con una disminución en la Escala Visual Analógica de dolor en la mastalgia cíclica de 10 a 3 en la primera semana de tratamiento.

- Se han empleado *antigonadotrópicos* para el tratamiento del dolor cíclico severo. La *goserelina*, agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que suprime el ciclo menstrual, eliminando la fluctuación fisiológica estradiol/progesterona, produce una reducción significativa del dolor mamario durante el tiempo de tratamiento, generalmente 6 meses, para volver el cuadro álgido progresivamente en los siguientes meses tras la supresión del tratamiento.
- Ingram y cols. (2002) realizaron un estudio aleatorizado con *isoflavonas* para determinar si son efectivas en la mastalgia cíclica y encontraron una reducción del 44 y 31 %, respectivamente, en las pacientes tratadas con 40 y 80 mg diarios y solo un 13 % en las tratadas con placebo, con escasos efectos secundarios.

En la práctica habitual, el tratamiento con analgésicos y un sujetador adecuado pueden ser útiles para muchas mujeres con mastalgia. Otros medicamentos, como el tamoxifeno y danazol, pueden utilizarse en mujeres con mastalgia severa, pero tienen efectos adversos significativos y las pacientes deben ser informados de los riesgos potenciales antes de su indicación.

La indicación del tamoxifeno no está autorizada, aunque su seguridad está probada en estudios de prevención de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo.

El tamoxifeno puede administrarse por vía transcutánea.

El tratamiento con analgésicos y un sujetador adecuado pueden ser útiles para muchas mujeres con mastalgia.

EL SUJETADOR

La elección de la ropa interior utilizada diariamente debe ser minuciosa y a sabiendas de la existencia de diferentes tallas y copas, ya que numerosas casas

comerciales solo transmiten la parte de moda que acarrea esta pieza y sin duda es una de las causas de dolor mamario más frecuente. Su consecuencia es que más de la mitad de las consultas sobre dolor mamario se pueden achacar directamente al uso inadecuado del sujetador.

El sujetador no solo sirve para cubrir el pecho, sino que tiene como fundamento sujetar y estabilizar la mama, dejándola libre dentro de la copa.

La primera patente de sujetadores fue en el año 1907 por Pierre Poiret; sin embargo, en la actualidad la mayoría de mujeres sigue confundiendo su tallaje. En el estudio de Puertas y cols. (1998) se muestra que el 70 % de las mujeres no elegían adecuadamente su sujetador.

Hay que tener en cuenta que el sujetador no solo sirve para cubrir el pecho, sino que tiene como fundamento sujetar y estabilizar la mama, dejándola libre dentro de la copa.

Razones para el uso del sujetador

La mama sana, con el tiempo o por exceso de grasa, comienza a caer y a deslizarse hacia fuera, con lo que el aporte sanguíneo sufre cierta dificultad. Asimismo, los movimientos de los brazos pueden afectar a las mamas, que reciben traumatismos continuos sino están sujetas.

Según los estudios de Scurr y Haake (2010), de la Universidad de Portsmouth, durante el ejercicio el pecho puede desplazarse hasta 9 cm en cada paso y durante una marcha en una distancia de 1.600 m las mamas rebotarían 135 veces. Un buen sujetador reduce esta cifra en un 74 %. Las mamas carecen de músculos; son los ligamentos de Cooper y la piel los responsables de su sujeción, y ambas estructuras tienden a ceder con el paso del tiempo por pérdida de su elasticidad. Los embarazos, la obesidad, el adelgazamiento rápido, la falta de cuidado diario e hidratación de la piel, los deportes violentos etc. provocan la caída de la mama.

El uso de un sujetador adecuado es recomendable. Para diferentes actividades de la vida deberían usarse diferentes tipos de sujetador.

Si a todo lo mencionado anteriormente se asocia un soporte inadecuado puede aparecer dolor mamario, disconfort, migraña, cefaleas, alteraciones posturales, deformidades de la columna vertebral y cervicodorsalgias, entre otras afecciones.

Esto lleva a pensar que el uso de un sujetador adecuado es recomendable desde el punto de vista de la salud, sabiendo además que para diferentes actividades de la vida (deporte, trabajo, dormir, etc.) se deberían usar diferentes tipos de sujetador.

Un sujetador adecuado puede evitar:

- Dolores de espalda apoyando/sujetando bien el pecho.
- Durezas o deformación del tejido mamario.
- Sobrecargas en la elasticidad de la piel del escote, que igual que la de la cara, va perdiendo elasticidad como parte del proceso normal de envejecimiento.
- Roturas del ligamento de Cooper con la actividad deportiva si se usa un sujetador deportivo.
- La patología del surco mamario como eczema o candidiasis entre otros.

Elegir el sujetador adecuado

Durante una consulta se puede pensar que la paciente lleva un sujetador inadecuado cuando tiene los siguientes signos:

- Los tirantes finos que se marcan profundamente en el hombro, probablemente porque su pecho es grande y pesado.
- Las copas son demasiado pequeñas y la mama sale por fuera de las copas. O demasiado grandes y la mama baila en su interior.
- El sujetador está mal ajustado; no existe una sujeción adecuada ni por los laterales, ni por la parte inferior del pecho (surco), ni en la zona central.
- Refiere eccema del surco, disconfort en la axila, contusiones, presión sobre la axila, dolor, formación de quistes, necrosis grasa.

Existen diferentes características del sujetador que deberían conocerse en el momento de su elección, como conocer que el sujetador tiene dos medidas básicas: la talla y la copa (Figura 15.1):

1. La *talla* viene definida por la medida del contorno torácico, bien apretado. Se calcula sumando 15 cm al contorno torácico medido en cm a nivel del surco mamario (contorno torácico en cm + 15).
2. La *copa* viene definida por la profundidad del pecho y se calcula midiendo el contorno a la altura del complejo areola-pezón, empezando y terminando la medida en el centro de ambos pechos a la altura del esternón, restando el contorno torácico a nivel del surco (contorno copa-contorno torácico). La diferencia se traslada a una tabla para obtener el dato aproximado de la copa que se debe utilizar (Tabla 15.3).

Así bien; dos mujeres pueden tener el mismo contorno bajo el pecho (y por lo tanto tener la misma talla) y distinta profundidad de pecho (por lo tanto, distinta copa) (Figura 15.2).

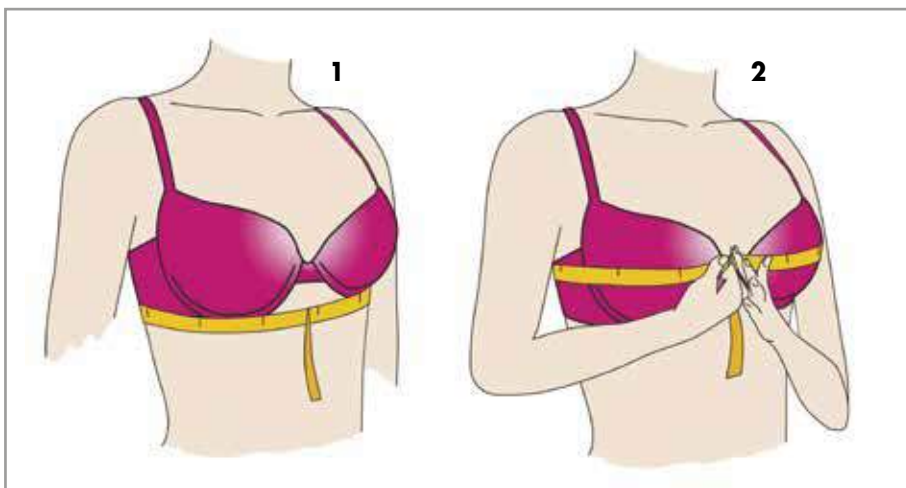


Figura 15.1. Descripción gráfica de cómo deben medirse los contornos para la talla (1) y la copa (2).

TABLA 15.3
**TABLA DE CORRESPONDENCIA: DIFERENCIA DE CONTORNOS
 Y TALLA DE COPA**

Diferencia	Copa
< 12	AA
12	A
13-15	B
16-18	C
19-21	D
22-24	E
25-27	F
28-30	G
31-33	H
34-36	I

Fuente: Puertas, 2012.

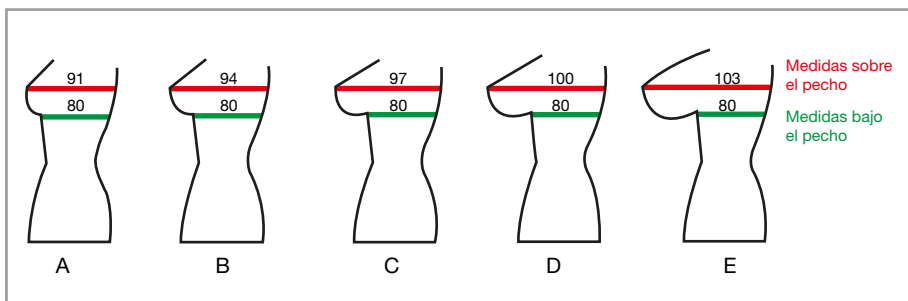


Figura 15.2. Representación gráfica de mujer con igual talla y diferente copa.

- Los *aros* no indican la copa. Son una estructura metálica plana y con acabado redondeado en las puntas. Con relación a la talla, la evolución del aro acabará siendo más o menos grande. Y si la talla es la misma, el aro se irá abriendo debido a la evolución de la copa. Unos aros incorrectos producirán: durezas en las mamas, ulceraciones, contusiones, necrosis grasa, pigmentación, presión en las axilas e incluso formación de quistes.
- Los *tirantes* deben sujetar el 90 % del peso de la mama, por lo que cuanto mayor sea el peso de la mama, mayor debe ser la anchura del tirante. Así se evitarán dolores cervicodorsales, cefaleas, alteraciones neurológicas, hundimientos en los hombros, parestesias, dolor irradiado al brazo y espalda.

5. *Ajuste*: se sabe que un sujetador está bien ajustado cuando:
- El tejido mamario rellena la copa del sujetador sin que sobresalga nada y está firme pero confortable.
 - Los aros están reposando planos en la caja torácica y contienen todo el seno.
 - La entrecopa está pegada al esternón.
 - El pecho cabe en la copa sin que se produzcan pliegues o estiramientos del tejido.
 - Los tirantes están bien regulados, bajan rectos y no molestan ni producen surcos ni en los hombros ni en la espalda.
 - La espaldilla del sujetador no sube por la espalda, ya que su nivel correcto es el surco proyectado en la espalda.
 - El pezón se posiciona justo entre la mitad del hombro y el codo.
 - El sujetador permanece sujeto y no se mueve cuando se levantan los brazos.
- Debido a la pérdida de elasticidad en los lavados, los sujetadores deben ser reajustados cada pocos meses.

BIBLIOGRAFÍA

- Boyd NF, Shannon P, Kriukov V, Fish E, Lockwood G, McGuire V, et al. Effect of a low-fat high carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet*. 1988;2:128-32.
- Duijm LE, Guit GL, Hendriks JH, Zaat JO, Mali WP. Value of breast imaging in women with painful breasts. Observational follow up study. *BMJ*. 1998;317:1942.
- Ferri N. Dolor Mamario. En: Hernández G, Gómez A, Paredes R. Lesiones Benignas de la Mama. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 369-76.
- Golshan M, Iglehart D, Chagpar AB, Dizon D. Breast pain. *UpToDate*. Ed. Wolters Kluwer; 2014.
- Goyal A, Mansel R. A randomized multicentre study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. *Breast J*. 2005;11:41-7.
- Haake SJ, Scurr J. A dynamic model of the breast during exercise. *Sports Eng*. 2010; 12(4):189-97.
- Ingram DI, Hickling C, West L, Mahe LJ, Dunbar PM. A double-blind randomized controlled trial of Isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia. *Breast*. 2002;11:170-4.
- Jacobson MF, Liebman BF. Caffeine and benign breast disease. *JAMA*. 1986;255:1438.
- Kessler KH. The effect of suprphysiological levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J*. 2004;10:328-36.
- Mansel R. Conducta a seguir ante el dolor mamario. En: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C. Enfermedades de la mama. Ed. Wolters Kluwer. Lippicott William & Wilkins; 2011. p. 52-7.
- Mansel RE, Goyal A, Le Nestour E, Masini-Etévé V, O'Connell K; Breast Pain Research Group. A phase II trial of afimoxifime (4-hydroxitamoxifen gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;106:389-97.
- Mondor H. Trocúlite sous-coutane subaigue de la paroi thotacique antro-latérale. *Memories Academies de Chirurgie*. 1939;65:127.
- Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physiciam*. 2000;61:2371.
- O'Brien PM, AbuKhali IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only Danazol. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180.
- Peters F, Diemer P, MecK O, Behnken L. Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obster Gynecol*. 2003;101:54-60.

- Prece PE, Hanslip J, Gilbert L, et al. Evening primrose oil (Efamol) for mastalgia. In: Horrobin D, editor. *Clinical uses of essential fatty acids*. Montreal: Eden press; 1982. p. 147-54.
- Puertas F, et al. *Bioestadística, herramienta de la investigación*. Venezuela: Ediciones del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Carabobo (CDCHT-UC). 1.ª ed.; 1998.
- Puertas F. *El sostén, mitos y leyendas y manual de uso*. 1.ª ed. Córdoba: Arcopress Ediciones; 2012.
- Sierra García A, Fernández Ferrero FE. Dolor mamario. En: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. *Cirugía de la Mama. Guías Clínicas de la AEC*. Madrid: Arán Ediciones; 2006. p. 125-30.
- Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:353.
- Srivastana A, Mansel R, Arvind N, Prasad K. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast*. 2007;15.
- Wood K, Cameron M, Fitzgerald K. Breast size, bra fit and thoracic pain in young women: a correlational study. *Chiropr Osteopat*. 2008;13.

Sección III
Patología benigna

Alteraciones congénitas de la mama

Y. A. Martínez Mateo, F. J. Cardenal Murillo, L. Rodrigo Hernanz

Concepto

Clasificación

Diagnóstico y tratamiento

Alteraciones del número

Alteraciones del tamaño

Alteraciones de la forma

Alteraciones de la pigmentación

CONCEPTO

Las alteraciones congénitas de la mama son debidas a un desarrollo anormal de la glándula mamaria, desde el periodo embrionario hasta la pubertad. En la mayoría de los casos dicha alteración es debida a factores hormonales, pero también el microambiente local y las interacciones celulares durante el desarrollo de la glándula mamaria influyen en la aparición de dichas anomalías.

Las alteraciones congénitas de la mama son debidas a un desarrollo anormal de la glándula mamaria, desde el periodo embrionario hasta la pubertad.

Afectan aproximadamente a un 10 % de las mujeres y un porcentaje menor de varones. Las manifestaciones clínicas son muy variadas y podemos encontrar desde alteraciones que pueden pasar desapercibidas hasta alteraciones muy llamativas. Estas alteraciones no solo afectan a la paciente desde el punto de vista físico, sino también, lo que suele ser más importante, en el aspecto psicológico.

CLASIFICACIÓN

Las alteraciones congénitas de la mama se pueden clasificar desde distintos puntos de vista (número, tamaño, forma, etc.) (Tabla 16.1).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Alteraciones del número

Por exceso:

- *Polimastia o mamas supernumerarias:* existencia de más de dos mamas completas o tejido mamario a lo largo de la línea mamaria embrionaria por alteración en la regresión de esta durante el desarrollo embriológico. Las localizaciones más frecuentes son bajo la mama normal y en la región axilar. Dichas mamas pueden estar constituidas por tejido mamario sin pezones o con pezones acompañantes y se denominan *polimastia simple o total*, respectivamente. En este último caso (polimastia total) puede producirse secreción láctea que, generalmente, se manifiesta durante el embarazo. Al igual que las mamas normales pueden desarrollar procesos neoplásicos. El tratamiento de esta anomalía es quirúrgico y consiste en su extirpación.
- *Mama aberrante o ectópica o accesoria:* se denomina así a la existencia de tejido mamario fuera de la línea mamaria embrionaria y no suelen tener pezón ni orificios secretores. Ocurre en un 2-6 % de la población. Algunos autores hacen distinciones entre mama aberrante, ectópica o accesoria, en función de su localización respecto a la cresta mamaria. La localización más frecuente es la axilar, aunque también se pueden encontrar en la región paraesternal o clavicular, aunque con mucha menos frecuencia. Al igual que en la polimastia

TABLA 16.1 ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA MAMA		
Número	Por exceso	<i>De la mama:</i> – Polimastia – Mama ectópica – Mama aberrante <i>Del pezón:</i> – Politelia
	Por defecto	<i>De la mama:</i> – Amastia – Amazia <i>Del pezón:</i> – Atelia
Tamaño	Por exceso	<i>De la mama:</i> – Hipermastia – Gigantomastia – Ginecomastia <i>Del pezón:</i> – Hipertelia
	Por defecto	<i>De la mama:</i> – Hipomastia <i>Del pezón:</i> – Hipotelia
Forma	<i>De la mama:</i> – Anisomastia – Ptosis <i>Del pezón:</i> – Plano – Umbilicado – Hendido o fisurado – Excavado	
Pigmentación	– Hiperpigmentación – Hipopigmentación – Vitíligo	
Situación	<i>De la mama:</i> lateralización/elevación/descenso <i>Del pezón:</i> lateralización/elevación/descenso	

se puede producir degeneración; la incidencia del cáncer de mama en la mama ectópica es de un 0,3 % de todos los cánceres de mama. Este es uno de los motivos por los que se recomienda su extirpación quirúrgica.

- *Politelia*: existencia de pezones supernumerarios, es decir de pezones sin glándula mamaria acompañante a lo largo de la línea mamaria embrionaria por alteración en

La incidencia del cáncer de mama en la mama ectópica es de un 0,3 % de todos los cánceres de mama.

la regresión de esta. Es la anomalía más frecuente, aparece en el 1-2 % de la población general. Su localización más frecuente es en la mama, generalmente en el cuadrante ínfero-interno, pero pueden aparecer en la línea que va desde la axila hasta los genitales. No precisan tratamiento, salvo que ocasionen molestias porque se localicen en zonas de roce o presión o por problemas estéticos, en cuyo caso está indicada la exéresis quirúrgica.

Es la anomalía más frecuente, aparece en el 1-2 % de la población general.

Por defecto:

- *Amastia*: ausencia de tejido mamario y complejo areola-pezón producida por desaparición del esbozo principal mamario durante el desarrollo embriológico. Cuando la ausencia de tejido mamario ocurre y existe el complejo areola-pezón, se denomina *amazia*, pero algunos autores no hacen distinción entre ambos términos. Es una anomalía muy poco frecuente y suele ser de afectación unilateral. Puede asociarse a otras malformaciones dentro del contexto de síndromes como el *síndrome de Poland* (ausencia total o parcial del músculo pectoral mayor, anomalías de la mano homolateral, como sindactilia, malformaciones pectorales, cervicales, intratorácicas e incluso braquiales); *síndrome de Aredyld* (lipoatrofia, diabetes *mellitus*, hipotricosis generalizada, displasia ectodérmica, alteraciones renales, anomalías dentales y otras alteraciones) o *displasias ectodérmicas* (con frecuencia se producen alteraciones en la piel, oculares, glándulas sudoríparas y salivares, en las uñas y en los dientes), entre otros. El tratamiento de esta alteración consiste en la reconstrucción mamaria.
- *Atelia*: ausencia de uno o ambos pezones con areola asociada o sin ella. Es una alteración poco frecuente y puede darse sobre una mama normal. Al igual que el resto de las alteraciones congénitas del desarrollo, puede formar parte de distintos síndromes (*síndrome de Poland*, *síndrome de Charge*, *displasia ectodérmica*, *progeria*, etc.). Por motivos estéticos, puede realizarse reconstrucción quirúrgica del pezón.

Alteraciones del tamaño

Por exceso:

- *Hipermastia o hipertrofia mamaria*: crecimiento excesivo de los elementos que componen la glándula mamaria de una o ambas mamas. El grado máximo de esta alteración se conoce como *gigantomastia*. Suele asociarse a ptosis mamaria. Dado el elevado peso de la mama, se producen alteraciones en la columna cervical y en la piel del surco inframamario. El tratamiento se lleva a cabo mediante mamoplastia de reducción de una o ambas mamas, tras estudio hormonal y, preferentemente, cuando exista un índice de masa corporal normal.

- *Ginecomastia*: desarrollo de una o ambas glándulas mamarias normales en el hombre, que puede ser debido, entre otras causas, a ausencia de regresión de la línea mamaria embrionaria. Además de la alteración estética, en ocasiones producen secreción láctea. Su tratamiento es la mastectomía subcutánea respetando el complejo areola-pezón (CAP).
- *Hipertelia o hipertrofia del pezón*: se trata de la presencia de un pezón con tamaño mayor de 10-12 mm en su proyección lateral. Es una alteración poco frecuente y puede asociarse a hipomastia. Al igual que en la politelia, si no ocasiona molestias no es necesaria la exéresis.

Ginecomastia: desarrollo de una o ambas glándulas mamarias normales en el hombre.

Por defecto:

- *Hipomastia o micromastia*: atrofia del tejido mamario, por escaso desarrollo de los elementos mamarios (*hipotrofia*) o escasa multiplicación de estos (*hipoplasia*). Puede ser adquirida por traumatismos, cirugías, quemaduras, radioterapia o infecciones, pero en otros casos es congénita. En ocasiones puede acompañarse de otras malformaciones como en el *síndrome de Turner* (alteraciones musculoesqueléticas, obstrucción linfática, infertilidad y alteraciones gonadales, alteraciones cardiovasculares, renales, oculares, auditivas, entre otras), o el *síndrome de Poland*, entre otros, aún menos frecuentes. El tratamiento de esta alteración es la cirugía reconstructiva de la mama, una vez completado el desarrollo de la mujer.
- *Hipotelia o microtelia*: presencia de pezón de un tamaño menor de 10-12 mm en su proyección lateral. Puede asociarse a hipertrofia mamaria. Por motivos estéticos puede realizarse reconstrucción del pezón.

Alteraciones de la forma

- *Anisomastia o asimetría mamaria*: es la presencia de mamas de diferente tamaño. Fisiológicamente existe asimetría leve de las mamas, que prácticamente pasa desapercibida, al igual que hay una asimetría de todo el organismo. La asimetría patológica generalmente es debida a la presencia de amastia, hipomastia y/o hipertrofia unilateral o bilateral. Tras la valoración, bien por motivos clínicos o en ocasiones estéticos, el tratamiento quirúrgico consiste en la simetrización mamaria por medio de mamoplastias de reducción o aumento.
- *Ptosis mamaria*: mama péndula en la que el pezón en lugar de dirigirse hacia el frente “mira” hacia el suelo. En función de su altura y de su relación con el surco inframamario se distinguen cuatro grados de ptosis mamaria. Esta situación se da en mamas grandes y en paciente menopáusicas en las que la fijación de los tejidos cede con

Fisiológicamente existe asimetría leve de las mamas, que prácticamente pasa desapercibida.

la consecuente caída de la mama. En la exploración física se podrá observar que, al elevar los brazos, la mama y el pezón no ascienden en su proyección lateral. Debido a la profundidad del surco inframamario se pueden ocasionar dermatitis, erosiones, etc. Debe diferenciarse de la *pseudoptosis*, en la que hay un aumento de la mama, pero el pezón continua en su situación normal, proyectado en la cara anterior de la mama, mirando al frente y a la misma altura que el surco inframamario.

- *Pezón plano*: pezón que no presenta proyección lateral en la mama, sino que queda a la altura de esta, generalmente causado por acortamiento de los ductos mamarios o alteraciones en el desarrollo de las fibras musculares. Supone un problema para la lactancia materna.
- *Pezón umbilicado*: grado avanzado del pezón plano donde este se encuentra como hundido en un cráter. Genera problemas de lactancia e infecciones si no se tiene cuidado en la higiene.
- *Pezón hendido o fisurado*: alteración congénita en la que se presenta el pezón seccionado en dos partes por una hendidura transversa. Esta alteración no supone problema para la lactancia y no requiere tratamiento quirúrgico.
- *Pezón huido o excavado*: es un pezón con desarrollo normal, pero deprimido en la mama, generalmente por el uso de sujetadores con excesiva presión sobre la mama. El tratamiento es el cambio de sujetador.

Alteraciones de la pigmentación

Se producen en el complejo areola-pezón. Son alteraciones que, de forma congénita, son muy poco frecuentes y sin repercusión clínica ni estética. La *hiperpigmentación* durante el embarazo y la lactancia es fisiológica.

En las pacientes que presentan *vitiligo* esta región también puede alterarse y se objetiva entonces una *hipopigmentación*.

BIBLIOGRAFÍA

- Banikarin C, de Silva NK. Breast disorders in children and adolescent: an overview [en línea] UpToDate; 2015 [acceso 15 de Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Breslau-Siderius EJ, Toonstra J, Baart JA, Koppeschaar HPF, Maassen JA, Beemer FA. Ectodermal dysplasia, lipoatrophy, diabetes mellitus, and amastia: A second case of the AREDYLD syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1992;44(3):374-7.
- Capote Negrín LG. Epidemiología de las lesiones benignas de la glándula mamaria. En: Hernández Muñoz GA, Gómez Rodríguez A, Paredes Hany RA. *Lesiones benignas de la mama*. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012: p 3-9.
- Del Val Gil JM. Alteraciones congénitas de la mama. En: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. *Cirugía de la mama*. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Arán Ediciones; 2006. p. 135-8.
- Klinger M, Caviggioli F, Banzatti B, Fossati C, Villani F. Ectodermal Dysplasia with Amastia: A Case of One-Step Reconstruction. *Hindawi, Case Reports in Medicine*. 2009 Marzo [acceso 11 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/crim/2009/927354/abs/>
- Osborne MP. Breast anatomy and development. Abnormal breast development. En: *Disease of the breast*. 2.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 1-14.

- Petrilli A, Rodríguez A, Romero L. Examen clínico en la patología Benigna de la mama. En: Hernández Muñoz GA, Gómez Rodríguez A, Paredes Hany RA. Lesiones benignas de la mama. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012. p 80-2.
- Reigosa Yániz AR, Verónica Mora E. Patologías mamarias benignas. En: Hernández Muñoz GA, Gómez Rodríguez A, Paredes Hany RA. Lesiones benignas de la mama. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012. p.167-88.
- Rodríguez-Pino M, Guerrón-Revelo D, Cárdenas-Rodríguez C, Conde-Cueto T. Mama supernumeraria bilateral. Presentación de un caso. Medisur [revista en Internet] 2014;12(2). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2703>
- Sánchez Sevilla M, García Mejido JA, Iglesias Bravo E, Sáinz Bueno JA, Delgado Jiménez C, Garrido Teruel R. Cáncer de mama ectópico axilar. Clin Invest Gin Obst. 2014;41:185-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2013.03.007>
- Sierra Santosa L, González Rodríguez MP. Síndrome de Poland: descripción de dos casos familiares. An Pediatr (Barc). 2008;69(1):49-51.

Ginecomastia

G. Tadeo Ruiz, M. Á. Corral Sánchez, F. Sánchez de Pedro, C. Moreno Sanz

Definición

Prevalencia

Clasificación

Fisiopatología

Etiología

Ginecomastias fisiológicas

Ginecomastias inducidas por fármacos

Ginecomastias patológicas

Ginecomastias idiopáticas

Riesgo asociado a cáncer de mama

Diagnóstico

Tratamiento

Técnica quirúrgica

Complicaciones

DEFINICIÓN

Según el *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas* utilizamos el término “ginecomastia” para referirnos a un volumen excesivo de las mamas en el hombre. Histológicamente se define como una proliferación benigna del tejido glandular de la mama masculina y clínicamente por la presencia de una masa de consistencia elástica que se extiende concéntricamente desde el pezón. Es importante no confundir la verdadera ginecomastia, producida por un desarrollo excesivo del volumen mamario masculino por tejido glandular, de la pseudoginecomastia o lipomastia, en la cual el volumen se produce por acúmulo de tejido adiposo.

Es importante no confundir la verdadera ginecomastia de la pseudoginecomastia o lipomastia, en la cual el volumen se produce por acúmulo de tejido adiposo.

PREVALENCIA

La ginecomastia es la causa más frecuente de patología mamaria en el varón. Dependiendo de los criterios usados para el diagnóstico, la incidencia de ginecomastia varía entre un 30-35 % en la población adulta hasta un 60 % en el recién nacido, el adolescente y el paciente anciano.

Con más frecuencia es bilateral, pero en un 20-25 % de los casos puede afectar a una sola mama.

Los pacientes con índice de masa corporal superior a 25 kg/m² tienen mayor propensión a desarrollar ginecomastia o pseudoginecomastia, con prevalencias superiores al 80 %.

CLASIFICACIÓN

Existen varias clasificaciones que recogen los diferentes tipos de ginecomastia, según su naturaleza, etiología y grado de desarrollo mamario.

En 1934 Webster tipificó la ginecomastia según su histología en glandular, grasoglandular y simple grasa primaria. Pero quizás la más usada sea la clasificación de Simon, que en 1973 categorizó la ginecomastia según su tamaño en tres tipos (Figura 17.1):

- Tipo 1: pequeño aumento mamario visible sin piel redundante.
- Tipo 2: moderado aumento de tamaño mamario:
 - 2A: sin piel redundante.
 - 2B: con piel redundante.
- Tipo 3: severo aumento de volumen mamario con piel redundante.

La técnica quirúrgica empleada para su corrección será diferente según el grado de ginecomastia que presente el paciente.

La técnica quirúrgica empleada para su corrección será diferente según el grado de ginecomastia que presente el paciente.

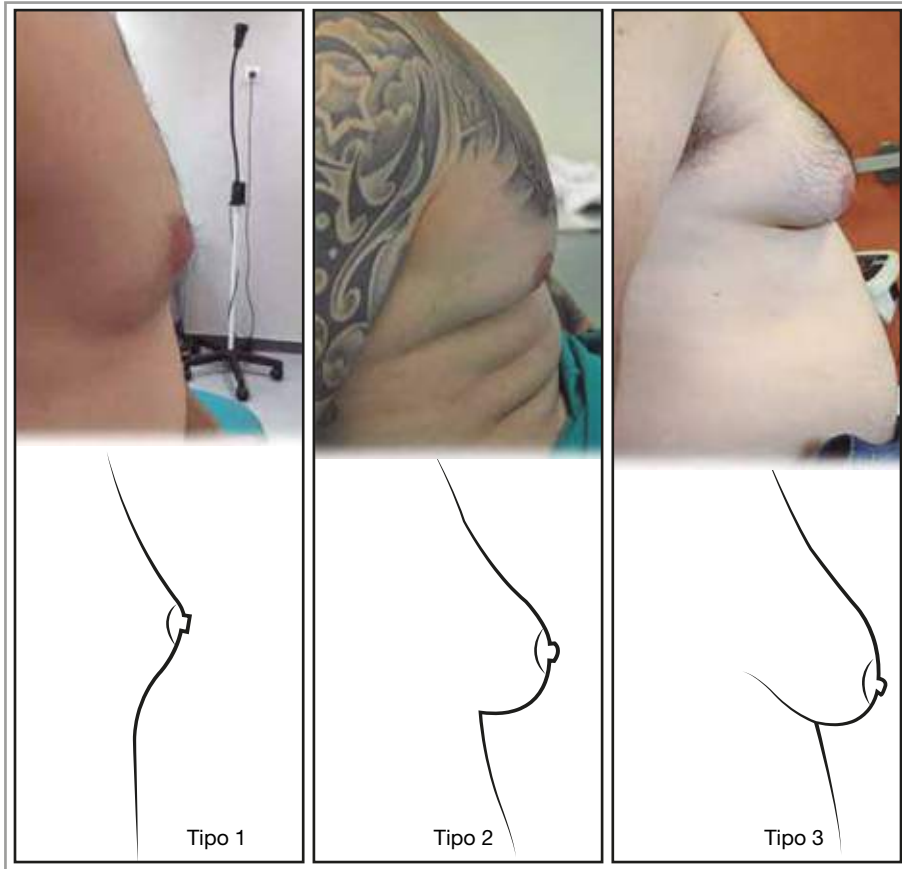


Figura 17.1. Clasificación de Simon de la ginecomastia. Tipo 1: pequeño aumento visible de la mama, sin piel redundante. Tipo 2: aumento moderado del tamaño de la mama sin piel o con piel redundante. Tipo 3: marcado aumento del tamaño mamario con piel redundante (mama péndula).

FISIOPATOLOGÍA

La ginecomastia del varón se desarrolla como resultado de un desequilibrio entre los estrógenos, que estimulan el tejido mamario, y los andrógenos, que antagonizan este efecto.

A pesar de que la principal hormona sexual del varón es la testosterona producida en los testículos y en la mujer son los estrógenos procedentes de los ovarios, estas hormonas se secretan en ambos sexos, de manera que pequeñas cantidades de estrógenos son producidos por los testículos. Además, sus metabolitos presentan cierto grado de efectos cruzados.

Las glándulas adrenales producen también androsterona. Tanto la testosterona como la androsterona pueden transformarse en estrógenos bajo los efectos de la aromatasa, convirtiendo la testosterona en estradiol y la androsterona en estrona.

Por tanto, un aumento de los niveles de estrógenos o una disminución de andrógeno o un aumento de la aromataasa pueden incrementar los estrógenos en la sangre y favorecer el desarrollo mamario en el varón.

ETIOLOGÍA

Los estudios hormonales en pacientes con ginecomastia han demostrado la presencia de un exceso relativo o absoluto de estrógenos, con un déficit de andrógenos o un defecto en el receptor de los andrógenos.

Etiológicamente y con fines didácticos se pueden clasificar las ginecomastias en fisiológicas, inducidas por fármacos, patológicas e idiopáticas (Tabla 17.1).

Ginecomastias fisiológicas

Las ginecomastias fisiológicas se dan en las fases neonatal, puberal y senil de la vida:

- La *ginecomastia neonatal* es un proceso transitorio debido al efecto de los estrógenos maternos. Puede presentarse hasta en el 60 % de los recién nacidos y se resuelve en semanas o meses.
- La *ginecomastia puberal* se desencadena de forma transitoria a partir de los 14 o 15 años. Se produce un aumento del volumen mamario sin otra sintomatología acompañante. De manera transitoria se ha detectado un exceso relativo de estradiol en relación con la testosterona. Su incidencia varía según los autores, pero se aproxima al 65 % hacia los 14 años. Desaparece en la mayor parte de los casos tras 12, 14 meses de evolución y solo un 8 % de los casos persiste al cabo de los 3 años.
- En la *ginecomastia senil* se presenta un aumento de la aromatización periférica de la testosterona a estrógenos por la aromataasa del tejido graso debido al aumento de peso normal con la edad, junto con una disminución de la secreción de testosterona y un aumento de los estrógenos circulantes. Parece que la presencia de aromataasa es mayor en el tejido celular subcutáneo de la mama, lo que explicaría el aumento selectivo de tejido subcutáneo junto con tejido glandular mamario. Algunos autores han observado una prevalencia del 57 % en los hombres mayores de 45 años.

Ginecomastias inducidas por fármacos

Las ginecomastias también pueden deberse a determinados fármacos que actúan a distintos niveles del metabolismo de los estrógenos y testosterona, bien por efecto estrogénico directo, estimulación de su producción, inhibición de la síntesis de testosterona o reduciendo la sensibilidad de los andrógenos (Tabla 17.1).

TABLA 17.1
CAUSAS DE GINECOMASTIA

<i>Fisiológica</i>	
Neonatal	
Puberal	
Senil	
<i>Inducida por drogas</i>	
Antiandrógenos	Espiro lactona, flutamida, finasteride, bicalutamida
Antibióticos	Isoniacida, ketoconazol, metronidazol
Agentes antihipertensivos	Amlodipino, dilciacen, nifedipina, verapamilo, captopril, enalapril
Agentes gastrointestinales	Cimetidina, ranitidina, omeprazol
Hormonas	Anabolizantes, estrógenos, HCG, hormona del crecimiento, agonistas GnRH
Drogas ilegales, alcohol	Marihuana, metadona
Drogas psiquiátricas	Agentes psicotrópicos, antidepresivos tricíclicos
Otros	Antiretrovirales, metotrexate, estatina
<i>Patológicas</i>	
<i>Disminución en la producción de andrógenos</i>	
– Hipogonadismo primario (testicular)	
– Hipogonadismo secundario (central)	
<i>Disminución de los efectos de los andrógenos</i>	
– Síndrome de insensibilidad a los andrógenos	
– Deficiencia en la 5 α -reductasa	
– Deficiencia de la 17 β hidroxisteroide-dehidrogenasa	
<i>Incremento en la producción de estrógenos</i>	
– Tumor adrenal	
– Tumor testicular	
– Tumor secretor de HCG	
– Síndrome familiar de exceso de aromataasa	
<i>Enfermedades crónicas</i>	
– Hepática	
– Tirotoxicosis	
– Obesidad	
– Enfermedad renal	
– Malnutrición	
<i>Idiopáticas</i>	
GnRH: hormona relacionada con gonadotropina; HCG: gonadotropina coriónica humana.	

Aproximadamente en un 25 % de las ocasiones no se encuentra la causa de la ginecomastia.

Ginecomastias patológicas

Las ginecomastias patológicas son debidas a una alteración metabólica producida por enfermedades renales crónicas, cirrosis, desnutrición, hipogonadismo o tumores productores de estrógenos.

Ginecomastias idiopáticas

Aproximadamente en un 25 % de las ocasiones no se encuentra la causa de la ginecomastia (Figura 17.2).

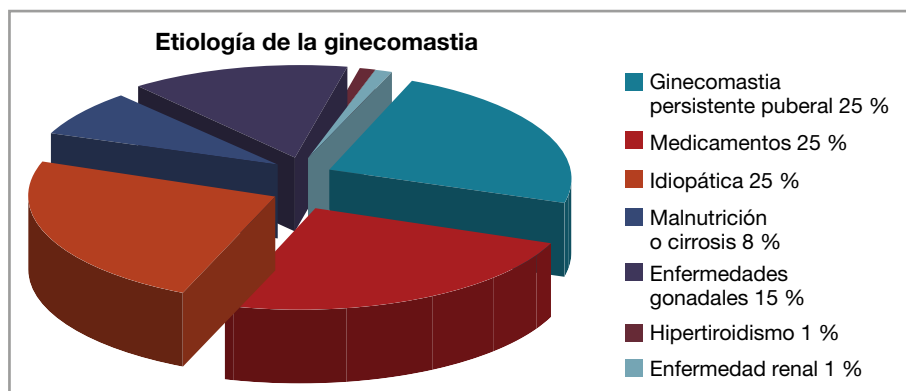


Figura 17.2. Causas más frecuentes de ginecomastia.

RIESGO ASOCIADO A CÁNCER DE MAMA

No se ha detectado mayor riesgo de cáncer de mama en hombres con ginecomastia respecto a la población que no la presenta, salvo los pacientes con síndrome de Klinefelter.

El riesgo de cáncer de mama en la población masculina es muy bajo comparado con el de la mujer. Solo un 1 % de todos los cánceres de mama se dan en el hombre. No se ha detectado mayor riesgo de cáncer de mama en hombres con ginecomastia respecto a la población que no la presenta, salvo los pacientes con síndrome de Klinefelter. Como en este grupo el riesgo es 60 veces superior a la población normal, se recomiendan técnicas de escisión quirúrgica completa para el tratamiento de la ginecomastia, ya que permiten el estudio completo de la glándula.

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de las ocasiones, la evaluación clínica completa es suficiente para establecer un diagnóstico etiológico de la ginecomastia, establecer los estudios complementarios necesarios y proponer el tratamiento adecuado.

La historia debe reflejar la edad del paciente, el tiempo de evolución, síntomas asociados, ingesta de medicamentos o drogas, así como las repercusiones psicológicas. Es necesario descartar hepatopatías, hipotiroidismo o hipertiroidismo, enfermedades de las glándulas suprarrenales, alcoholismo o insuficiencia renal crónica. Debe realizarse un interrogatorio cuidadoso sobre el uso de medicamentos asociados con ginecomastia como antihipertensivos, antibióticos, psicotrópicos u hormonas.

Debe realizarse un examen físico completo, evaluándose el fenotipo, los caracteres sexuales secundarios, y no olvidar nunca la palpación testicular para determinar su tamaño y localización, así como la presencia de nódulos, o tumores.

En cuanto a la exploración mamaria, se debe determinar si el aumento de volumen es predominantemente graso (pseudoginecomastia), si la consistencia de la palpación es blanda o por proliferación glandular y si la consistencia es firme.

La mayoría de los autores consideran glándula masculina patológica cuando se puede palpar un botón mamario retroareolar mayor de 2 cm. Si la consistencia de la proliferación es pétreo, existe retracción de la piel, crecimiento excéntrico al pezón o secreción, se debe realizar el diagnóstico diferencial con carcinoma. Debe establecerse también el grado de ptosis mamaria y la existencia o no de piel redundante (Figura 17.3).

Casi todos los autores consideran glándula masculina patológica cuando se puede palpar un botón mamario retroareolar mayor de 2 cm.

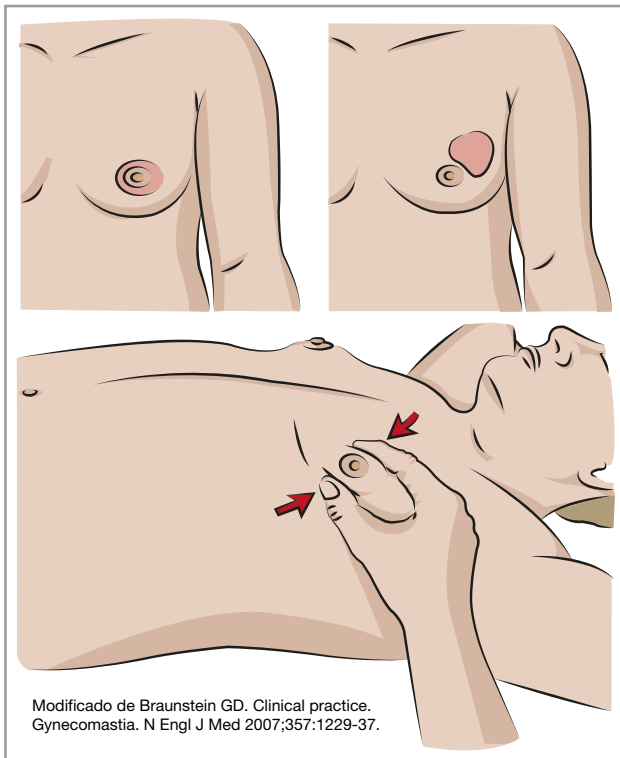


Figura 17.3. Diferencias a la exploración entre ginecomastia, pseudoginecomastia y otros desórdenes mamarios. El explorador presiona la areola entre sus dedos. En la ginecomastia se palpa una masa de consistencia gomosa concéntrica a la areola que se diferencia del tejido graso redundante. En la pseudoginecomastia no se evidencian diferencias entre los tejidos de alrededor. En el cáncer la consistencia es pétreo y no suele ser concéntrica a la areola.

No existen exámenes complementarios rutinarios, por lo que deben establecerse según los hallazgos clínicos.

La presencia de un desarrollo moderado y bilateral de las glándulas mamarias es normal durante la pubertad y no requiere estudio. Si el examen físico revela signos de feminización, alteración del tamaño o la morfología testicular, alteración pilosa y fenotipo eunucoide debe descartarse la presencia de tumor feminizante mediante un estudio hormonal, ecografía testicular o cariotipo si se sospecha síndrome de Klinefelter.

La ecografía y, cuando sea posible su realización, la mamografía deben formar parte del estudio inicial del paciente con ginecomastia permitiendo el diagnóstico diferencial con la lipomastia, para descartar la presencia de nódulos o lesiones mamarias patológicas y para establecer el tratamiento quirúrgico correcto.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ginecomastia fisiológica está pocas veces indicado. En la ginecomastia puberal, el 90 % de los casos cederá espontáneamente. Si persiste más de 18-24 meses es poco probable que ceda con tratamiento médico. Basándose en las alteraciones endocrinas que se producen en la ginecomastia, se ha establecido el tratamiento médico con testosterona o antiestrógenos. Sin embargo, dichos tratamientos han tenido escaso éxito.

El tratamiento con tamoxifeno puede ser más eficaz en aquellos casos de ginecomastia de menos de 6 meses de evolución en la que predomina el tejido ductal, con un estroma muy celular. En la ginecomastia de más de 1 año de evolución predomina la fibrosis y la hialinización con mínima proliferación celular de los ductos. Por ese motivo, las ginecomastias de larga evolución no regresan con el tratamiento médico y es en estos casos en los que el tratamiento quirúrgico aporta beneficios.

El tratamiento quirúrgico está indicado en aquellos pacientes con problemas psicológicos importantes que deterioran su calidad de vida, o en aquellos con crecimiento continuo de tejido mamario o dolor.

Técnica quirúrgica

El tratamiento quirúrgico está indicado en aquellos pacientes con problemas psicológicos importantes que deterioran su calidad de vida, o en aquellos con crecimiento continuo de tejido mamario o dolor.

La técnica quirúrgica depende del grado de ginecomastia y de la proporción y distribución de los diferentes componentes (piel, tejido subcutáneo y glándula).

Básicamente se pueden dividir las técnicas en tres tipos:

- *Exéresis quirúrgica simple:* indicada para aquellos casos de ginecomastia de grado I de Simon, hipertrofia glandular retroareolar con poco o nulo tejido subcutáneo.
- *Exéresis glandular y liposucción:* en aquellos casos con hipertrofia glandular retroareolar más crecimiento moderado de tejido graso, sin necesidad de actuar sobre la piel redundante (tipo 2 de Simon).

- *Exéresis quirúrgica y resección cutánea*: indicada en aquellos casos de exceso cutáneo en los que puede ser necesario corregir la posición del complejo areola pezón (tipo 3 de Simon).

Exéresis quirúrgica simple

El procedimiento se puede realizar tanto con anestesia local como general y se suele realizar en régimen ambulatorio, dependiendo del tipo de paciente y del tamaño de la lesión, y siguiendo los criterios de inclusión en cirugía ambulatoria que tenga cada centro.

Aunque se han descrito múltiples incisiones para su abordaje quirúrgico, nosotros preferimos el acceso mediante la realización de una incisión periareolar en la mitad inferior, lo que nos da una perfecta exposición de los tejidos para su extirpación. Se realiza una disección del complejo areola-pezón dejando un grosor de tejido glandular de unos 8 mm, evitando así el hundimiento del pezón y resultados estéticos indeseados. Posteriormente, se libera la piel periareolar con un plano de disección que permita asegurar la irrigación de la piel evitando su necrosis, así como irregularidades por sobrecorrección o adherencias cutáneas en el postoperatorio. Posteriormente, se procede a la disección del plano profundo sobre la fascia del pectoral mayor, prestando especial atención a realizar la exéresis de forma biselada en la zona periférica para obtener un contorno torácico homogéneo, sin irregularidades visibles o palpables. La hemostasia debe ser cuidadosa y, dependiendo del tamaño del tejido resecado, se deja un drenaje aspirativo. El cierre se realiza con sutura subcutánea y periareolar intradérmica (Figura 17.4).



Figura 17.4. Diferentes incisiones cutáneas para la exéresis de la ginecomastia. La más utilizada es la incisión de Webster o incisión semicircular infraareolar (A), si se precisa más campo quirúrgico se puede ampliar dicha incisión lateralmente (B). Para pequeñas ginecomastias algunos autores esconden la cicatriz en la base del pezón (C).

Exéresis quirúrgica glandular y liposucción

Debe realizarse un marcaje preoperatorio cuidadoso delimitando las zonas de extirpación glandular para exéresis y las zonas más periféricas grasas para liposucción.

Tras realizar la extirpación quirúrgica, como se ha descrito previamente, se procede a la infiltración del tejido periférico graso marcado previamente con una

solución de 1 l de suero fisiológico, mezclado con 1 ml de adrenalina para reducir el sangrado. Si además el procedimiento es con anestesia local, se pueden añadir 30 ml de lidocaína al 2 % con 10 ml de bicarbonato sódico 1M para disminuir las molestias de escozor que provoca el anestésico. Con ello se consigue una tumescencia del tejido infiltrado. Es importante conseguir la uniformidad en la tumescencia infiltrando en varias capas.

A continuación, y a través de la incisión quirúrgica, se procede a realizar la aspiración de la grasa. El procedimiento se puede iniciar con cánulas de 4-4,7 mm de diámetro para las zonas más profundas. Se realizan así múltiples pases en abanico a través de la incisión cutánea, mientras la mano contralateral protege la piel. Posteriormente, se continúa con un repaso más superficial con cánulas de 3 mm de grosor para lograr una mejor homogeneidad en el contorno cutáneo.

La técnica de cierre es similar a cuando se realiza exéresis simple.

Exéresis quirúrgica y resección cutánea

En los casos de grandes ginecomastias con mamas muy ptósicas puede ser necesaria la exéresis de la piel redundante con recolocación del complejo areola pezón.

Una técnica muy utilizada por los excelentes resultados estéticos es la incisión circunareolar. En estos casos, una vez realizada la exéresis de la glándula, se realiza un diseño de exéresis cutánea marcando una incisión periareolar completa y otra incisión circular concéntrica cuyo diámetro variará según el exceso cutáneo que necesitemos resecar. Si es necesario elevar el complejo areola-pezón, en lugar de un círculo se puede realizar un óvalo para ascender la areola. Posteriormente, se realiza la exéresis glandular como se ha indicado previamente, respetando el pedículo superior para la irrigación del pezón (Figura 17.5).

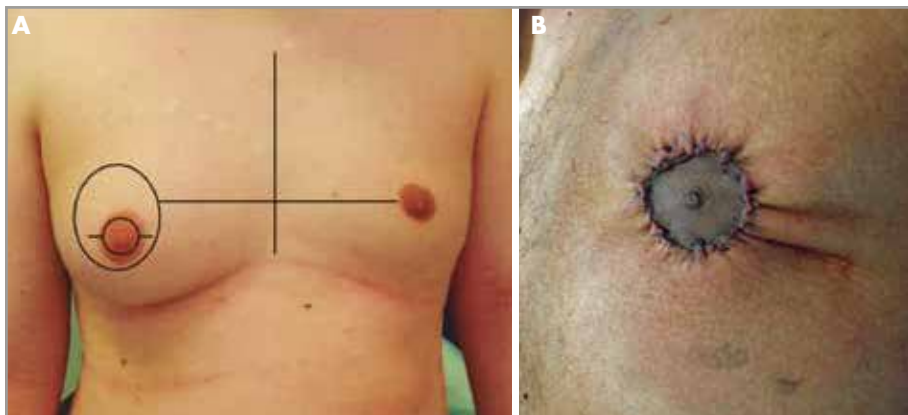


Figura 17.5. *Detalle del marcaje del patrón circunareolar para exéresis de piel y simetrización del pezón en paciente con ginecomastia juvenil unilateral con creación de un óvalo de desepitelización (A). Detalle de la sutura cutánea una vez finalizado el procedimiento (B).*

En caso de excesos cutáneos y mamas muy ptósicas, pueden ser necesarios patrones de reducción mamaria semejantes a los realizados en la mama femenina.

Mientras que la exéresis cutánea simple de la ginecomastia es una técnica que todo cirujano general debe conocer y dominar, estas técnicas de reducción mamaria se derivaban a unidades de cirugía plástica. El dominio de las técnicas oncoplásticas en las unidades de patología mamaria de los servicios quirúrgicos permite que puedan ser realizadas por cirujanos generales.

La exéresis cutánea simple de la ginecomastia es una técnica que todo cirujano general debe conocer y dominar.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes son el seroma y el hematoma, que se deben evitar con una hemostasia cuidadosa y la colocación de drenajes aspirativos cerrados en caso de grandes ginecomastias.

En ocasiones, el resultado estético puede ser insatisfactorio por una exéresis excesiva y se producen depresiones del contorno mamario o, por el contrario, en caso de resecciones incompletas se pueden observar irregularidades en el contorno mamario por la presencia de glándula residual.

Cuando existan depresiones o deformidades del contorno, hundimiento cutáneo o retracciones de la piel, pueden resultar útiles para su corrección técnicas de *lipofilling* y relleno con grasa autóloga.

BIBLIOGRAFÍA

- Acea Nebriil B. Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico de la ginecomastia. En: Acea Nebriil B. Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Barcelona: Elsevier Masson; 2009.
- Bercovici JP, Tater D, Khoury S, Charles JF, Floch J, Leroy JP. Leydig cell tumor with ginecomastia: hormonal effects of an estrogen-producing tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:1291-6.
- Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 2007;357:1229-37.
- Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100(6):814-8.
- Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(5):779-95.
- 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.
- Enzo Devoto C, Marcia Madariaga A, Aravena L, Ximena Lioi C. Etiología de la Ginecomastia. Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev Med Chile.* 2007;135:189-97.
- Fruhstorfer BH, Malata CM. A systematic approach to the surgical treatment of gynaecomastia. *British Journal of Plastic Surgery.* 2003;56:237-46.
- Gioffrè Florio MA, Alfio PAR, Famà F, et al. Evaluation of complications and long-term results after surgery for gynaecomastia. *Chir Ital.* 2004;56:113-6.

- Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, Mansel RE. The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia. *Breast*. 2006;15:276-80.
- Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:1010-5.
- Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast*. 2004;13:61-5.
- Lanitis S, Starren E, Read J, Heymann T, Tekkis P, Hadjiminas DJ, et al. Surgical management of Gynecomastia: Outcomes from our experience. *The Breast*. 2008;17:596-603.
- Lapid O, Jolink F, Meijer SL. Pathological findings in gynecomastia: analysis of 5113 breasts. *Ann Plast Surg*. 2015;74(2):163-6.
- Morcos RN, Kizy T. Gynecomastia: when is treatment indicated? *J Fam Pract*. 2012;61(12):719-25.
- Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med*. 1984;77:633-8.
- Oroz J, Pelay MJ, Roldán P. Ginecomastia: Tratamiento quirúrgico. *An Sist Navar*. 2005;28(Supl. 2):109-16.
- Petty PM, Solomon M, Buchel EW, Tran NV. Gynecomastia: Evolving Paradigm of Management and Comparison of Techniques. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2010;125:1301-8.
- Rahmani S, Turton P, Shaaban A, Dall B. Overview of Ginecomastia in the Modern Era and Leeds Gynecomastia Investigation Algorithm. *The Breast Journal*. 2011;17:246-55.
- Saad MN, Kay S. The circumareolar incision: a useful incision for gynaecomastia. *Ann R Coll Surg Engl*. 1984;66(2):121-2.
- Sarkar A, Bain J, Bhattacharya D, Sawarappa R, Munian K, Gouranga J, et al. Role of Combined Circumareolar Skin Excision and Liposuction in Management of High grade Gynecomastia. *Cutan Aesthet Surg*. 2014;7(2):112-6.
- Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Classification and surgical correction of ginecomastia. *Plast Reconstr Surg*. 1973;51:48-52.
- Tseng A Jr, Horning SJ, Freiha FS, Resser KJ, Hannigan JF Jr, Torti FM. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. *Cancer*. 1985;56(10):2534-8.
- Webster JP. Mastectomy for ginecomastia through a semi-circular intra-areolar incision. *Ann Surg*. 1946;124:557-60.
- Williams MJ. Gynecomastia. Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. *Am J Med*. 1963;34:103-12.

Tumores benignos del pezón y del sistema ductal

P. Cansado Martínez, L. Zubiaga Toro, R. Calpena Rico

Introducción

Papiloma intraductal

Formas de presentación

Diagnóstico

Anatomía patológica

Tratamiento

Adenoma del pezón

Adenoma siringomatoso

Hiperqueratosis nevoide

Otros tumores benignos del pezón

Neurofibroma

Verruga

Leiomioma

Pseudolinfoma del pezón

Hemangioma

Fibroma

INTRODUCCIÓN

La mama está formada por piel, tejido celular subcutáneo y tejido propiamente mamario que contiene elementos epiteliales y estroma. El estroma, que constituye la mayor parte del volumen mamario, está compuesto por tejido adiposo y tejido conectivo fibroso. Los elementos epiteliales son los conductos ramificados que conectan el pezón con los lóbulos, que son las unidades funcionales de la mama.

Los motivos de consulta en relación con patología del pezón se dividen en dos grandes grupos: las alteraciones morfológicas del pezón y la secreción no relacionada con la lactancia. Es conocida por la población general la relación existente entre los cambios en el pezón y la posibilidad de que pueda existir una neoplasia y por este motivo estos síntomas generan una notable ansiedad a la paciente. El estudio de la patología mamaria se centra habitualmente en su problema más importante: el cáncer de mama; sin embargo, la patología benigna del pezón es frecuente, lo que hace que sea necesario conocerla para realizar un correcto diagnóstico diferencial.

Las lesiones tumorales benignas del pezón pueden plantear en ocasiones grandes dificultades para distinguirlas clínicamente de las malignas. Asimismo, las imágenes radiológicas o el examen histológico pueden generar también dudas diagnósticas. En líneas generales, es fundamental una correcta anamnesis y una exploración física meticulosa; existen una serie de datos que pueden ser útiles para la orientación del caso:

- La edad de la paciente es un factor importante que se debe tener en cuenta, ya que, normalmente, las lesiones benignas aparecen en mujeres más jóvenes.
- Una historia de larga evolución sugiere que la lesión es benigna.
- Las lesiones bilaterales suelen ser benignas.
- Cuando existe retracción del complejo areola-pezón de origen benigno tiende a ser central y más simétrica que en los casos malignos.
- La secreción por el pezón se denomina telorrea. Cuando la secreción es hemática se conoce como telorragia. En principio, la secreción más sospechosa es la mono-orificial hemática o serohemática, así como la acuosa. Las secreciones que orientan hacia benignidad son las bilaterales, pluriorificiales y de color blanquecino o verdoso. El planteamiento diagnóstico de la telorrea y telorragia no es objeto de este capítulo, puesto que existe uno específico para este síntoma en la presente guía.
- Otros síntomas como el prurito, erosión o liquenificación pueden aparecer tanto en lesiones benignas como en malignas y no resultan tan útiles para orientar el caso.

PAPILOMA INTRADUCTAL

Las lesiones papilares constituyen un conjunto de lesiones proliferativas que se desarrollan en el sistema ductal de la mama. Son más frecuentes en la parte central de la mama, pero pueden ocurrir periféricamente en cualquier cuadrante de la

mama. El papiloma intraquístico es la denominación que se le da al papiloma que se encuentra dentro de un conducto quísticamente dilatado. Los papilomas complejos grandes que tienen un componente quístico se suelen denominar cistadenomas papilares, mientras que los completamente sólidos han sido clasificados como adenoma ductal y adenomioepitelioma.

Aunque la mayoría de las lesiones papilares son benignas, estas pacientes tienen 1,5-2 veces más de probabilidad de desarrollar un cáncer de mama que el resto de la población femenina. Hay evidencia de que la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma ductal *in situ* se asocian con determinadas lesiones papilares, particularmente con la papilomatosis difusa.

Aunque la mayoría de las lesiones papilares son benignas, estas pacientes tienen 1,5-2 veces más de probabilidad de desarrollar un cáncer de mama que el resto de la población femenina.

Formas de presentación

Es una lesión de frecuente diagnóstico que puede tener distintas formas de presentación: secreción patológica por el pezón, lesión palpable o hallazgo radiológico. A menudo forman tumoraciones palpables que pueden alcanzar tamaños considerables, mientras que en otras ocasiones son microscópicos.

Normalmente se clasifican según su localización anatómica:

- *Papilomas solitarios*, de localización central o subareolar, que normalmente son únicos, pueden ser palpables y suelen presentarse con secreción serosa o sanguinolenta por el pezón. La telorrea o telorragia constituye la tercera causa de consulta, tras la mastalgia y los nódulos, y los papilomas son responsables del 80-95 % de los casos. Los papilomas infartados pueden originar una secreción hemorrágica.
- *Papilomatosis difusa*, de localización periférica, que son generalmente más pequeños pero que pueden ser múltiples, bilaterales y recurrentes. Esta denominación se aplica cuando existe un mínimo de cinco papilomas en un segmento mamario. Pueden ser un hallazgo radiológico como nódulo o microcalcificaciones, o bien pueden presentarse como una tumoración palpable. En ocasiones pueden provocar telorragia.

Diagnóstico

El diagnóstico por imagen de las lesiones papilomatosas es un desafío para el radiólogo, puesto que la *mamografía* no tiene la suficiente sensibilidad para detectar estas lesiones por su reducido tamaño. Las lesiones más grandes no tienen ninguna característica específica propia de los papilomas.

El uso cada vez más frecuente de la *ecografía* ha incrementado la detección de papilomas, ya que permite objetivar la dilatación del conducto así como anomalías intraductales. Normalmente los papilomas se describen como una tumoración intraductal hipoecóica bien definida, una masa intraquística o un

patrón sólido que rellena por completo el conducto. La ecografía no es capaz de distinguir lesiones papilares benignas de aquellas con atipias o malignas, puesto que no hay criterios ecográficos específicos. Existen estudios que plantean la utilidad de la ecografía con contraste en la distinción entre lesiones benignas y lesiones malignas o con atipias, con resultados prometedores. El diagnóstico diferencial radiológico incluye los cambios fibroquísticos, fibroadenomas y tumores *phyllodes*.

Otra prueba que puede realizarse en el caso de que la paciente presente telorrea es la *galactografía*. Esta es una prueba que se ha considerado durante mucho tiempo la prueba principal para el estudio de telorragias. Una de sus utilidades es que permite localizar la lesión para facilitar su resección. Permite visualizar ectasia ductal, defectos de replección o irregularidades de la pared del ducto, pero no siempre permite establecer la causa de la telorrea ni si se trata de una lesión benigna o maligna. Por otra parte, un estudio negativo no excluye un carcinoma subyacente. Otra de sus desventajas es que solo se puede canular el conducto problema si hay secreción en el momento de la prueba.

La *resonancia magnética* tiene una sensibilidad del 97 % a la hora de detectar lesiones intraductales. Los papilomas aparecen como una lesión realzada por el contraste dentro de un conducto dilatado. Esta prueba no permite distinguir entre lesiones benignas y lesiones malignas, por lo que no desaparece la necesidad de biopsiar la lesión.

La biopsia con aguja gruesa puede complementarse con un examen citológico en el caso de que exista secreción por el pezón, aunque este no siempre es diagnóstico.

Anatomía patológica

Los papilomas forman parte de los cambios fibroquísticos de la mama y representan un 5 % de todas las lesiones proliferativas. Usualmente forman un nódulo mural aislado que protuye dentro de la luz del conducto, pero ocasionalmente se presentan como nódulos múltiples, separados o agrupados. Algunos papilomas crecen en forma de masas blandas friables que obliteran el espacio.

Histológicamente consisten en lesiones polipoideas compuestas por un estroma fibrovascular, una capa de mioepitelio y una segunda capa de epitelio columnar o cuboideo. Los papilomas se acompañan a menudo de otras lesiones como metaplasia apocrina, adenosis, hiperplasia epitelial o esclerosis periductal, dando lugar a lesiones complejas. Pueden asociarse a hiperplasia con atipias y entonces pasan a llamarse papilomas atípicos, que pueden ser difíciles de distinguir de los carcinomas intraductales. Otra causa de confusión son las anomalías citológicas o las áreas de metaplasia escamosa que aparecen en papilomas infartados. La distinción entre papilomas benignos y papilomas malignos o con atipias con una biopsia con aguja gruesa es difícil por la limitada cantidad de material, la fragmentación de las lesiones y la heterogeneidad intralesional de los papilomas. Por todas estas razones, se suele recomendar la escisión de todas las lesiones papilares manifestadas en biopsias con aguja gruesa.

Tratamiento

La decisión de extirpar una lesión que es benigna según la biopsia con aguja gruesa se basa tanto en la probabilidad de hallar enfermedad maligna coexistente oculta como en el potencial premaligno de estas lesiones. Los papilomas con atipias deberían tratarse mediante escisión, ya que aparecerá un carcinoma en la pieza quirúrgica en el 20-60 % de los casos. También se recomienda si existe discordancia entre la imagen y el resultado de la biopsia. La existencia de telorrea se considera un criterio clásico de indicación quirúrgica, si bien no se ha demostrado que exista mayor riesgo de lesión neoplásica asociada cuando esto ocurre. En este caso, parte de la indicación quirúrgica es el control de los síntomas. Se emplea el término “micropapiloma” para describir lesiones muy pequeñas, de alrededor de 2 mm, sin lesión masa asociada, que suele hallarse en las biopsias con aguja gruesa (BAG) y que normalmente no se considera necesario ampliar la biopsia.

El tratamiento de las lesiones diagnosticadas como papilomas benignos por BAG es controvertido. Históricamente el porcentaje de carcinoma *in situ* o infiltrante diagnosticado tras la escisión de un papiloma sin atipias oscila entre el 2 y el 12 %, según las series, por lo que, para evitar que pueda dejarse sin tratamiento, se suele recomendar la escisión de todos los papilomas intraductales. En estudios de seguimiento a largo plazo el riesgo relativo de neoplasia en estas pacientes es el mismo de la hiperplasia ductal usual. Aunque hay estudios que apoyan la escisión de todos los papilomas intraductales, hay otros que están cuestionando esta indicación. Uno de los problemas de todos estos estudios es que las lesiones papilares incluidas no son homogéneas y ello contribuye a la disparidad de resultados, con diagnóstico postoperatorio de neoplasia entre el 0 y el 38 %. Actualmente diversos estudios apoyan que, en casos seleccionados –pacientes asintomáticas, lesiones no palpables– podría evitarse la escisión si no hay atipias en la BAG y existe concordancia con la imagen radiológica, puesto que se ha comprobado que en estos casos el porcentaje de falsos negativos es prácticamente nulo.

Una vez que se ha extirpado el papiloma solitario no es necesario realizar ningún tratamiento adicional a no ser que existan atipias, en cuyo caso está en discusión la necesidad de realizar quimioprevención hormonal. El riesgo de cáncer de mama en una mujer con papilomatosis difusa no está bien definido, pero puede ser mayor que en el caso de papiloma solitario. En un estudio retrospectivo se estableció que la presencia de múltiples papilomas sin atipia se asociaba a un riesgo relativo (RR) de 3,01, que ascendía a 7 de existir atipias. Ello también plantea la posibilidad de asociar hormonoterapia profiláctica en estas mujeres.

Los papilomas con atipias deberían tratarse mediante escisión, ya que aparecerá un carcinoma en la pieza quirúrgica en el 20-60 % de los casos.

Aunque hay estudios que apoyan la escisión de todos los papilomas intraductales, hay otros que están cuestionando esta indicación.

ADENOMA DEL PEZÓN

La importancia de reconocer esta enfermedad benigna es evitar la confusión clínica o histológica con la enfermedad de Paget.

También llamado papilomatosis florida, papilomatosis subareolar, adenomatosis erosiva, adenoma intraductal benigno, adenoma papilar o adenomatosis papilar superficial. Su frecuencia es del 1-2 %. La importancia de reconocer esta enfermedad benigna es evitar la confusión clínica o histológica con la enfermedad de Paget.

La lesión es casi siempre unilateral pero se han descrito casos bilaterales y en mamas supernumerarias, así como casos aislados en hombres y niños. Afecta a mujeres en la tercera o cuarta década de la vida, aunque puede diagnosticarse en mujeres de todas las edades.

Se presenta como una lesión tumoral en el pezón, más o menos firme, habitualmente de menos de 1 cm, que puede acompañarse de secreción serosa, serosanguinolenta o incluso hemorrágica. También es posible que presente sangrado y erosión del tumor, especialmente si es exofítico. El crecimiento del tumor es lento, lo que hace que puedan referir síntomas de varios años de evolución. La paciente también puede referir dolor o prurito, por lo general leves. La superficie del pezón puede estar granulada, ulcerada, enrojecida, verrugosa o costrosa (Figura 18.1). Cuando el adenoma es pequeño puede palparse como un engrosamiento del pezón pero sin lesión concreta.



Figura 18.1. Adenoma de pezón: tumoración exofítica que desplaza el resto del pezón y con alteraciones en su superficie.

Es un tumor caracterizado por hiperplasia epitelial florida que nace de los galactóforos. Histológicamente se caracteriza por un crecimiento papilar y/o adenomatoso que se conecta con la superficie epidérmica y está recubierto por un epitelio de tipo secretor o apocrino. En algunas ocasiones muestra proliferación del estroma y quistes de queratina hacia la superficie. Se relaciona con la mastopatía fibroquística. Su asociación con el cáncer de mama es dudosa.

Puede adoptar distintos patrones histológicos que presentan correlato clínico, si bien ninguno tiene valor pronóstico:

- *Patrón de papilomatosis esclerosante.* Generalmente se presenta como una masa con secreción serosa. Con frecuencia tiene áreas focales de necrosis en

los ductos hiperplásicos y mitosis, características que pueden llevar a confusión con un carcinoma.

- *Patrón de papilomatosis*. Se presenta como erosión cutánea y secreción hemorrágica en una zona indurada del pezón. Puede ser similar clínicamente a la enfermedad de Paget.
- *Patrón de adenosis*. Se suele presentar con secreción hemorrágica o serosa. Histológicamente puede confundirse con un carcinoma.
- *Patrón mixto*. Constituye una combinación de los patrones anteriores.

La presencia de una capa de células mioepiteliales se considera el hallazgo histológico fundamental para distinguir un adenoma de un carcinoma, por lo que deben usarse marcadores mioepiteliales. El diagnóstico de adenoma puede ser sugerido por los hallazgos citológicos de una muestra por raspado de la superficie del pezón. También es posible diagnosticarlo preoperatoriamente por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o por biopsia con aguja gruesa, aunque es necesaria la escisión completa de la lesión para hacer un estudio histológico adecuado.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la enfermedad de Paget, carcinoma ductal *in situ* de bajo grado, carcinoma tubular, adenoma siringomatoso infiltrante y papiloma subareolar solitario.

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica convencional, que usualmente requiere la extirpación del pezón. También puede realizarse cirugía micrográfica de Mohs si se desea ser más conservador, ya que permite la extirpación completa de la lesión respetando al máximo el tejido sano. El inconveniente de esta técnica radica en la duración de la cirugía, al tener que valorar el estado de todos los márgenes mediante biopsias intraoperatorias.

Asimismo, se han comunicado casos de buen resultado con crioterapia. Es importante la resección completa de la lesión, ya que suele recidivar en caso contrario, si bien se han descrito casos de pacientes que han permanecido asintomáticas después de una resección incompleta.

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica convencional, que usualmente requiere la extirpación del pezón.

ADENOMA SIRINGOMATOSO

Fue descrito por Rosen en 1983, quien lo denominó así por su parecido a los siringomas cutáneos. Es un tumor benigno pero localmente infiltrante, muy poco frecuente y que es difícil distinguir radiológica e histológicamente de una neoplasia de mama, lo que puede conducir a tratamientos quirúrgicos radicales innecesarios.

La edad media de presentación es 40 años, aunque puede diagnosticarse a cualquier edad. Es muy raro en hombres, y de hecho solo se ha descrito un caso.

Se presenta como un nódulo firme en el pezón o subareolar, normalmente unilateral que, a veces, alcanza los 3 cm de diámetro. Puede ser doloroso, causar telorrea, prurito o provocar la retracción del pezón. La ulceración o la erosión no son propias de los adenomas siringomatosos. Se trata de un tumor

Es un tumor benigno pero localmente infiltrante, muy poco frecuente y que es difícil distinguir radiológica e histológicamente de una neoplasia de mama.

que infiltra localmente, pero no tiene tendencia a metastatizar. No hay evidencia de asociación con el cáncer de mama.

La ecografía muestra una masa mal definida y heterogénea. Los hallazgos mamográficos pueden sugerir malignidad al presentarse como lesiones subareolares, densas, estrelladas. Los bordes pueden ser irregulares y en ocasiones hay calcificaciones. Es difícil diagnosticarlo con BAG o PAAF, así como en cortes por congelación, y puede ser confundido con un carcinoma, especialmente con un carcinoma tubular. En su diagnóstico diferencial también puede ser difícil de distinguir de un adenoma, enfermedad de Paget, carcinoma tubular o carcinoma adenoescamoso de bajo grado. La inmunohistoquímica es clave para realizar el diagnóstico diferencial con neoplasias malignas.

Desde un punto de vista histológico, se trata de un tumor mal definido cuyo origen real permanece desconocido, aunque siempre se le ha relacionado con los conductos de las glándulas sudoríparas del pezón y la areola. Es decir, se trata de un tumor que se desarrolla a partir de la piel con afectación parenquimatosa secundaria por infiltración del estroma así como de la región perineural. Los criterios histológicos para su diagnóstico son:

1. Localización en la dermis del pezón o en la areola.
2. Infiltración del músculo liso o de los nervios.
3. Presencia de células mioepiteliales alrededor de los túbulos.
4. Presencia de quistes rellenos de material “queratínico”.
5. Ausencia de actividad mitótica o necrosis.

El tratamiento de elección es la escisión completa, lo cual puede requerir la resección del pezón. Las lesiones con márgenes afectos tienen una tasa de recidivas del 33-56 %. La mayoría de las recidivas se manejan con la rescisión local, aunque se puede llegar a la extirpación del complejo areola-pezón con posterior reconstrucción.

HIPERQUERATOSIS NEVOIDE

Descrita por primera vez por Tauber en 1923. Es una enfermedad rara de etiología desconocida. Suele afectar a mujeres jóvenes, normalmente en la segunda y tercera décadas de la vida. Se caracteriza por la aparición de lesiones hiperqueratósicas e hiperpigmentadas, a veces de aspecto verrucoso, que afectan a la areola y el pezón. Esta afectación es conjunta en el 83 % de los casos. Es característico que las lesiones unilaterales se hagan bilaterales después de un embarazo. También se ha descrito en hombres en tratamiento con dietilelbestrol por cáncer de próstata, lo que apoya la teoría de que pueden estar causados por cambios en los niveles de estrógenos.

Fue clasificada por Levy-Frenckel en 1938 en tres tipos:

- Tipo I: asociado con *nevus* epidérmicos.
- Tipo II: asociado con dermatosis como la acantosis nigricans, enfermedad de Darier, eczema crónico, linfoma cutáneo de células T o eritrodermia.
- Tipo III: forma aislada de etiología desconocida.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con la enfermedad de Paget, carcinoma de células basales, dermatofitosis y enfermedad de Bowen. Cuando la enfermedad

está completamente establecida suele ser de fácil diagnóstico al ser las lesiones muy características. La dificultad radica en las formas iniciales y unilaterales. Hay que descartar malignidad mediante historia, examen físico y biopsia cutánea.

El tratamiento es empírico y se realiza por cuestiones estéticas, a veces con resultados cosméticos impredecibles. No existe consenso acerca del mejor tratamiento. Habitualmente se inicia con el uso de sustancias tópicas (queratolíticos, corticoides, ácido retinoico, calcipotriol), seguida por técnicas más agresivas (crioterapia, láser, escisión quirúrgica con injerto cutáneo).

OTROS TUMORES BENIGNOS DEL PEZÓN

La piel que cubre el pezón tiene abundantes terminaciones sensitivas así como glándulas sudoríparas y sebáceas, mientras que carece de folículos pilosos. Los tubérculos de Morgagni, que están localizados en la periferia de la areola, son elevaciones formadas por la apertura de los conductos de las glándulas de Montgomery, que pueden ser considerados como glándulas sebáceas de gran tamaño. Todas estas estructuras pueden desarrollar tumores benignos con características similares a los que se desarrollan en otras áreas cutáneas, lo que da lugar a una gran diversidad de tumores.

Neurofibroma

Son tumores benignos que nacen de los nervios periféricos. Se trata de nódulos elásticos de tamaños variables. Se presentan en la pubertad. Su tratamiento es la resección quirúrgica o ablación con láser.

Verruga

Tumor benigno no doloroso, ocasionalmente pediculado. El diagnóstico diferencial incluye los queratoacantomas, carcinoma escamoso y carcinoma de células basales.

Leiomioma

Se trata de un tumor muy poco frecuente, que se caracteriza por producir dolor crónico. El tratamiento es la completa escisión del tumor, ya sea quirúrgica o con láser. Tiene un bajo índice de recidivas.

Pseudolinfoma del pezón

También conocido como *lymphadenosis cutis* benigna. Es un proceso proliferativo benigno poco frecuente. Puede aparecer como consecuencia de traumatismos, mordiscos, tatuajes. Se desconoce su etiología.

Hemangioma

Tumor extremadamente raro que se presenta como lesión sangrante en el pezón.

Fibroma

Es un tipo de tumor muy raro. Hay pocos casos descritos en la literatura científica. Se trata de una tumoración con consistencia blanda, de color marronáceo y superficie verrucosa, y que a veces son péndulos. Su tratamiento es la escisión quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

- Achenbach RE, Pittaro EH, Sánchez GF. Adenomatosis erosiva del pezón. *Rev argent dermatol* [online]. 2008;89:208-11.
- Di Bonito M, Cantile M, Collina F, D'Aiuto M, Liguori G, De Cecio R, et al. Adenoma of the nipple: A clinicopathological report of 13 cases. *Oncol Lett*. 2014;7:1839-42.
- Fatemi Y, Hurley R, Grant C, Henrichsen T, Chen B, Ghosh K. Challenges in the management of giant intraductal breast papilloma. *Clin Case Rep*. 2015;3:7-10.
- Foustanos A, Panagiotopoulos K, Ahmad D, Konstantopoulos K. Surgical approach for nevoid hyperkeratosis of the areola. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5:40-2.
- Ghanadan A, Balighi K, Khezri S, Kamyabhesari K. Nevoid Hyperkeratosis of the Nipple and/or Areola: Treatment with Topical Steroid. *Indian J Dermatol*. 2013;58:408.
- Hicks D, Lester S. Diagnóstico en patología. Mama. Barcelona: Marbán; 2014.
- Khine Z, Philip Q. Infiltrating Syringomatous Adenoma of the Nipple: Clinical Presentation and Literature Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;9:1487-9.
- Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM, et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:665-72.
- Manganaro L, D'Ambrosio I, Gigli S, di Pastena F, Giraldi G, Tardioli S, et al. Breast MRI in patients with unilateral bloody and serous-bloody nipple discharge: a comparison with galactography. *Biomed Res Int*. Epub 2015, Jan 22.
- Nakhlis F, Ahmadiyah N, Lester S, Raza S, Lotfi P, Golshan M. Papilloma on Core Biopsy: Excision vs. Observation. *Ann Surg Oncol*. 2014;1. Published online.
- Rosen P. Papiloma y tumores benignos relacionados. En: *Patología mamaria de Rosen*. 2.ª ed. México: Amolca; 2005. p. 77-119.
- Spyropoulou GA, Pavlidis L, Trakatelli M, Athanasiou E, Pazarli E, Sotiriadis D, et al. Rare benign tumours of the nipple. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:7-13.
- Weisman PS, Sutton BJ, Siziopikou KP, Hansen N, Khan SA, Neuschler EI, et al. Non-mass-associated intraductal papillomas: is excision necessary? *Hum Pathol*. 2014;45:583-8.
- Xia HS, Wang X, Ding H, Wen JX, Fan PL, Wang WP. Papillary breast lesions on contrast-enhanced ultrasound: morphological enhancement patterns and diagnostic strategy. *Eur Radiol*. 2014;24:3178-90.

Mastitis

D. Ramírez Soler, M. Á. Lorenzo Liñán, M. Á. Lorenzo Campos

Introducción

Concepto

Clasificación

Mastitis agudas

Mastitis del neonato

Mastitis puerperal

Mastitis no puerperales

Mastitis necrotizante

Mastitis crónicas

Galactocele

Mastitis residual

Mastitis esclerosante

Mastitis asociadas a procesos autoinmunes

Mastitis infecciosas

Mastitis parasitarias

Galactoforitis crónica supurativa recidivante

Cuadro clínico

Tratamiento

INTRODUCCIÓN

El estudio de las mastitis, su conocimiento y su adecuado enfoque práctico son muy importantes debido a que algunas de ellas pueden simular un cáncer de mama y a que su tratamiento precoz y adecuado suele ser resolutivo, evita su cronificación y un innecesario consumo de recursos sanitarios.

La creciente comunicación e interdependencia entre los distintos países ha propiciado la aparición de enfermedades casi erradicadas en nuestro medio (tuberculosis, filariasis), de tal forma que las mastitis derivadas de estos procesos, considerados entidades cada vez menos frecuente en los países desarrollados, últimamente han aumentado su frecuencia.

La mastitis es la respuesta inflamatoria de las estructuras de la glándula mamaria frente a una agresión.

CONCEPTO

Es la respuesta inflamatoria de las estructuras que conforman la glándula mamaria frente a la agresión de microbios, parásitos, agentes químicos, hormonales, autoinmunes o físicos. Se excluyen del desarrollo de este capítulo los procesos inflamatorios que afectan a la piel (dermatitis) y a los anejos cutáneos (foliculitis) que, aunque localizados en la mama, no son propios de ella.

CLASIFICACIÓN

Por su ubicación, distinguimos: mastitis glandulares y de la placa areolar (galactoforitis crónica supurativa recidivante). En ambos casos pueden manifestarse de forma aguda o crónica.

Mastitis glandulares:

- Agudas:
 - Mastitis del neonato.
 - Mastitis puerperales.
 - Mastitis no puerperales.
 - Mastitis necrotizante.
- Crónicas:
 - Galactocele.
 - Mastitis residual.
 - Mastitis esclerosante.
 - Mastitis autoinmunes: mastitis granulomatosa inespecífica.
 - Mastopatía diabética.
 - Mastitis infecciosas crónicas: tuberculosa, sifilítica, actinomicótica.
 - Mastitis parasitarias.

Mastitis de la placa areolar (galactoforesis crónica superativa recidivante).

MASTITIS AGUDAS

Simplificando, podemos decir que las mastitis agudas son de aparición y evolución rápidas y en ellas predominan las manifestaciones inflamatorias. En general, los antibióticos elegidos se administrarán por vía endovenosa y su elección requiere de juicio clínico, del ajuste a los gérmenes causales más habituales en cada caso y del patrón de resistencia del centro hospitalario.

Las mastitis agudas son de aparición y evolución rápidas y en ellas predominan las manifestaciones inflamatorias.

Mastitis del neonato

Alrededor de un tercio de los recién nacidos (RN) presentan una tumefacción del botón mamario por la influencia de las hormonas maternas que vía placentaria pasan a la circulación del feto. El proceso, fisiológico y transitorio, desaparece progresivamente a los 6-8 días como consecuencia de la deprivación hormonal materna tras el nacimiento. Esta tumefacción puede acompañarse de telorrea de color blanquecino (“leche de brujas”).

En ocasiones, la manipulación o compresión de este botón tumefacto puede producir una mastitis, generalmente unilateral, con fiebre y afectación del estado general. El diagnóstico debe ser precoz y tratarse con amoxicilina y ácido clavulánico en dosis de 10 a 150 mg/kg/día en intervalos de 6 horas. Su tratamiento tardío puede ocasionar la destrucción del botón mamario que se manifiesta como amastia unilateral tras la telarquia (Figura 19.1). Puede desarrollarse un absceso que debe drenarse mediante una incisión lo más periférica posible y en su parte más declive. Del cultivo de su contenido suelen aislarse *Staphylococcus aureus* y, con menos frecuencia, *Escherichia coli*.



Figura 19.1. Amastia unilateral por destrucción del botón mamario tras un absceso en la infancia.

Mastitis puerperal

Es la inflamación de uno o varios lóbulos mamarios acompañada o no de infección y suele ser unilateral. Asociada a la lactancia, suele ser conocida también

como *mastitis de la lactación*. Aunque es posible su aparición tardía, el 95 % de los casos aparecen en las primeras 12 semanas de lactancia.

A cualquier mujer lactante con dolor en una mama, acompañado o no de síntomas inflamatorios, se le debe realizar un cultivo de la leche de ambas mamas para confirmar o descartar una mastitis infecciosa.

Se distinguen tres tipos: agudas, subagudas y subclínicas.

La *mastitis aguda* representa un 10-15 % de los casos y se manifiesta por una intensa inflamación local y afectación del estado general (fiebre, escalofríos y dolores musculares y articulares).

La leche materna no es estéril (Tabla 19.1) y a través del denominado *círculo entero-mamario* todas las bacterias intestinales de la madre aparecen en ella y se transmiten al niño a través de la lactancia; de tal forma que, hijos nacidos por cesárea, a los 3 días del nacimiento y tras la ingesta del calostro, tienen en su intestino la misma microbiota intestinal materna.

TABLA 19.1
FLORA HABITUAL DE LA LECHE MATERNA

Estafilococos epidermidis

Estreptococos

Lactobacilus

Enterococos

Escherichia coli

Tomado de: Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, et al. Microbiología de la leche humana en condiciones fisiológica. *Acta Pediátrica Española*. 2008;66:77-82.

El origen de la mastitis está en el denominado *síndrome de posición inadecuada al mamar* (Tabla 19.2), círculo vicioso que determina una insuficiente extracción de leche con ingurgitación del seno, seguida de obstrucción canalicular y disbiosis de la microbiota de la glándula mamaria.

De entre los gérmenes comúnmente aislados, en el 75 % de los casos se trata de estafilococo áureo.

El tratamiento requiere reposo, antiinflamatorios (ibuprofeno, 600 mg/12 horas), analgésicos, extracción de la leche y ciprofloxacino de 500 mg/12 horas o trimetoprim sulfametoxazol de 800 mg/12 horas. La asociación del vaciado del seno a los antibióticos reduce el tiempo de duración de la mastitis y permite continuar la lactancia en casi todos los casos.

Entre un 3-11 %, por tratamiento inadecuado o tardío, se desarrolla un absceso que es una complicación grave. Aunque no siempre es efectivo, el absceso puede puncionarse con una bránula del n.º 14, con localización ecoguiada, en los casos de abscesos profundos, y proceder a la evacuación y cultivo de su contenido. Los casos rebeldes se drenarán mediante incisión periareolar lo más alejada posible de los cuadrantes superiores de la mama y en la porción más declive de la colección,

TABLA 19.2
SÍNDROME DE POSICIÓN INADECUADA AL MAMAR

Grietas y erosión con dolor de pezones
Succión persistente
Reflejo de eyección exagerado por aumento excesivo de la prolactina
Insuficiente vaciado del seno: ingurgitación
Insatisfacción del bebé
Escaso aumento de peso
Suplementación alimenticia
Abandono de la lactancia

Tomado de: González Rodríguez C. Síndrome de la posición inadecuada al mamar. *An Esp Pediatr.* 1996;45:527-9.

dejando un drenaje de tipo Penrose. Tras el cultivo, antibioticoterapia específica si el cuadro no ha remitido. Aunque la supresión de la lactancia es controvertida, se indica en caso de abscesos con supuración activa a través del pezón.

Mastitis no puerperales

Son mastitis agudas, no asociadas a la lactancia y habitualmente periféricas, que suelen afectar a un solo lóbulo mamario. Clínicamente se manifiesta como una mastitis puerperal.

Por lo general son infecciones polimicrobianas con flora mixta aerobia (*Streptococo anginosus*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus*) y anaerobia (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*). Sus causas son diversas y pueden ser factores adyuvantes a su aparición la existencia, en determinados casos, de inmunodepresión por diabetes, VIH, tratamiento crónico con corticoides, quimioterapia o tratamientos inmunodepresores.

El tratamiento se realizará mediante cobertura antibiótica empírica con ertapenem de 1 g/24 horas en monoterapia o bien linezolid de 600 mg/12 horas y metronidazol de 500 mg/8 horas. Tras el cultivo, antibioticoterapia específica si el cuadro no ha remitido. En caso de absceso, se seguirá la misma actitud intervencionista que en los debidos a mastitis puerperales.

Mastitis necrotizante

Es un proceso grave de baja incidencia. Aparece en pacientes menopáusicas pluripatológicas y con frecuencia anticoaguladas, diabéticas o inmunodeprimidas.

El origen suele ser un traumatismo en la mama o la radioterapia adyuvante tras cirugía por cáncer de mama.

Se caracteriza por la aparición de necrosis más o menos extensa de la glándula precedida de un proceso inflamatorio en el que destaca el enfisema y la crepitación local debido a la producción de gas por la flora anaerobia asociada. La infección suele ser polimicrobiana, generalmente por *Streptococcus beta-hemolítico* con otras bacterias anaerobias.

El tratamiento, como en toda infección necrotizante de tejidos blandos, requiere un diagnóstico temprano, abordaje terapéutico agresivo, con desbridamientos quirúrgicos repetidos de los tejidos desvitalizados, y antibioticoterapia combinada por vía endovenosa. No hay antibiótico eficaz si no se practica la extirpación completa del tejido desvitalizado. Se recomienda penicilina G (2 MU/4 horas) asociada a clindamicina (600 mg/8 horas).

MSTITIS CRÓNICAS

Las mastitis crónicas son procesos inflamatorios poco frecuentes, donde predomina el componente tumoral.

Las mastitis crónicas son procesos inflamatorios poco frecuentes, donde predomina el componente tumoral. De inicio por lo general insidioso y progresión lenta, sus manifestaciones clínicas son tardías, y generalmente poco floridas e incluso asintomáticas. A veces son secundarias a una mastitis aguda persistente insuficientemente tratada. En la mayoría de los casos será necesario un estudio histopatológico para concretar el diagnóstico, ya que tanto la clínica como los estudios de imagen suelen ser similares a los hallados en un cáncer de mama.

Galactocele

El galactocele es un pseudoquistes de retención por la oclusión de un conducto galactóforo. Se debe pensar en él si aparece un nódulo asociado a signos inflamatorios durante la lactancia o tras la supresión de esta.

La ecografía, dados los signos inflamatorios, debe ser la exploración inicial. Se suele evidenciar una estructura quística simple o multilobulada con finos septos con densidad heterogénea; sin embargo, en algunos casos evolucionados, la pared es irregular o es una lesión hipoeoica o mixta a veces con sombra acústica, lo que hace sospechar la existencia de un cáncer.

Algunos pueden regresar espontáneamente; por lo tanto, inicialmente debe adoptarse una actitud conservadora. En ocasiones, una suave presión digital sobre el nódulo consigue la evacuación de su contenido. El tratamiento inicial debe ser mediante punción, aspiración con una bránula del n.º 14, y la realización de cultivo en todos los casos.

En los más evolucionados, la caseificación de la leche lo convierte en un nódulo sólido, duro y doloroso cuyo tratamiento es la extirpación.

El galactocele infantil es una entidad muy rara que aparece en el periodo neonatal. De causa desconocida, podría deberse a una hiperprolactinemia y suele resolverse mediante punción y extracción de su contenido.

Mastitis residual

Es la mastitis crónica más frecuente y se trata de un proceso de larga evolución con periodos de exacerbación y de remisión, que suele ser secundario a una mastitis aguda o a un absceso no definitivamente resuelto. A la exploración se evidencia un área con signos inflamatorios, indurada, sensible y dolorosa, generalmente adherida a la piel con edema de esta y múltiples adenopatías axilares. En los casos muy evolucionados es posible el desarrollo de fistulas. La norma es que la paciente no presenta fiebre ni leucocitosis. Se debe obtener cultivo y antibiograma para indicar el antibiótico más adecuado. En algunos casos es necesario el drenaje, desbridamiento y extirpación de las posibles fistulas. Cuando existan dudas, se debe realizar una biopsia para excluir un cáncer de mama.

Mastitis esclerosante

Clínicamente similar a un cáncer, se manifiesta como una zona dura, irregular, de bordes imprecisos y dolorosa. Mamográficamente no se aprecia una imagen tumoral definida, pero sí una reacción fibrosa importante. La citología muestra células espumosas, macrófagos y otros elementos propios de la inflamación crónica. Su tratamiento suele ser con antiinflamatorios y si el proceso no se resuelve debe plantearse la extirpación de la zona.

Mastitis asociadas a procesos autoinmunes

Granulomatosa inespecífica o idiopática

Es una rara inflamación crónica granulomatosa benigna del estroma mamario, por lo general en una paciente joven que ha tenido hijos, embarazo reciente y/o lactancia, cuyas manifestaciones clínicas y pruebas de imagen pueden simular un cáncer localmente avanzado en el 50 % de los casos.

Suele debutar como una zona de endurecimiento unilateral que a veces se acompaña de signos inflamatorios asociados, dolorosa a la palpación y nunca localizada en la zona areolar. Los casos cronificados con frecuencia suelen presentar microabscesos que suelen fistulizar.

Descrita por primera vez por Kessler y Wolloch, estos autores sugieren un origen autoinmune dadas las similitudes con otros procesos de esta etiología, su buena respuesta a los corticoides y su frecuente asociación a procesos autoinmunes: enfermedad de Churg-Strauss, amiloidosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, mastitis eosinofílica, enfermedad de Graves, tiroiditis

de Hashimoto y eritema nodoso, entre otros. También se ha sugerido como etiología una respuesta inmune local a la extravasación de secreciones lácteas desde los lobulillos, que provoca una reacción a cuerpo extraño, o bien un origen hormonal, lo que hace que haya que considerar la incidencia creciente de esta patología durante el uso de anticonceptivos orales. Por último, se especula sobre la existencia en su origen de algún organismo infeccioso aún no identificado.

La mamografía y la resonancia magnética (RM) son inespecíficas. En la ecografía la presencia de múltiples lesiones hipoecoicas, agrupadas a menudo, contiguas y algunas veces asociadas con una masa voluminosa hipoecoica, puede sugerir la posibilidad de mastitis granulomatosa, pero en general el diagnóstico diferencial mediante ecografía es difícil.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) no posibilita el diagnóstico y este se logra mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) o biopsia excisional.

Histológicamente se evidencia una reacción inflamatoria granulomatosa de los lobulillos, en ocasiones con necrosis grasa y acúmulos de polimorfonucleares que conforman abscesos que pueden conducir a la fibrosis con distorsión de la arquitectura lobulillar, atrofia, degeneración del epitelio y dilatación de los conductos mamarios.

Respecto al tratamiento, no existe consenso. Se debe iniciar corticoterapia a dosis de 1 mg/kg/día con un promedio de 25-40 mg de prednisona y descender gradualmente las dosis a lo largo de un periodo de 4-8 semanas hasta llegar a 5 mg/día. En las recurrencias, o cuando hay intolerancia a los corticoides, puede ser de utilidad y con buenos resultados, el uso del metotrexate 10-15 mg/semana durante 4 semanas. La extirpación está indicada en aquellos casos rebeldes o de limitada respuesta al tratamiento médico. No son infrecuentes las recaídas, por lo que se recomienda el seguimiento de las pacientes.

Mastopatía diabética

La mastopatía diabética representa menos del 1 % de las lesiones benignas de la mama y fueron Soler y Khardori quienes la relacionan con la diabetes por primera vez en 1984.

Suele presentarse en mujeres, con mucha menos frecuencia en hombres, diabéticos insulino dependientes o no, de larga evolución y mal controlados, en forma de induración poco dolorosa de bordes indefinidos. La edad de aparición suele ser entre los 25 y 40 años, aunque se han descrito casos en pacientes posmenopáusicas.

Presenta las mismas características clínicas, mamográficas y ecográficas de un cáncer de mama. La RM con contraste puede ser útil para el diagnóstico diferencial, ya que la mastopatía diabética no se realiza con contraste a diferencia del cáncer de mama.

La BAG y sobre todo la PAAF, debido a la baja o nula celularidad de la lesión, no suelen obtener material suficiente y el diagnóstico definitivo requiere con frecuencia la exéresis de la lesión.

En opinión de algunos autores, la fibrosis queloide y el infiltrado linfocitario con células B, en el contexto clínico-radiológico, serían suficientes para establecer el diagnóstico.

Tras la extirpación, no es infrecuente la recidiva con focos multicéntricos unilaterales o bilaterales, lo que complica el seguimiento de estas pacientes ante el riesgo de que algún foco sea realmente un cáncer. Con el objetivo de evitar repetidas extirpaciones, ante la presencia de posteriores focos, se recomienda realizar un seguimiento anual mediante RM y BAG en caso de duda diagnóstica.

Mastitis infecciosas

Mastitis tuberculosa

Descrita por vez primera en 1829 por Astley Cooper. La de origen primario es inusual y, en la mayoría de casos, hay antecedentes de un proceso pulmonar antiguo. Su incidencia en nuestro medio es baja (0,1 % de los procesos mamarios), aunque últimamente ha aumentado debido a múltiples factores como son los movimientos migratorios, marginación, VIH (el 30 % de los pacientes con SIDA pueden presentar tuberculosis extrapulmonar y la mastitis tuberculosa podría ser la primera manifestación del SIDA), viajes a países subdesarrollados donde la incidencia es elevada (1-4 %), etc.

Suele presentarse en mujeres entre los 20 y los 40 años, aunque puede aparecer también en hombres. Su incidencia aumenta con el número de hijos.

La manifestación clínica es una masa o tumefacción sin reacción inflamatoria local (“abscesos fríos”), generalmente localizada en el cuadrante superoexterno o en el centro de la mama. Afecta a un solo cuadrante y suelen ser unilaterales. Pueden asociarse o no a drenaje espontáneo y formación de tractos fistulosos (Figura 19.2). Hasta el 40 % de las pacientes pueden cursar con adenopatías axilares asociadas y solo una quinta parte tiene síntomas sistémicos constitucionales. Raramente hay secreción por el pezón.



Figura 19.2. Paciente con tumor fistulizado en la mama derecha. En la foto de la derecha se puede observar cómo quedó después de la cirugía y de terminar el tratamiento antituberculoso. Tomado de: Pinto Paz ME, Rodríguez Piazze L, Bautista García F, et al. Mastitis crónica granulomatosa tuberculosa. Diagnóstico y tratamiento de 28 casos. *Rev Senol Patol Mamar.* 2014;27(1):27-33.

La mamografía es inespecífica. En la ecografía, la coexistencia de nódulos hipocóicos con ecos en su interior, abscesos y tractos fistulosos, además de adenopatías axilares, puede orientar el diagnóstico. La RM evidencia asimetría mamaria y posibles microabscesos. La radiografía de tórax puede ser de utilidad para descartar o poner de manifiesto una tuberculosis pulmonar.

El diagnóstico es difícil de realizar por estudio microbiológico. La citología puede ser concluyente si se realiza reacción en cadena de la polimerasa (PCR); en caso contrario, se precisa estudio histológico para confirmar la existencia del bacilo de Koch.

El proceso se resuelve (tasas de curación del 90 %) con tuberculostáticos: rifampicina, isoniacida, pirazinamida durante 2 meses de tratamiento, seguido de la asociación de rifampicina, isoniacida, durante 4 meses (guía SAEI 2006, aún vigente).

No suelen recidivar. La presencia de abscesos, úlceras o de trayectos fistulosos o la ausencia de respuesta al tratamiento médico puede requerir cirugía adaptada al tipo y extensión de la lesión. La necesidad de mastectomía es excepcional.

Sífilis mamaria

Es muy rara en nuestro medio. La areola y el pezón son localizaciones frecuentes de la sífilis primaria extragenital y es más frecuente en pacientes lactantes, por la inoculación a través del pezón desde la boca del lactante con sífilis congénita. Puede manifestarse por el típico chancro de inoculación, o como simples escoriaciones y fisuras o pápulas de bordes algo indurados. Independientemente de la morfología de la lesión, siempre aparece una adenopatía satélite axilar indolora (bubón) de gran tamaño.

Las manifestaciones de la sífilis secundaria en la mama son excepcionales, y adopta la forma de un nódulo doloroso que puede estar adherido a la piel y asociarse a una erupción eritematosa con *rash* cutáneo, fiebre, adenopatías, pérdida de peso y anemia, tras 6-8 semanas después de la infección.

La mastitis en sífilis terciaria puede causar un endurecimiento indoloro de la mama con retracción paulatina del pezón o manifestarse mediante una mastitis gomosa (la aparición de unos nódulos con su zona central necrosada y abscesificada de consistencia gomosa).

Ante la sospecha clínica de esta entidad, la idoneidad de realizar pruebas no treponémicas o treponémicas se decidirá de acuerdo con el microbiólogo.

El tratamiento sistémico de elección es la penicilina G benzatina IM, 2,4 MUI/semana (3 semanas). Como alternativa, doxiciclina 100 mg cada 12 horas vo (4 semanas) o ceftriaxona 2 g im/24 horas (10 días) o azitromicina 500 mg/día (10 días). A nivel local, a veces en las lesiones ulceradas es necesario realizar limpieza quirúrgica.

Mastitis actinomicótica

Es una infección bacteriana granulomatosa, muy poco frecuente, producida por una bacteria anaerobia del grupo *actinomicetes* que se encuentra en la boca, colon y vagina. Puede alcanzar la mama a través del pezón o ser un proceso secundario a partir de una lesión pulmonar.

Se manifiesta como un nódulo “leñoso”, irregular, doloroso y adherido a la piel que puede fistulizarse y a su través exteriorizarse pus con pequeños gránulos de 1-1,5 mm de color amarillo azufre que son colonias de *actinomicetes*.

Tanto la mamografía, en la que únicamente se produce distorsión del parénquima, como la ecografía son inespecíficas. Se requiere estudio anatomopatológico para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento implica la combinación del desbridamiento quirúrgico de los tejidos afectados y la administración de antibióticos durante unas 6 semanas. El antibiótico de elección es la penicilina y en pacientes alérgicos se indicará eritromicina o cotrimazol.

Mastitis parasitarias

Filariasis

Producida por las filarias que suelen afectar a los ganglios linfáticos y provocar elefantiasis. Algunas larvas pueden emigrar a la mama y originar nódulos repletos de este parásito.

Fasciolosis

Se debe a un gusano trematodo que afecta principalmente al hígado. Produce una gran eosinofilia. Algunas larvas pueden emigrar a la mama y producir abscesos.

GALACTOFORITIS CRÓNICA SUPURATIVA RECIDIVANTE

La patología inflamatoria de la placa areolar se asocia a la patología de los conductos galactóforos (CG) y del tejido circundante. La galactoforitis crónica supurativa recidivante es un proceso inflamatorio crónico del complejo areola-pezones (CAP), de etiología desconocida, que afecta a los CG principales.

Se admite como sustrato anatómico de esta entidad una dilatación del CG y la sustitución del epitelio cilíndrico, normal a nivel ductal retroareolar, por epitelio escamoso queratinizante, poliestratificado (metaplasia pavimentosa) que normalmente tapiza los milímetros más distales del CG. La descamación de la capa córnea de este epitelio transformado en la luz del CG lo dilata, obstruye y fisura, con la extravasación de su contenido. Esto propicia la inflamación periductal (una mastitis química y secundariamente bacteriana) y la subsiguiente aparición de un absceso que, dejado a su evolución espontánea, se fistuliza invariablemente en el margen areolar. A veces el absceso no fistuliza y se comporta como un quiste de inclusión epidérmica.

La galactoforitis crónica supurativa recidivante es un proceso inflamatorio crónico del complejo areola-pezones, de etiología desconocida, que afecta a los conductos galactóforos principales.

Se observa en mujeres en la edad media de la vida, sin relación con el ciclo menstrual, embarazo o lactancia, generalmente fumadoras. La nicotina favorece la aparición de metaplasia escamosa en el CG, de tal forma que la incidencia de esta patología aumenta en mujeres que consumen más de 10 cigarrillos al día. Cuando esta patología se presenta en hombres se debe descartar infección por VIH.

Cuadro clínico

La paciente puede acudir a la consulta refiriendo dos procesos distintos:

- *Tumoración yuxtareolar*, con características inflamatorias, que incluye parte del CAP, generalmente fluctuante, y que no suele acompañarse de fiebre ni de alteración del estado general al ser un proceso abacteriano. Es la manifestación clínica más frecuente.
- *Fístula crónica en el margen areolar*, de tórpida evolución con agudizaciones iterativas. En la anamnesis descubrimos que esta fístula tiene su origen en un absceso, más o menos lejano en el tiempo, con las características ya descritas, que drenó espontáneamente o fue drenado mediante incisión. Esta evolución, hasta la realización del tratamiento definitivo, es característica de la entidad que nos ocupa.

En ambos casos suele estar presente la invaginación del pezón en grado variable.

Tratamiento

En fase de absceso el tratamiento médico no es efectivo y el drenaje, espontáneo o quirúrgico, se resuelve en una fístula que mejora el proceso local y cierra pasados unos días, pero recidiva la lesión una y otra vez, de tal forma que el absceso inicial se transforma en una fístula crónica con agudizaciones de repetición (Figura 19.3).

Para evitar la fistulización crónica recidivante, en el primer episodio, bajo bloqueo anestésico del CAP, se procede a la cateterización con una sonda lagrimal del trayecto, partiendo del poro galactofórico que suele estar invaginado, del CG implicado en el proceso hasta exteriorizar la sonda a través de la pared del absce-

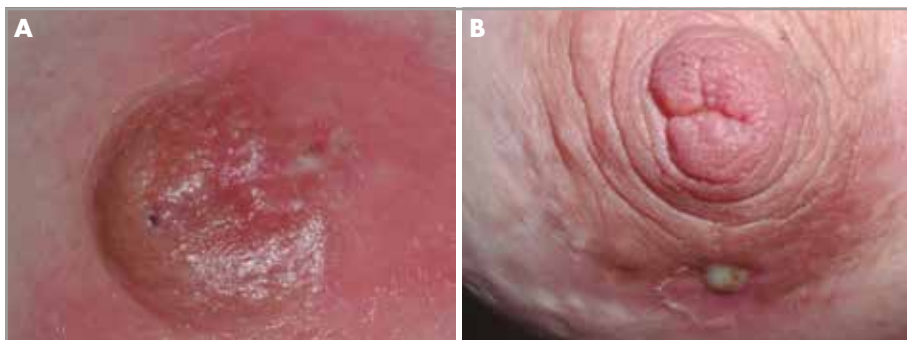


Figura 19.3. Galactoforitis crónica supurativa recidivante. A. Absceso drenado espontáneamente. B. Fístula crónica.

so en su punto más fluctuante, que suele estar en el margen areolar. Utilizando la sonda como pasahilos, o empleando un *abbocath*, que se habrá pasado usando la sonda como guía, alojamos un asa de silicona en todo el trayecto cateterizado a modo de sedal de drenaje (Figura 19.4).



Figura 19.4. Colocación del sedal. Secuencia.

En fase de fistula crónica, más o menos agudizada, la actitud clásica es la fistulectomía; sin embargo, el uso del sedal también en estos casos sería muy conveniente como gesto previo al tratamiento definitivo.

El sedal, recurso habitual en la primera fase del tratamiento de determinados abscesos o fistulas perianales agudas –entidad esta con la que ya ha sido comparada la galactoforitis crónica supurativa recidivante–, permite la remisión del proceso inflamatorio agudo y define aproximadamente a las 6 u 8 semanas, en todo su recorrido, un trayecto fistuloso, plenamente delimitado y fibroso (Figura 19.5).

Pasado este tiempo se realiza el tratamiento quirúrgico definitivo, que consiste en la fistulotomía (puesta a plano) o fistulectomía (exéresis del trayecto y sutura del lecho) que debe incluir el orificio de drenaje, el trayecto fistuloso y, sobre todo, el poro galactóforo afectado (Figura 19.6). Se concluye con una plastia everción del pezón.



Figura 19.5. Proceso resuelto en fistula fibrosa.



Figura 19.6. Resultado tras fistulectomía.

La fistulectomía tras la permanencia del sedal asegura la exéresis completa de la fistula en todo su trayecto, ya que está delimitada plenamente, con una menor extirpación de tejido mamario. Se elimina así la posibilidad de recidiva con un resultado plástico superior al obtenido con el tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- Ara C, Fernández-Cid A, Navarro B, et al. Procesos mamarios inflamatorios. En: Fernández Cid A. *Mastología*. 2.^a ed. Barcelona: Mason; 2000. p. 277.
- Atkins HJB. Mammary fistula. *BMJ*. 1955;2:1473-4.
- Baslaim M, Khayat HA, Shefaa A. Al amoudi; Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Heterogeneous Disease with Variable Clinical Presentation. *World J Surg*. 2007;31:1677-81.
- Brundred NJ, Douer MS, Coley S, Morrison JM. Breast abscesse and cigarette smoking. *Br J Surg*. 1992;79:58-9.
- Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM, et al. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (II). *Acta Pediatr Esp*. 2009;67(2).
- Dixon JM. ABC of Breast Diseases: Breast Infection. *BMJ*. 1994;309:946-9.
- Dufflos-Cohade C. Pathologie mammaire. En: Salomon Y, editor. *Gynécologie médico-quirurgicale de l'enfant et de l'adolescent*. París: Doin; 1992.
- Hernández-Bel P, López J, Sánchez JL, et al. Úlcera cutánea en la mama: una presentación inusual de la granulomatosis de Wegener. *Cir Esp*. 2010;87(6):391-403.
- Jei Hee L. Radiologic and Clinical Features of Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis Mimicking Advanced Breast Cancer. *Yonsei Med J*. 2006;47:1.
- Kessler E, Wolloch. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1972;58(6):642-6.
- Martínez-Ramos D, Alcalde-Sánchez M, Laguna-Sastre M, et al. Mastopatía diabética. Estudio de 4 pacientes. *Cir Esp*. 2007;81(4):224-6.
- Patey DH. Pathology and treatment of mammary duct fistula. *Lancet*. 1958;2:871-3.
- Pérez JA, Carpio D, Gac P. Mastitis granulomatosa Idiopática. *Rev Chilena Cir*. 2002;54(4):392-5.
- Pinto Paz ME, Rodríguez Piazze L, Bautista García F, et al. Mastitis crónica granulomatosa tuberculosa. Diagnóstico y tratamiento de 28 casos. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27(1):27-33.
- Prats M, Herranz Marti M, Fandos Morera A, García Sañudo M, Badía Figuerola JM, Palacín Forgue A. Enfermedades inflamatorias de la mama. *Rev Senología y Patol Mam*. 1988;1:149-54.
- Prats M. La fistulización periareolar recidivante. *Barcelona Quirúrgica*. 1977;21:39-43.
- Ramírez D, Medina P, Gallardo A, et al. Uso del sedal en el tratamiento de la galactoforitis crónica supurativa recidivante. *Cir Esp*. 2002;72(3):181-2.
- Román Santamaría J, Elola Moreno M, López Santana P. Mastopatía diabética. Presentación de un caso. *Rev Venez Oncol*. 2008;20(1):23-8.
- Sabaté JM, Clotet M, Gómez A, de las Heras P, Torrubia S, Salinas T. Radiologic evaluation of uncommon inflammatory and reactive breast disorders. *Radiographics*. 2005;25:411-24.
- Salmon RJ. Abcès recidivants du sein: rôle du tabac. *J Gynecol Obstet. Biol Reprod*. 1996;25:242-3.
- Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in tipe 1 diabetes mellitus. *Lancet*. 1984;1:193-5.
- Zimmerli L, Yurtsever H, Conen D, Truninger K. A diabetic breast lump. *Lancet*. 2001;357:1670.

Tumores benignos y traumatismos de la mama

A. García-Vilanova Comas, C. A. Fuster Diana, F. Villalba Ferrer,
J. Medrano González

TUMORES BENIGNOS DE LA MAMA

Tumores benignos epiteliales

Lesiones proliferativas intraductales

Proliferaciones epiteliales benignas

Neoplasias papilares intraductales

Tumores fibroepiteliales

Fibroadenoma

Variedades de fibroadenomas

Hamartoma mamario

Tumores mioepiteliales

Adenosis adenomioepitelial

Mioepiteliosis

Adenomioepitelioma

Tumores mesenquimales

Vasculares

No vasculares

Tumor inflamatorio

TRAUMATISMOS MAMARIOS

Cerrados

Hematoma

Esteatonecrosis

Abiertos: heridas

Quemaduras y causticaciones

TUMORES BENIGNOS DE LA MAMA

Se define como tumor benigno de la mama (TB) toda alteración morfológica que se manifiesta clínicamente como un nódulo y cuyo origen no sea de naturaleza maligna. Tienen crecimiento local y no dan metástasis, pero algunos pueden tender a la recidiva local tras la exéresis.

Constituyen alrededor del 25 % de las consultas que se presentan en una unidad especializada de patología mamaria. Algunos se descubren en exploraciones de cribado y se estudian y tratan según la clasificación BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) que se les asigne.

En los TB la mamografía muestra una imagen de nódulo redondeado, de bordes bien delimitados, a veces polilobulado. Puede tener macrocalcificaciones en su interior y un halo de densidad graso periférico.

En la ecografía se visualiza una imagen de nódulo sólido, regular, de bordes bien delimitados, homogéneo e hipocóico, a veces polilobulado. Muy útil para distinguirlos de colecciones líquidas: quistes y galactoceles.

Otras pacientes notan una tumoración palpable bien delimitada, móvil y no adherida a la piel ni a planos profundos, de consistencia más bien elástica. Si la paciente es menor de 40 años, probablemente será una lesión benigna, pero se debe realizar la tríada diagnóstica de los tumores palpables de mama (exploración clínica, imagen mamográfica/ecográfica y punción-biopsia) para el diagnóstico diferencial con el cáncer.

Es necesario no solo descartar un proceso de malignidad con seguridad, sino conocer el riesgo que tiene cada lesión benigna de degenerar en cáncer para adoptar una actitud correcta frente a ellas. Muchos estudios clasifican la patología benigna mamaria según el riesgo de aparición del cáncer de mama.

El tratamiento es quirúrgico. Las principales indicaciones de cirugía son crecimiento, dolor, sospecha de malignidad y la petición de exéresis por la paciente. La amplitud de la cirugía vendrá determinada por el riesgo de recidiva local que presente la lesión.

En el presente capítulo se hace su estudio concreto siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los tumores benignos mamarios (Tabla 20.1), a la que se han añadido los cambios fibroquísticos detectados como tumores palpables junto a la adenosis.

Es necesario no solo descartar un proceso de malignidad con seguridad, sino conocer el riesgo que tiene cada lesión benigna de degenerar en cáncer para adoptar una actitud correcta frente a ellas.

TUMORES BENIGNOS EPITELIALES

Derivados del epitelio glandular mamario. Entre estos tumores están incluidas las lesiones proliferativas intraductales, las proliferaciones epiteliales benignas y las neoplasias papilares intraductales.

TABLA 20.1
TUMORES BENIGNOS MAMARIOS

<i>Tumores fibroepiteliales</i>	<i>Lesiones mioepiteliales</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Fibroadenoma – Tumor <i>phyllodes</i> (benigno, <i>borderline</i>, maligno) – Hamartoma mamario (adenofibrolipoma) 	<ul style="list-style-type: none"> – Mioepiteliosis – Adenosis adenomioepitelial – Adenomioepitelioma benigno
<i>Tumores epiteliales</i>	<i>Tumores mesenquimales</i>
<p><i>Neoplasias papilares intraductales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Papiloma central (papiloma solitario) – Papiloma periférico (papilomatosis múltiple, papilomatosis juvenil) – Papiloma atípico 	<p><i>Tumores vasculares benignos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hemangioma – Angiomatosis (angioma difuso) – Hemangiopericitoma – Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
<p><i>Proliferaciones epiteliales benignas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Adenosis: esclerosante, apocrina, de ductos romos, microglandular, adenoepitelial – Adenomas: tubular, de la lactancia, apocrino, pleomórfico, ductal – Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja 	<p><i>Lipoma:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Angiolipoma
<p><i>Lesiones proliferativas intraductales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hiperplasia ductal usual, atípica, atipia epitelial plana 	<p><i>Tumores de estirpe neural:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Neurofibroma – Schwannoma (neurilemoma)
<i>Tumores del pezón</i>	<i>Leiomioma</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Adenoma del pezón 	<i>Miofibroblastoma</i>
	<i>Tumor de células granulares</i>
<i>Tomado de: Tavasoli F, Devilee P. Lyon:OMS-IARC; 2003.</i>	

Lesiones proliferativas intraductales

Las lesiones proliferativas intraductales se definen por un aumento en el número de células en el espacio ductal. Son un grupo de lesiones que se originan en la unidad terminal ducto lobulillar, se confinan a ella y tienen un riesgo menor o mayor de progresar a carcinoma invasor.

La hiperplasia epitelial ductal usual (HDU) tiene células con bordes indistintos, con variaciones en la forma y tamaño de los núcleos y se subclasifica en leve, moderada o severa (florida), basándose en el grado de proliferación, características citoló-

gicas y patrón arquitectural, según el compromiso de la luz ductal. La atipia epitelial plana se produce cuando las células ductales presentan atipias leves, sin sobrepasar cinco capas ni llenar la luz del ducto. En la hiperplasia ductal atípica (HDA), desde el punto de vista citológico, aparecen las mismas características que las células del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de bajo grado.

Proliferaciones epiteliales benignas

Condición fibroquística

Los cambios fibroquísticos se pueden presentar clínicamente como tumoraciones y por eso se incluyen en este apartado. Los cambios fibroquísticos constituyen el desorden benigno más frecuente de la mama. Afectan generalmente a mujeres premenopáusicas de entre 20 y 50 años. Clínicamente se puede observar en el 50 % de las mujeres e histológicamente en el 90 %.

Los cambios fibroquísticos constituyen el desorden benigno más frecuente de la mama.

Mansel y Hughes postulan que el proceso fisiológico en un seno normal produce algunos cambios en él por la acción fluctuante de varias hormonas. Estos cambios ocurren en forma continuada: desde los debidos al periodo del desarrollo,

pasando por el periodo de cambios cíclicos, hasta los causados en la etapa de involución y en pocas ocasiones los consideran fuera de rango normal (aberraciones). Todo este proceso lo resumen con el término ANDI (*Aberration of Normal Development and Involution*), que estaría en consonancia con la idea de no verlo como una enfermedad. Por tanto, el concepto de condición fibroquística es fundamentalmente histológico y se debe reservar el término enfermedad fibroquística solo para aquellos casos que presenten cuadro clínico de mastalgia cíclica bilateral acusada mayor de 1 semana y mamas con induración o nodularidad.

Los cambios fibroquísticos se clasifican en formas cíclicas y no cíclicas. Las formas cíclicas afectan a la mujer que tiene ciclos, se acentúan en el premenstruo, son bilaterales y difusas, frecuentemente se asocian a etiología hormonal y suelen responder al tratamiento médico.

Entre las *proliferaciones cíclicas* se encuentran la *adenosis* y la *fibrosis*.

Las *formas no cíclicas* afectan a cualquier mujer, no se acentúan más en el premenstruo, son unilaterales y de localización más focalizada, no tienen etiología definida y no responden al tratamiento médico.

Entre las proliferaciones no cíclicas encontramos el fibroadenoma, la hiperplasia lobulillar simple, la hiperplasia juvenil focalizada, la hipertrofia virginal, la fibrosis, la papilomatosis displásica y el adenoma o papilomatosis florida del pezón.

También pueden palpase como tumores ciertas lesiones no proliferativas tanto cíclicas (quistes) como no cíclicas (ectasia ductal).

Su tratamiento es la extirpación completa cuando deben distinguirse de los tumores malignos.

PROLIFERACIONES NO CÍCLICAS

- *Fibroadenoma*. Se comenta más adelante como tumor fibroepitelial.
- *Hiperplasia lobulillar simple*. A veces se manifiesta como un nódulo liso que sobresale de la superficie glandular pero haciendo cuerpo con esta. Histológicamente corresponde a un crecimiento focal del parénquima mamario típico con consistencia aumentada y límites imprecisos.
- *Hiperplasia juvenil focalizada*. Entidad poco frecuente (1,4 % de las no cíclicas). Suele presentarse en mujeres jóvenes. Es un tumor localizado cerca de la areola, con características clínicas similares al fibroadenoma y puede ocasionar telorrea. Es multilobulado, con quistes en racimos y lesiones proliferativas focalizadas de parénquima mamario normal. No suele producir dolor ni molestias. Su tratamiento es la extirpación completa del tumor.
- *Hipertrofia virginal*. Aparece en la pubertad como consecuencia de un crecimiento excesivo de la mama (macromastia) en respuesta a estímulo hormonal e inflamatorio.
- *Fibrosis*. Se presenta en mujeres de entre 35 y 45 años de edad, bien de forma nodular única, muy dura y con un tamaño que oscila entre los 2 a 5 cm de diámetro, o bien en forma difusa y bilateral. El tratamiento para la forma nodular es la resección seguida del estudio histopatológico que confirme benignidad. Para la forma difusa con dolor es preferible el tratamiento hormonal. Debe distinguirse de otras proliferaciones de tejido conjuntivo (células fusiformes) como son el tumor fibroso solitario, fascitis nodular, fibrosis posradioterapia o posquirúrgica, la cicatriz radial o la fibromatosis mamaria.
- *Papilomatosis displásica*. Poco frecuente, se presenta como una zona indurada de 2 a 3 cm que puede manifestarse con telorragia. Histológicamente hay lesiones multifocales friables de 1 a 2 mm de color oscuro, separadas entre sí por parénquima sano. La papilomatosis es una progresión de la epiteliosis de la hiperplasia ductal usual (proliferación intraductal). El diagnóstico diferencial es con el papiloma benigno y el tratamiento es la exéresis quirúrgica.
- *Adenoma del pezón*. Aparece a cualquier edad. Inicialmente es un tumor cubierto por la piel del pezón y posteriormente se exterioriza junto con una superficie sangrante (requiere diagnóstico diferencial con la enfermedad de Paget). No suele malignizarse y el tratamiento es la exéresis quirúrgica.

PROLIFERACIONES CÍCLICAS

Tras una etapa inicial de mastodinia, aparecen la adenosis (25 a 45 años) y la etapa fibroquística (40-50 años):

- *Adenosis*. Existe un número o tamaño aumentado del componente glandular, en su mayoría, de las unidades lobulares. En el examen clínico se puede presentar como numerosos nódulos de diferente tamaño, predomina en el cuadrante superoexterno, sus diámetros oscilan entre 1 mm y 1 cm; también se puede presentar como un único nódulo dominante (nódulo de Stout o tumor adenósico de Haagensen), que tiene forma irregular, bordes indefinidos, sin movilidad en la glándula, pero no adherido a planos profundos ni a la piel. Se han descrito variantes histológicas: esclerosante, apocrina, de ductos

ciegos, microglandular y adenomioepitelial, pero sin relación con el riesgo de cáncer de mama. La adenosis esclerosante, con su proliferación de células mioepiteliales y estroma, presenta un tacto más duro y de difícil diagnóstico diferencial con cáncer, por lo que es frecuente realizar biopsias.

- *Etapa fibroquística*: predominan quistes de mayor tamaño, esclerosis y lobulillos hipotróficos.

LESIONES NO PROLIFERATIVAS

- *Ectasia ductal*. Proceso involutivo de los conductos galactóforos mayores, con atrofia de su revestimiento epitelial y fenómenos degenerativos en la pared que conllevan su dilatación. Los ductos pueden agrietarse con salida de la secreción al estroma, provocando reacción a cuerpo extraño. Algunos autores proponen un origen infeccioso del proceso. Es más propio de la mujer adulta premenopáusica o menopáusica.

Generalmente es bilateral y con secreción viscosa pluriorificial. En ocasiones puede palparse el ducto dilatado y adherido a la piel en la zona periareolar (tumor varicocele mamario de Bloodgood). La infección aguda se trata con antiinflamatorios y antibióticos. El tratamiento es quirúrgico si hay complicaciones como absceso, fistula o dudas diagnósticas.

- *Quistes*:

- Quiste simple: consiste en la dilatación de los conductos ocupados por líquido. Su contenido es variable.
- Galactocele: es un quiste único que contiene leche líquida o espesa. Está relacionado con la lactancia y suele desarrollarse cuando esta se interrumpe bruscamente.

Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja

La cicatriz radial (menor de un centímetro) y la lesión esclerosante compleja (mayor de un centímetro) son lesiones descubiertas en la mamografía, muchas veces en los programas de cribado.

Radiológicamente se presentan como una distorsión arquitectural con microcalcificaciones asociadas o sin ellas. La presencia de un centro radioluciente, espículas largas y disociación de la imagen entre las dos proyecciones convencionales sugiere este diagnóstico, pero estos signos no son fiables y siempre se deben confirmar mediante estudio histológico. Puede ser difícil diferenciarlas de la patología maligna,

incluso con la histología, ya que microscópicamente están compuestas por bandas de estroma que se extienden radialmente desde un centro retraído, parecido al carcinoma infiltrante.

La mayoría de los autores recomiendan su extirpación, ya que un 8-17 % de las piezas quirúrgicas son positivas para malignidad. Además, existe alguna evidencia de que las cicatrices radiales pueden ser lesiones premalignas, que pueden progresar lentamente de cicatriz a hiperplasia y a carcinoma con el tiempo.

La mayoría de los autores recomiendan su extirpación, ya que un 8-17 % de las piezas quirúrgicas son positivas para malignidad.

Adenomas

Son tumores de estirpe epitelial caracterizados por túbulos con disposición y morfología regular, con muy escaso estroma. De baja frecuencia, suelen presentarse en mujeres jóvenes. Si se extirpan su exéresis debe ser completa para evitar recidivas.

Según su morfología puede clasificarse en varios subtipos:

- *Adenoma tubular*: es el adenoma puro, clínicamente aparece como un nódulo bien definido, sin alteraciones secundarias de la piel o el pezón, más frecuente entre los 20 y 35 años.
- *Adenoma ductal*: variante del anterior de aparición más tardía (50 años). Es un tumor circunscrito e indurado compuesto de células ductales rodeadas por fibrosis densa o por proliferación celular de tipo mioepitelial.
- *Adenoma de la lactancia*: masa mamaria palpable más común en mujeres jóvenes embarazadas. Solo se presenta durante el embarazo o la lactancia. Son masas bien circunscritas que normalmente miden de 2 a 4 cm. Puede requerir biopsia para descartar cáncer en embarazo.
- *Adenoma pleomórfico*: muy infrecuente. Discreta masa firme solitaria de menos de 2 cm. Tiene rasgos que semejan tumor de glándula salival, pero el más característico es la metaplasia condroide y ósea. La calcificación es frecuente y puede verse en una mamografía. Debe extirparse con margen por el riesgo de recidiva local.
- *Adenoma apocrino*: constituido por células apocrinas. Muy infrecuente.

Neoplasias papilares intraductales

Corresponden a proliferaciones de células epiteliales y mioepiteliales que cubren ejes fibrovasculares, creando estructuras arborescentes en la luz de un ducto. Son más comunes entre mujeres de 30-50 años y las manifestaciones clínicas más frecuentes son la telorragia –producida por la rotura de algún vaso del eje fibrovascular– y la presencia de masa por crecimiento del papiloma, obstrucción y dilatación del conducto con fibrosis periductal reactiva.

Según la clasificación histológica de la OMS se distinguen: papiloma central, papiloma periférico y papiloma atípico.

Papiloma central

Más frecuente en la cuarta y quinta décadas de vida. Se localiza generalmente en la región subareolar. El signo clínico más frecuente es la telorragia unilateral y uniorificial por el pezón. Una masa palpable es menos frecuente. Macroscópicamente las lesiones palpables forman tumores bien circunscritos con masa luminal en forma de coliflor, unida a la pared por uno o más pedículos de un ducto dilatado, con fluido seroso o serosanguinolento. Su tamaño oscila de pocos milímetros a 3 o 4 centímetros.

Aunque la frecuencia de un carcinoma ductal in situ o invasivo adyacente a un papiloma benigno es baja, la conducta más aceptada es la resección completa de la lesión.

Aunque la frecuencia de un carcinoma ductal *in situ* o invasivo adyacente a un papiloma benigno es baja, hasta que no existan estudios más concluyentes, la conducta más aceptada frente al diagnóstico de una lesión papilar es la resección completa de la lesión.

Solo en los casos de haber extirpado la lesión única por completo, tras realizar una biopsia asistida por vacío (BAV) y si se trata de una lesión benigna y sin atipias podría considerarse un seguimiento mediante mamografía y ecografía sin necesidad de ampliación quirúrgica.

Papiloma periférico

Se localiza en la unidad terminal ductolobulillar. La edad promedio de presentación es similar al central o ligeramente más joven. Generalmente estos papilomas periféricos son asintomáticos y no producen secreción por el pezón, ya que se trata de un hallazgo microscópico. Son usualmente múltiples, lo que se denomina “papilomatosis periférica”.

La imagen histológica es básicamente igual al central, pero se asocia más frecuentemente con HDU, HDA, CDIS, adenosis esclerosante o cicatriz radial, con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Se debe realizar una resección amplia con márgenes de tejido sano tras localizar e identificar todos los conductos galactoforos afectados. Para ello es útil el uso preoperatorio de la RM y la galactografía. Es una lesión recidivante si no se extirpa en su totalidad.

Estas mujeres son clasificadas como mujeres con riesgo intermedio y el control con mamografía anual es suficiente. Si es un hallazgo patológico incidental tras una biopsia quirúrgica y si se considera que en la pieza se encuentra toda la zona afecta, las pacientes deben someterse igualmente a un seguimiento anual.

Papiloma atípico

Se caracteriza por la presencia de proliferación epitelial atípica focal con bajo grado nuclear. La capa de células mioepiteliales puede o no estar conservada.

TUMORES FIBROEPITELIALES

Fibroadenoma

Es el tumor benigno más frecuente de la mama, está formado por una proliferación de elementos epiteliales y mesenquimatosos bien diferenciados y predomina su carácter fibroso frente al glandular. Suele aparecer durante la

adolescencia y, aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en mujeres de 20 a 35 años. Se trata de una lesión estrógeno-dependiente, por lo que sufre cambios con relación al embarazo, la lactancia, toma de anticonceptivos orales e incluso con la terapia hormonal sustitutiva. Puede incluso involucionar, en las mujeres posmenopáusicas.

El fibroadenoma es el tumor benigno más frecuente de la mama.

En la exploración física se manifiesta como nódulos duros o elásticos, bien delimitados, muy móviles, no fijos a la piel ni a planos profundos y, generalmente, no dolorosos. La mayoría mide entre 1 y 3 cm. Generalmente son únicos, aunque en un 20 % son múltiples y en un 15 % son bilaterales.

La ecografía es la primera prueba diagnóstica que se realiza, ya que la mayoría de las veces aparece en mujeres menores de 35 años. Ecográficamente aparece como un nódulo sólido, ovoideo o polilobulado, hipoecoico, homogéneo, regular y de bordes bien definidos. Con una buena exploración clínica y la ecografía se puede hacer el diagnóstico en la mayoría de los casos.

La mamografía está indicada en pacientes mayores de 35 años o menores pertenecientes a grupos de riesgo, fundamentalmente para despistar otras eventuales patologías asociadas. Después de la menopausia suelen involucionar y calcificarse, dando la imagen característica de “palomitas de maíz”.

La biopsia con aguja gruesa (BAG) está indicada en caso de discordancia entre las manifestaciones clínicas y las técnicas de imagen, en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo y en pacientes con indicación quirúrgica que rechacen la intervención, sobre todo para confirmar el diagnóstico de benignidad y descartar eventuales patologías asociadas.

Variedades de fibroadenomas

Fibroadenoma complejo

Se consideran fibroadenomas complejos a aquellos que contienen cambios proliferativos de la mama, como microquistes, adenosis esclerosante, metaplasia apocrina, adenosis e hiperplasia ductal. Algunos autores consideran que pueden estar asociados a un mayor riesgo de cáncer de mama. La aparición de carcinoma en el seno de un fibroadenoma es una entidad poco frecuente, con una incidencia de 0,1-0,3 %.

La aparición de carcinoma en el seno de un fibroadenoma es una entidad poco frecuente, con una incidencia de 0,1-0,3 %.

Fibroadenoma juvenil

Suelen aparecer en mujeres jóvenes y adolescentes, crecen muy rápidamente y llegan a alcanzar un tamaño considerable. Microscópicamente presentan una hiperplasia glandular florida con una mayor celularidad del estroma.

Fibroadenoma gigante juvenil

Es un subtipo infrecuente de fibroadenoma juvenil, representa el 0,5-2 % de todos los fibroadenomas. Se denomina así cuando el tumor alcanza un tamaño mayor de 5 cm o un peso superior a 500 gramos (Figura 20.1). Aparece típicamente entre los 10-18 años y es la principal causa de macromastia unilateral y asimetría mamaria en adolescentes. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con la hipertrofia virginal (sería bilateral) y el tumor *phylloides*.

El tratamiento de los fibroadenomas incluye:

- *Observación*: solo en pacientes jóvenes (< 35 años), pequeño tamaño (< 3 cm) y en los ya conocidos y controlados que no han sufrido ningún cambio.

En nódulos de aparición reciente, en mujeres de edad y con factores de riesgo de cáncer de mama, es preciso realizar al menos una BAG antes de decidir un tratamiento expectante. Si se confirma la sospecha de fibroadenoma, a pesar de ser una mujer de edad o con factores de riesgo, no es necesaria la exéresis ya que el riesgo de malignización es escaso.

- *Tumorectomía*: está indicada la extirpación si el tamaño del tumor es mayor de 3 cm, produce dolor, presenta un crecimiento rápido o ansiedad marcada de la paciente (cancerofobia). También está indicada siempre que haya duda diagnóstica, ya sea clínica, mamográfica, ecográfica o citohistológica.

La elección de la incisión depende del tamaño y de la localización en la mama. Hay que realizarlas en lugares poco visibles, eligiendo si es posible incisiones periareolares o en el surco submamario, para evitar cicatrices deformantes e intentar preservar la funcionalidad de la mama.

Actualmente, tanto la crioblación como la biopsia asistida por vacío (BAV) guiada por ultrasonido, guía estereotáxica o RMN ofrecen enfoques mínimamente invasivos para el tratamiento de fibroadenomas pequeños (< 2-3 cm) en casos seleccionados.



Figura 20.1. *Fibroadenoma gigante juvenil.*

Tumor phyllodes

Es un tumor mixto, caracterizado por la presencia, por una parte, de tejido epitelial y, por otra, de tejido conectivo, con proliferación de elementos celulares del estroma.

Puede presentar diferentes comportamientos: como una masa mamaria benigna, tumor con tendencia a la recidiva local (hasta el 15 %) o como un sarcoma capaz de metastatizar (5 %). Se tratará más específicamente en otro capítulo de esta guía.

Hamartoma mamario

También se denomina fibroadenolipoma. Es un tumor benigno, poco frecuente, que suele aparecer en mujeres de entre 35 y 55 años. Está compuesto por una mezcla de tejidos maduros que normalmente forman la mama, es decir, por ductos, lobulillos, estroma fibroso y tejido adiposo en diferentes proporciones, por lo que se considera “una mama dentro de la mama”.

En la exploración clínica se evidencia una tumoración bien delimitada, elástica, de difícil palpación, ya que su consistencia es similar a la del tejido mamario normal.

En la mamografía se muestra un nódulo de densidad mixta, bien delimitado, redondeado o lobulado y de aspecto heterogéneo, con áreas radiolúcidas que representan el tejido adiposo y áreas densas que corresponden al tejido fibroglandular. Hay muy pocos casos descritos en la literatura especializada de carcinoma ductal y/o lobulillar originados en el interior de hamartomas.

El tratamiento básico consiste en la exéresis de la lesión, pero, si se confirma mediante biopsia la ausencia de atipias, se puede mantener una actitud expectante.

TUMORES MIOEPITELIALES

La mioepiteliosis y la adenosis adenomioepitelial no son estrictamente un tumor, sino más bien proliferaciones benignas; el adenomioepitelioma es el tumor.

Adenosis adenomioepitelial

Lesión proliferativa benigna de estructuras tubulares redondeadas o irregulares, delineadas por epitelio cuboidal o columnar. Hay una capa mioepitelial prominente, focalmente hiperplásica. Es una lesión extremadamente rara y en la mayoría de los casos descritos aparece rodeando a un adenomioepitelioma.

Mioepiteliosis

Es una proliferación multifocal de células mioepiteliales que crecen en pequeños ductos o alrededor de ellos y puede presentar dos variantes: intraductal o peri-

ductal. La variante periductal está frecuentemente asociada a esclerosis. Macroscópicamente es un área firme irregular. Puede haber atipia con actividad mitótica y se denomina mioepiteliosis atípica.

Adenomioepitelioma

Proliferación sólida de células mioepiteliales fenotípicamente variables, alrededor de espacios cubiertos de células epiteliales. Más frecuente en mujeres perimenopáusicas. Son nódulos redondeados y bien delimitados, con tamaño promedio de 2,5 cm. La mamografía y ecografía revelan generalmente una lesión única retroareolar, bien delimitada, redondeada o discretamente lobulada, sin calcificaciones intratumorales. La escisión local es el tratamiento de elección para estos tumores benignos, ya que pueden malignizarse uno o ambos componentes simultáneamente. Si hubiera límites mal definidos y microcalcificaciones se sospechará un comportamiento maligno.

TUMORES MESENQUIMALES

Vasculares

Hemangioma

Tumor benigno o malformación de vasos maduros. Los hemangiomas pueden ser de tipo cavernoso, capilar o juvenil. Son lesiones con apariencia esponjosa pardo-rojiza, bien circunscritas, generalmente pequeñas (0,5 a 2 cm) y raramente palpables, por lo que no permiten la sospecha clínica. Pueden localizarse en el tejido fibroconectivo interglandular, en el tejido subcutáneo o en la fascia prepectoral.

Angiomatosis y hemangiopericitoma

La angiomatosis es una lesión que se caracteriza por la proliferación de pequeñas hendiduras o canales vasculares, vacíos, entremezclados con el tejido glandular mamario, pero sin disecar este, lo cual es un elemento importante para el diagnóstico diferencial con un angiosarcoma. Se presenta predominantemente en pacientes jóvenes y tiene tendencia a recurrir localmente; sin embargo, no hay evidencia de transformación maligna. El hemangiopericitoma es un tumor encapsulado o parcialmente encapsulado, que mide habitualmente entre 1 y 3 cm.

Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa

Es una proliferación estromal miofibroblástica pseudoangiomatosa benigna. Clínicamente puede presentarse como una masa densa bien circunscrita, simu-

lando un fibroadenoma o un tumor filodes. La radiología no es específica. Puede recidivar localmente, pero tiene buen pronóstico.

En los tumores vasculares se debe hacer diagnóstico diferencial con el angiosarcoma.

No vasculares

Miofibroblastoma

Se origina de miofibroblastos. Es más frecuente en varones. Se caracteriza por ser un nódulo bien delimitado, no encapsulado, compuesto por células fusiformes, dispuestas en haces al azar. Si se observan atipias nucleares con adipocitos, puede confundirse con un tumor maligno. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la fascitis nodular, fascitis proliferativa, lipoma fusocelular, neurilemoma, leiomioma y fibromatosis.

Fibromatosis

La fibromatosis mamaria o tumor desmoide mamario, también llamado fibrosarcoma de bajo grado, no metastatiza, pero tiene un crecimiento local agresivo. Se caracteriza histológicamente por la proliferación de una población variable de células alargadas, con escaso pleomorfismo y sin evidencia de actividad mitótica. Clínica y radiológicamente parece una lesión tumoral, de aspecto infiltrativo, que puede ser confundida con un carcinoma mamario. Su tratamiento requiere de una exéresis completa, no como otras proliferaciones de células fusiformes, en las que por su estabilidad puede ser suficiente el diagnóstico por BAG y la observación. El diagnóstico preoperatorio favorece realizar una cirugía con márgenes amplios para evitar la recidiva de estas lesiones.

Lipoma

Es un tumor benigno, compuesto por células adiposas maduras sin células epiteliales. Similar a los de otras localizaciones.

Tumor de células granulares

Se trata de una neoplasia, habitualmente benigna, que se origina en las células de Schwann. El 8 % se presenta en la mama. Clínicamente pueden simular carcinomas al presentarse como masas nodulares o áreas mal delimitadas, con fibrosis importante, fijados a tejidos profundos e incluso pueden producir retracción de la piel. Radiológicamente pueden ser masas mal delimitadas, sin microcalcificaciones. Pocos casos son malignos, metastatizando a ganglios linfáticos, pulmón, hígado y huesos. El diagnóstico diferencial debe establecerse con el carcinoma mamario, adenosis esclerosante, lesiones histiocitarias o metástasis.

Leiomiomas, neurilemomas, neurofibroma

Los leiomiomas son lesiones benignas sumamente raras en la mama. Deben diferenciarse de los leiomiomas de la región del pezón, que son más frecuentes. Los neurilemomas, schwannomas o actualmente denominados “tumores benignos de la vaina nerviosa periférica” son lesiones bien circunscritas, indoloras, móviles, sin evidencia de microcalcificaciones en la mamografía y masas hipoecoicas en ecografía. Los neurofibromas casi siempre aparecen en pacientes con neurofibromatosis.

Estas lesiones se denominan “tumores benignos de células fusiformes del estroma mamario” cuando no se puede precisar el origen celular con inmunohistoquímica.

TUMOR INFLAMATORIO

Las mastitis crónicas son resultado de un estímulo que provoca de modo reactivo la proliferación de un tejido rico en células inflamatorias, fibroblastos y neoformación vascular. La capacidad de imitar clínicamente a los carcinomas nodulares mamarios hace que un porcentaje muy alto de estas lesiones inflamatorias crónicas

La capacidad de las mastitis crónicas para imitar clínicamente a los carcinomas nodulares mamarios hace que un porcentaje muy alto precise de biopsia por punción o exéresis quirúrgica y análisis patológico.

precisen de biopsia por punción o exéresis quirúrgica y análisis por el patólogo. Ambos procesos pueden presentarse como zonas induradas mal delimitadas y acompañarse de retracción de la piel y presencia de adenopatías axilares.

Debe realizarse la tríada diagnóstica de los tumores de mama (exploración clínica, imagen mamográfica/ecográfica y punción-biopsia), y requiere además la evaluación histopatológica de las lesiones. Descartado el cáncer, se realizarán técnicas diagnósticas más específicas. Las principales causas de mastitis crónica las hemos resumido en la tabla 20.2. En la figura 20.2 se aprecian imágenes de siliconomas que provocaron importante reacción inflamatoria a cuerpo extraño.

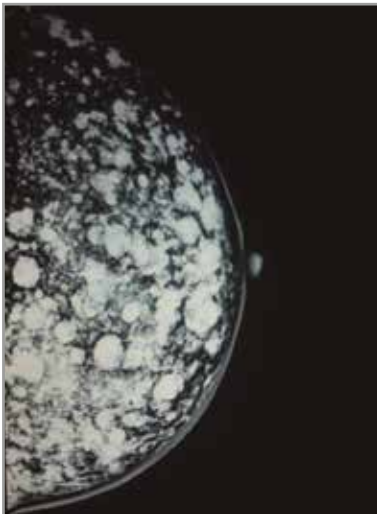


Figura 20.2. Múltiples siliconomas tras inyección de silicona libre que provocan reacción a cuerpo extraño.

TABLA 20.2
CAUSAS DE LOS TUMORES INFLAMATORIOS

<i>Mastitis crónicas infecciosas</i>	<i>Mastitis crónicas no infecciosas</i>
<i>Complicación de infecciones agudas</i>	<i>Primarias de etiología dudosa</i>
Tumor inflamatorio residual a infección o fístulas por: <ul style="list-style-type: none"> – Mastitis aguda o abscesos previos mal curados – Galactoforitis crónica supurativa recidivante – Absceso subareolar recidivante de Zuska Quistes o galactoceles infectados recidivantes Infección postoperatoria residual	Ectasia ductal-mastitis periductal-mastitis de células plasmáticas Mastitis granulomatosa idiopática Lobulillitis linfocítica
<i>Mastitis infecciosas específicas</i>	<i>Enfermedades del tejido conjuntivo</i>
Bacterianas: <ul style="list-style-type: none"> – Tuberculosis – Lepra – Sífilis y enfermedad de Pian – Brucelosis – Salmonelosis – Actinomicosis Fúngicas Parasitarias	<ul style="list-style-type: none"> – Lupus eritematoso – Esclerosis sistémica – Síndrome de Sjogren – Polimiositis – Dermatomiositis – Sarcoidosis – Vasculitis <i>Metabólicas</i> <ul style="list-style-type: none"> – Mastopatía diabética – Amiloidosis mamaria <i>Postráumtica</i> <ul style="list-style-type: none"> – Necrosis grasa – Cuerpos extraños mamaros <i>Postradioterapia</i> <ul style="list-style-type: none"> – Mastitis posradioterapia – Morfea posradioterapia <i>Pseudotumores inflamatorios</i> <ul style="list-style-type: none"> – Mastitis esclerosantes asociadas a IgG 4 – Tumor inflamatorio miofibroblástico (no asociado a IgG 4)

TRAUMATISMOS MAMARIOS

Los traumatismos mamarios no son la prioridad en la valoración inicial de la atención del politraumatizado, si bien deben orientarnos sobre los mecanismos del accidente y valorar lesiones graves toracoabdominales en la proximidad de la mama que precisen tratamiento más urgente, tanto en el reconocimiento inicial (ABC: vía aérea, ventilación, circulación) como en el reconocimiento secundario.

Los traumatismos mamarios no son la prioridad en la valoración inicial de la atención del politraumatizado.

Aunque los traumatismos de partes blandas rara vez constituyen una urgencia quirúrgica, deben ser tratados tan pronto como el estado general del paciente lo permita. Pueden diferirse hasta 24 horas por patología asociada grave del paciente o cuando deba ser trasladado a un centro especializado.

Se distinguen tres tipos principales: cerrados (contusiones), abiertos (heridas) y quemaduras.

CERRADOS

Traumatismo resultante de la aplicación de energía a la mama sin producir herida.

En las niñas pequeñas a las que se comprime el botón mamario por la salida del calostro existe riesgo de provocar una hipoplasia mamaria.

En adultos son más frecuentes por práctica deportiva, agresiones sexuales y accidentes de tráfico.

En los accidentes de tráfico las lesiones generalmente resultan de la compresión del tejido de la mama entre el tórax óseo y el cinturón de seguridad, dando lugar a la aparición de erosiones y abrasiones cutáneas, hematoma de mama, necrosis grasa postraumática en los senos (que pueden ser clínicamente indistinguibles del cáncer de mama) y/o la rotura del parénquima mamario (Figura 20.3).



Figura 20.3. Traumatismo mamario por cinturón de seguridad.

Hematoma

La lesión más frecuentemente asociada es el hematoma, que variará desde pequeñas equimosis a grandes colecciones de sangre palpables que pueden llegar a provocar clínica de hipovolemia, con anemización progresiva en analíticas sucesivas.

Un volumen importante de sangre dentro del tejido subcutáneo o mamario, de horas o días de evolución, puede originar alteraciones del estado general de la paciente y picos de fiebre, apareciendo localmente dolor e inflamación. Hay riesgo de infección por necrosis de zonas adyacentes.

Tratamiento del hematoma: el volumen y la evolución en el tiempo condicionarán el tratamiento:

- *Hematoma pequeño*: aplicación de frío local, vendaje compresivo y analgésicos sin efecto antiagregante.
- *Hematoma infectado*: procede tratarlo como un absceso, con desbridamiento y drenaje.
- *Hematoma de gran tamaño, expansivo*: en paciente estable y con sangrado activo por desgarros de arterias mamarias de gran calibre (visibles con angio-TC), puede ser necesaria la embolización del vaso sangrante con control radiológico o la intervención quirúrgica para evacuar el hematoma y realizar hemostasia. En paciente inestable sin otro foco de sangrado, se recomienda pasar directamente al quirófano sin intento de embolizar para realizar hemostasia quirúrgica. Es muy raro tener que completar en el quirófano una mastectomía por avulsión.

Esteatonecrosis

La liponecrosis o esteatonecrosis mamaria es debida principalmente a un traumatismo accidental o yatrogénico en la mama que produce un hematoma, cuya resolución desencadena una isquemia tisular con necrosis que rompe y fragmenta las células grasas, con reacción inflamatoria crónica.

Se produce una cavidad quística con lesiones fibrosas adyacentes permanentes que puede simular clínica y mamográficamente una lesión maligna, aunque otras veces presenta imágenes radiológicas muy características de esteatonecrosis. La RM también puede ser útil en estos casos.

La tumoración palpable del hematoma y la necrosis grasa pueden dar lugar a sospecha de un carcinoma de mama, especialmente en mujeres añosas, tomadoras de medicación antiagregante, que no recuerdan el antecedente traumático. Se debe realizar la tríada diagnóstica de los tumores palpables de mama (exploración clínica, imagen mamográfica/ecográfica y biopsia dirigida por punción). En controles sucesivos, la licuefacción central y reabsorción espontánea del hematoma llevarán a su progresiva disminución de tamaño hasta desaparecer y se confirmará la benignidad, pero en la liponecrosis la induración permanece del mismo tamaño.

ABIERTOS: HERIDAS

El tratamiento básico de las heridas pretende eliminar tejidos desvitalizados y cuerpos extraños, obtener una restauración fisiológica y aislar con apósitos.

En función del alcance de la lesión puede ser necesario el uso de anestesia general, local o local con sedación.

En condiciones asépticas se realizará exploración de las estructuras anatómicas, valoración del alcance de la lesión y limpieza de la herida, mediante lavados con suero fisiológico, antisépticos y cepillado. Se eliminan los restos de cuerpos extraños y tejido desvitalizado (Friedrich), intentando ser conservadores con objeto de evitar posteriores defectos estéticos. Tras hemostasia de la herida, se realiza sutura primaria, con drenaje, o bien sutura diferida a los 3-5 días en los siguientes casos:

- Herida muy contaminada o con muchos cuerpos extraños.
- Gérmenes muy patógenos.
- Heridas muy contusas y trayectos irregulares.
- Heridas con tratamiento demorado más de 24 horas.

Profilaxis antibiótica en las heridas potencialmente contaminadas: cloxacilina o cefazolina que cubra gérmenes gram positivos. Antibióticos de más espectro si existiese mayor contaminación (por ejemplo heridas por asta de toro), como amoxicilina/ácido clavulánico.

Profilaxis antitetánica: según vacunación previa y se consideren las heridas tetanígenas o no.

Profilaxis antirrábica: solo en zonas geográficas donde se han detectado casos.

QUEMADURAS Y CAUSTICACIONES

No se diferencian en tipos y tratamientos de otras áreas del cuerpo.

Pueden provocar cicatrices retráctiles con afectación psicológica que precisen de cirugía reparadora.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernardello E, Bustos J. Condición fibroquística de la mama. En: Lesiones Benignas de la Mama. 1.ª ed. Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires; 2012. p. 189-207.
- Bernardello P. Semiología general de la Mama. Enfermedades benignas. En: Ferraina P, editor. Cirugía de Michans. 5.ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2002. p. 281-91.
- D'Orsi CJ, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS®. Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed: Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
- Ferbeyre-Binelfa L, Ramírez-Bollas J, Bautista-Pina V, Espejo-Fonseca R, Ruvalcaba-Limon E, Serratos-Garduno E. Fibromatosis of the breast. Report of two cases and review of the literature. Cirugía y Cirujanos. 2009;77(4):313-8; 291-6.
- Gatta G, Pinto A, Romano S, Ancona A, Scaglione M, Volterrani L. Clinical, mammographic and ultrasonographic features of blunt breast trauma. European Journal of Radiology. 2006;59(3):327-30.
- Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision. The Breast Journal. 2008;14(3):275-8.

- Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet*. 1987;2(8571):1316-9.
- John BJ, Griffiths C, Ebbs SR. Pleomorphic adenoma of the breast should be excised with a cuff of normal tissue. *The Breast Journal*. 2007;13(4):418-20.
- Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, White M, Carolin K, et al. Cryoablation treatment of benign breast lesions with 12-month follow-up. *Am J of Surg*. 2004;188(4):340-8.
- Kennedy M, Masterson AV, Kerin M, Flanagan F. Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. *Journal of Clinical Pathology*. 2003;56(10):721-4.
- Linda A, Zuiani C, Furlan A, Londero V, Girometti R, Machin P, et al. Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: how often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant? *AJR*. 2010;194(4):1146-51.
- Page DL, Dupont WD. Benign breast disease: indicators of increased breast cancer risk. *Cancer Detection and Prevention* 1992;16(2):93-7.
- Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer*. 1996;78(2):258-66.
- Pike AM, Oberman HA. Juvenile (cellular) adenofibromas. A clinicopathologic study. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1985;9(10):730-6.
- Salemis NS, Gemenetzis G, Karagkiouzis G, Seretis C, Sapounas K, Tsantilas V, et al. Tubular adenoma of the breast: a rare presentation and review of the literature. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2012;4(1):64-7.
- Sanders C, Cipolla J, Stehly C, Hoey B. Blunt breast trauma: is there a standard of care? *The American surgeon*. 2011;77(8):1066-9.
- Schwartz SI SG, Spencer, FC. *Principios de Cirugía*. 7.^a ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
- Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, Craciun I, Libson E, Mally B. Incidence and management of complex fibroadenomas. *AJR*. 2008;190(1):214-8.
- Song CT, Teo I, Song C. Systematic review of seat-belt trauma to the female breast: A new diagnosis and management classification. *JPRAS*. 2015;68(3):382-9.
- Stout AP. The relationships of benign lesions of the breast to cancer. *Journal of the National Medical Association*. 1954;46(6):375-81.
- Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, Massey HD, de Paredes S. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology*. 2007;242(1):58-62.
- Tavassoli F HH, Rosai J, Holland R, Ellis I, Schnitt S, et al. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology of the Breast and Female Genital Organs*. Tavassoli F, Devilee P, editors. Lyon: IARC Press (WHO); 2003. p. 63-73.
- Tavassoli FA. Myoepithelial lesions of the breast. Myoepitheliosis, adenomyoepithelioma, and myoepithelial carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1991;15(6):554-68.
- Torregroza-Diaz Granados E. Tumores papilares intraductales del seno. *Rev Colomb Cir*. 2010;25:131-50.

Lesiones premalignas y de alto riesgo de mama

J. M. de León Carrillo, M. Fernández Venegas

Introducción

Cicatriz radial

Lesiones papilares

Adenomas del pezón

Papilomas intraductales

Papilomatosis juvenil

Lesiones proliferativas intraepiteliales mamarias

Hiperplasia ductal usual

Atipia epitelial plana

Hiperplasia ductal atípica

Neoplasia lobulillar

INTRODUCCIÓN

Entre los factores conocidos de riesgo de cáncer de mama: edad, sexo, reproductivos, dietéticos, hormonales endógenos y exógenos, radiaciones ionizantes, contaminación ambiental, familiares, mutaciones genómicas y el antecedente previo de haber padecido un cáncer de mama, tienen una especial relevancia las lesiones histopatológicas conocidas como preneoplásicas.

Las lesiones precursoras del cáncer de mama son un conjunto de procesos patológicos enmarcados según la clasificación histológica de Ellis como B3 o lesiones de potencial maligno.

Las lesiones precursoras del cáncer de mama son un conjunto de procesos patológicos enmarcados según la clasificación histológica de Ellis como B3 o lesiones de potencial maligno.

La generalización de los programas de detección precoz de cáncer de mama ha incrementado el diagnóstico de lesiones no palpables y la biopsia percutánea se ha convertido en el método de elección para confirmar anatomopatológicamente estas lesiones, como alternativa a la biopsia quirúrgica.

Su incidencia constituye el 10 % de la cirugía de las lesiones benignas de mama y su importancia radica en saber cuál es su manejo y su verdadero potencial como precursores confirmados del cáncer de mama.

Dupont y Page en 1985 fueron los primeros en realizar una revisión extensa que tras un estudio retrospectivo con 10.000 biopsias benignas determinaron el riesgo que presentaban estas lesiones y las dividieron en tres grupos: lesiones no proliferativas sin riesgo, lesiones proliferativas sin atipia con un riesgo relativo (RR) de 1,9 y lesiones proliferativas con atipias con RR de 5,3.

El objetivo de nuestra exposición es valorar las lesiones premalignas (LPM) de alto grado, analizando su manejo diagnóstico y la actitud quirúrgica de las mismas:

- Cicatriz radial.
- Lesiones papilares.
- Atipia epitelial plana.
- Hiperplasia ductal atípica.
- Neoplasia lobulillar.

CICATRIZ RADIAL

Pertenece al grupo de lesiones esclerosantes complejas. Es una lesión difícil de distinguir del carcinoma infiltrante por su presentación mamográfica como una lesión estelar. Fueron identificadas en 1928 por Semb, y Linell propuso el término de “cicatriz radial”.

Su importancia es doble: primero, porque pueden simular carcinomas tanto en el estudio de imagen como en la exploración clínica y microscópica, y, en segundo lugar, porque se asocian con un aumento del riesgo de cáncer posterior.

Su incidencia oscila entre un 4 y un 28 %, aunque el promedio de cicatrices radiales encontradas en biopsias de mama por patología benigna es de un 7 %; pueden ser multicéntricas y bilaterales.

En el examen macroscópico son lesiones muy similares al carcinoma escirro y patológicamente se caracterizan por una distorsión de la arquitectura estrellada, con una zona central fibroelástica y bandas de conjuntivo que atrapan lobulillos y ductos, con áreas de adenosis lobulillar e hiperplasia ductal, con la presencia, la mayoría de las veces, de microcalcificaciones. Pero con el dato patognomónico patológico de la persistencia de células mioepiteliales confirmadas por análisis inmunohistoquímico (IHQ) con marcadores para p63 y calponina.

Clínicamente suelen ser lesiones menores de 1 cm y las de mayor tamaño se presentan como tumoración palpable e incluso con retracción cutánea por la tracción de las bandas fibrosas.

En el estudio de imagen en mamografía se presentan como una distorsión espicular con centro de menor densidad.

Tiene un RR de 3 y existe una infraestimación en la biopsia percutánea del 22 %.

El tratamiento va desde el seguimiento clínico-radiológico tras una biopsia asistida por vacío (BAV) con suficiente material que permita descartar la presencia de un cáncer concomitante, pero actualmente sigue recomendándose la exéresis de la lesión con márgenes, por su asociación con carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y carcinoma infiltrante de bajo grado tipo tubular (véase *Adendum*, página 294).

Tiene un RR de 3 y existe una infraestimación en la biopsia percutánea del 22 %.

El tratamiento va desde el seguimiento clínico-radiológico tras una BAV con suficiente material, pero sigue recomendándose la exéresis de la lesión, por su asociación con CDIS y carcinoma infiltrante de bajo grado tipo tubular.

LESIONES PAPILARES

Constituido por un grupo heterogéneo de lesiones con un potencial precursor variado. Son poco frecuentes, con una incidencia del 10 % de las lesiones mamarias benignas y menos de 1 % de los cánceres de mama, con apariencias clínicas, radiológicas y patológicas distintas. Dentro de este grupo se incluyen: el papiloma único o múltiple, la papilomatosis juvenil, el carcinoma papilar intraductal, el carcinoma micropapilar invasor y el carcinoma papilar.

La forma de presentación clínica más común es la telorrea uniorificial espontánea o masa palpable. Pueden ser asintomáticas, descubiertas casualmente en una mamografía de cribado. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos y no son fiables para diferenciar entre lesiones benignas y malignas.

El hallazgo más frecuente en la mamografía es un nódulo único o múltiple, bien delimitado, en el que un 25 % se asocia con calcificaciones de aspecto benigno, con una apariencia sólida o mixta por ecografía dentro de un conducto dilatado o en la pared de un quiste. En los casos de telorrea uniorificial espontánea estará indicada la realización de galactografía en la que se observan defecto/s de repleción intraductales murales bien definidos de contornos lisos o lobulados o una dilatación ductal con obstrucción parcial o total del conducto.

La resonancia magnética (RM) puede ayudar a valorar aquellos casos de telorrea uniorificial en los que no se puede realizar la galactografía y puede establecer la extensión y distribución de las lesiones en pacientes con papilomatosis múltiple.

La infraestimación de la biopsia percutánea es marcada, tanto para la BAG como para la BAV, varía entre un 0-67 %.

Las lesiones papilares representan un 5 % de las lesiones identificadas en las biopsias percutáneas. La infraestimación de la biopsia percutánea es marcada, tanto para la biopsia con aguja gruesa (BAG) como para la BAV, varía según las series entre un 0-67 %. En general existe consenso en recomendar la escisión quirúrgica en cualquier lesión papilar con atipia en la biopsia percutánea por su alto porcentaje de infraestimación.

Sin embargo, es una cuestión debatida en la actualidad la necesidad de tratamiento quirúrgico de papilomas benignos muestreados con BAV y con hallazgos enteramente benignos sin atipias. Estas lesiones podrían ser controladas con pruebas de imagen debido a la baja probabilidad de infraestimación. En los últimos años los sistemas de BAV han disminuido el porcentaje de infraestimación y se han convertido en una opción terapéutica en lesiones papilares únicas de pequeño tamaño.

A continuación se desarrollarán las tres lesiones papilares precursoras más frecuentes.

Adenomas del pezón

Conocido también como papilomatosis florida de los conductos del pezón, adenoma papilar del pezón y adenomatosis erosiva del pezón. Son tumores sólidos localizados en el pezón o región subareolar. Se manifiestan por telorrea o lesión palpable retroareolar o tumoración que ocupa el pezón, exteriorizándose a veces por un galactóforo. Son lesiones benignas y con escaso RR, 2. El tratamiento consiste en su extirpación completa.

Papilomas intraductales

Se dividen en dos grupos: solitarios o centrales y periféricos o múltiples.

Papilomas intraductales solitarios

Tumores que afectan a mujeres de entre 30-50 años; su tamaño es inferior a 1 cm, generalmente pequeños, entre 3 a 4 mm, y pueden estar localizados en un conducto principal o ser intraquísticos. El tumor suele estar unido a la pared por un fino tallo, aunque puede ser sésil y de consistencia muy friable; suele debutar con una secreción serosa o sanguinolenta persistente y suele ser diagnosticado por citología de la secreción o en estudios de imagen (ecografía, galactografía o ductoscopia).

Generalmente son benignos, pero se pueden asociar con alta frecuencia con HDA (14 %) y CDIS de bajo grado (10 %), que es lo que le da su verdadero valor como precursor (Rizzo y cols.). Aumentando el RR de 3,5 a 7 e incluso 13 cuando son múltiples.

Su tratamiento es la extirpación, ya sea por microductectomía identificando el conducto afectado, canalizándolo y, a veces, instilando un colorante en su interior, o ductoscopia, en caso de disponer de la técnica y ser abordables por ella.

Papilomas intraductales múltiples

Se define como papilomatosis múltiple a la presencia de, al menos, cinco papilomas separados dentro de un segmento de tejido mamario (con frecuencia se encuentran en número considerablemente mayor) o de su presencia en, al menos, dos bloques consecutivos del tejido de la pieza quirúrgica; de localización periférica o subareolar en la mayoría de casos, involucra a ductos adyacentes y se acompaña de fibrosis, de manera que se presenta frecuentemente en forma de nódulo o masa palpable. Existen múltiples datos acerca de la relación entre la papilomatosis múltiple y un aumento de riesgo de cáncer de mama. Un grado variable de atipia puede hallarse en este tipo de lesiones: cambios columnares con atipia hasta hiperplasia atípica (HDA) e incluso CDIS en el tejido circundante. Con un alto RR de desarrollar un cáncer (5-13).

Suelen afectar a mujeres de la quinta década de la vida, se asocian clínicamente menos a telorrea, son periféricos y bilaterales.

Su diagnóstico con biopsia percutánea subestima la incidencia de malignidad, por lo que el análisis histológico de la totalidad de la pieza es obligado (Rizzo y cols.).

El tratamiento estaría basado en la cirugía del lóbulo, identificando los conductos afectados y realizando una extirpación amplia, centrada en el canalículo principal; cuando la zona es extensa se debe contemplar la mastectomía simple con reconstrucción inmediata.

Su tratamiento es la extirpación, ya sea por microductectomía identificando el conducto afectado, canalizándolo y, a veces, instilando un colorante en su interior, o ductoscopia.

El tratamiento de la papilomatosis múltiple se basa en la cirugía del lóbulo. Cuando la zona es extensa se debe contemplar la mastectomía simple con reconstrucción inmediata.

Papilomatosis juvenil

Descrita por Rosen en 1980, se observa en mujeres jóvenes y adolescentes, con una media de 23 años, pero también se ha descrito en la cuarta década de la vida. Suele cursar con una tumoración circunscrita y móvil; difícil de distinguir de un fibroadenoma; histológicamente se asocia a los cambios fibroquísticos; no son capsuladas y se asocian con una proliferación epitelial intensa con características muy similares al CDIS. Comporta un elevado riesgo de cáncer de mama, en especial cuando es bilateral y concurren antecedentes familiares de un RR de 13.

Su tratamiento es la exéresis amplia con margen y, a veces, la mastectomía.

Su tratamiento es la exéresis amplia con margen y, a veces, la mastectomía.

LESIONES PROLIFERATIVAS INTRAEPITELIALES MAMARIAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las lesiones proliferativas intraepiteliales mamarias (clasificación de 2003 realizada por Tavassoli y refrendada en el consenso de San Gallen de 2005 por Viale), se dividen en dos grandes grupos: las que tienen un fenotipo ductal y las de fenotipo lobulillar.

A. Fenotipo ductal:

- Hiperplasia ductal usual (HDU).
- DIN 1A: atipia epitelial plana (AEP).
- DIN 1B: hiperplasia atípica (HDA).
- DIN 1C: CDIS de bajo grado.
- DIN 2: CDIS de grado intermedio.
- DIN 3: CDIS de alto grado.

B. Fenotipo lobulillar:

- LIN 1: neoplasia lobulillar sin atipia o hiperplasia lobulillar (HL).
- LIN 2: neoplasia lobulillar atípica o hiperplasia lobulillar atípica (HLA).
- LIN 3: constituido por carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) y su variante pleomórfica (CLISP) con células en anillo de sello, con necrosis acompañante y distensión máxima del acino, lo que le confiere especial relevancia y agresividad.

Trataremos en este capítulo solo las lesiones proliferativas precursoras neoplásicas, ya que no es objeto de nuestra exposición el CDIS.

Hiperplasia ductal usual (HDU)

Proliferación del epitelio ductal mayor de 2 capas de células con sobreexpresión de E-cadherina, RH positivos y negatividad de c-erb-B2, distinguiendo entre:

- Hiperplasia leve entre 2 y 4 células.
- Hiperplasia florida mayor de 4 células.

No se considera un precursor con un RR bajo, entre 1,2-2, y no tiene sustrato mamográfico, salvo cuando se asocia a necrosis o microcalcificaciones.

No se considera un precursor con un RR bajo, entre 1,2-2, y no tiene sustrato mamográfico, salvo cuando se asocia a necrosis o microcalcificaciones.

Su diagnóstico con biopsia percutánea no requiere tratamiento quirúrgico, solo seguimiento.

Atipia epitelial plana (DIN 1A)

Su diagnóstico con biopsia percutánea no requiere tratamiento quirúrgico, solo seguimiento.

Debido a los avances técnicos y al incremento diagnóstico de anomalías mamográficas, por la generalización de los estudios de cribado mamográfico, con el aumento concomitante del número de biopsias percutáneas de mama, se ha detectado un número creciente de lesiones de células columnares (CCL).

Estas lesiones corresponden a cambios epiteliales en la mama acordes con unidades ducto-lobulillares terminales (UDLT) dilatadas, con presencia de epitelio columnar con células que se caracterizan por protrusiones apicales (*apical scouts*), con presencia de secreción luminal que se puede calcificar. La clasificación más detalladamente descrita es la aplicada por Schnitt:

- CCC: cambios células columnares o adenosis de conducto ciego. Se caracteriza por una sola capa de células columnares.
- CCH: hiperplasia de células columnares con múltiples capas estratificadas con acolchonamiento apical.
- AEP o FEA: atipia epitelial plana o *flat epithelial atypia*. Células monomórficas con atipia citológica y hociocos apicales exagerados.

La lesión ahora conocida como FEA fue descrita originalmente por Azzopardi como carcinoma de apego (*clinging carcinoma in situ*). En 2003 el Grupo de Trabajo de Patólogos de Mama de la Organización Mundial de la Salud acuñó el término de FEA.

Al igual que las otras lesiones de células columnares, se presenta habitualmente en mujeres de 30-50 años, de forma asintomática. Se detecta principalmente mediante mamografía. El hallazgo de presentación mamográfico más frecuente es la detección de microcalcificaciones, más habitualmente del tipo amorfas y también heterogéneas o pleomórficas finas, que son indistinguibles de las microcalcificaciones presentes en otras LCC, en la HDA o el CDIS. La FEA, cuando presenta traducción ecográfica, suele manifestarse como pequeña imagen de nódulo hipocogénico, irregular, de márgenes microlobulados o de ecoestructura compleja, con calcificaciones asociadas o sin ellas. Esta forma de presentación no es específica de la FEA y es similar a la observada en la HDA y CDIS. Estos hallazgos ecográficos son útiles como guía para la realización de la biopsia percutánea.

La FEA puede coexistir con hiperplasia ductal atípica (HDA), carcinoma ductal *in situ* y carcinoma invasor de bajo grado, como es el carcinoma tubular, a diferencia de las otras lesiones columnares. Tiene un RR de 2 y una infraestimación en la biopsia percutánea del 3 al 30 %. La infraestimación es mayor cuando su presentación clínica es como un nódulo en la ecografía, por lo que se recomienda en estos casos la escisión quirúrgica. También es mayor con la BAG que con la BAV y se recomienda esta última como técnica de elección.

La diferenciación entre CCC, CCH y FEA es clínicamente significativa: CCC y CCH son consideradas lesiones benignas y no son subsidiarias de tratamiento quirúrgico, mientras que FEA puede estar asociada e incluso ser un precursora del CDIS de bajo grado y de la HDA. Por lo tanto, la identificación de FEA en la biopsia percutánea obliga, a pesar de la posibilidad de sobretratamiento, ya que generalmente son lesiones de evolución lenta, a la exéresis del resto de la lesión por la alta asociación a HDA y CDIS.

La posibilidad de seguimiento con pruebas de imagen sin exéresis quirúrgica podría ser considerada en aquellos casos en los que se consigue la extirpación completa de las micro-

CCC y CCH son consideradas lesiones benignas y no son subsidiarias de tratamiento quirúrgico. La identificación de FEA en la biopsia percutánea obliga a la exéresis del resto de la lesión por la alta asociación a HDA y CDIS.

calcificaciones mediante los cilindros obtenidos con la BAV y con un resultado de FEA focal en el examen histológico.

La gestión posterior de las pacientes será su seguimiento radiológico con mamografía anual.

Hiperplasia atípica (DIN 1b) (HDA)

Lesión neoplásica intraductal que no cumple todos los criterios citológicos y arquitecturales propios del CDIS de bajo grado (BG) es una mezcla de HDU más células de CDIS de BG. Lesión neoplásica intraductal con todos los criterios de CDIS-BG de dimensiones reducidas, el límite cuantitativo se ha definido en 2 mm.

Es la lesión histológica más frecuente: el 20 % de las biopsias realizadas por calcificaciones y el 5 % de todas las biopsias percutáneas.

Incremento de riesgo moderado: RR de carcinoma infiltrante entre 2,4-13 %, rango influenciado si se asocia con una historia familiar de cáncer de mama.

Existen dos características histológicas que influyen el riesgo entre las mujeres con hiperplasia atípica: la cuantificación de los focos por separado de hiperplasia atípica (mayor número de focos se asocia con un riesgo más alto) y el grado de involución glandular (cuanto mayor es el grado de involución, menor será el riesgo).

En estudios con seguimiento a largo plazo, la hiperplasia atípica se ha demostrado que confiere un riesgo absoluto elevado, con una incidencia acumulativa de cáncer de mama cercana al 30 % a los 25 años de seguimiento. Esta alta incidencia acumulativa no es ampliamente reconocida y, por lo tanto, las mujeres con hiperplasia atípica no son incluidas en muchas pautas de seguimiento y tratamiento de alto riesgo.

Su manifestación clínica principalmente es el hallazgo en la mamografía de un área de microcalcificaciones amorfas o pleomórficas. Pueden aparecer solas o asociadas a nódulos o distorsiones focales. Los hallazgos ecográficos representan con frecuencia los de la lesión subyacente sobre la que se desarrolla la HDA y su localización periférica o central. La HDA de origen periférico puede presentar un aumento de tamaño anómalo de un grupo de UDLT con y sin calcificaciones asociadas. En caso de que la HDA sea central (surge en el interior de un papiloma), puede aparecer como un nódulo sólido en el interior de un conducto ectásico. La resonancia magnética (RM) de seguimiento realizada a pacientes de alto riesgo con mutaciones genéticas ha contribuido al aumento de la detección de estas lesiones. La HDA constituye la lesión premaligna más frecuentemente encontrada en la BAV guiada por RM en todos los estudios, con un 51-61 % de todas las lesiones. También es la que muestra mayor porcentaje de infraestimación. La presentación más frecuente de estas lesiones es el realce de tipo no nodular de distribución lineal y ductal.

La infraestimación en biopsia percutánea es del 50 % si utilizamos una aguja de 14 G y si es de 9 G, del 20 %.

La infraestimación en biopsia percutánea es del 50 % si utilizamos una aguja de 14 G y si es de 9 G, del 20 %.

Su tratamiento es la extirpación de la lesión por la alta asociación con CDIS e infiltrante; una vez descartada la malignidad, no necesita márgenes. No está indicada la mastectomía de reducción de riesgo en HDA, salvo en los casos con

mutación germinal conocida, irradiación torácica previa en mujeres menores de 30 años, agregación familiar y presencia de neoplasia lobulillar.

Se ha postulado quimioprevención con SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos) o IA (inhibidores de la aromatasas), aunque estos ensayos están centrados en la disminución del cáncer de mama en la población de riesgo. En cuatro ensayos clínicos de quimioprevención, que compararon SERM o IA con placebo, se han incluido pacientes con HDA: NSABP, P-1: con tamoxifeno, MAP.3: con exemestano, IBIS-I: con tamoxifeno, e IBIS-II: con anastrozol. Un total de 2.009 mujeres con HDA fueron asignadas al azar para recibir un agente activo o placebo en estos ensayos y se observaron reducciones de riesgo en HDA que oscilaron desde 41 % hasta 79 %, lo que sugirió un beneficio aún mayor que en la población total tratada con agente activo.

El seguimiento será anual con mamografía, aunque cada vez se están demandando más estudios con RM.

Su tratamiento es la extirpación de la lesión por la alta asociación con CDIS e infiltrante; una vez descartada la malignidad, no necesita márgenes. No está indicada la mastectomía de reducción de riesgo en HDA, salvo excepciones.

Se ha postulado quimioprevención con SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos) o IA (inhibidores de la aromatasas),

Neoplasia lobulillar (LIN)

Término propuesto por Haagensen en 1978. La neoplasia lobulillar incluye el espectro que va desde la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) hasta el CLIS. La tendencia actual es usar el nombre genérico porque son la misma entidad nosológica y la diferencia es cuantitativa, como en la HDA con el CDIS de bajo grado.

Proliferación de células pequeñas poco cohesivas, originadas en la unidad ducto-lobulillar terminal, que causa variable grado de distensión de las unidades acinares. Tienen en común la no expresión de E-cadherina, RH positivos y C-erb-2 negativo.

No tienen expresión clínica ni mamográfica y su diagnóstico suele ser incidental en el estudio patológico de lesiones biopsiadas por otro motivo. Sin embargo, en el caso de CLIS pleomórfico se observan con alta frecuencia microcalcificaciones pleomórficas y amorfas; en ocasiones, se asocia con lesiones benignas como fibroadenoma y adenosis esclerosante y en la misma pieza puede formar lesiones híbridas ducto-lobulillares.

Su prevalencia es relativamente baja, su frecuencia asociado a carcinomas entre 1-3,8 % y en biopsias benignas entre 0,5-4 %. Suele ser multifocal, multicéntrico en un 85 % y bilateral en un 30 %.

La neoplasia lobulillar es un precursor no obligado para el cáncer invasor (ductal o lobulillar) en cualquiera de las mamas, pero solo una minoría lo desarrolla.

La media de edad de las pacientes a las que se les diagnostica una neoplasia lobulillar está sobre los 40-50 años, 10 años antes en las que se aprecia el intervalo de mayor frecuencia de cáncer de mama infiltrante.

La incidencia acumulada de carcinoma invasor en las mujeres con neoplasia lobulillar aumenta en 1 % anual y el riesgo es el mismo para ambas mamas, por

lo que el riesgo acumulado a lo largo de la vida es de un 30-40 % de desarrollar un carcinoma infiltrante. El cáncer infiltrante puede aparecer en cualquiera de las dos mamas, pero es tres veces más frecuente en la mama ipsilateral y el tipo de neoplasia invasora que se objetiva entre un 25-50 % es un carcinoma lobulillar invasor.

El RR es de 6,9 a 12 y se incrementa hasta un 13 si existen antecedentes familiares de cáncer de mama en un familiar de primer grado.

La quimiopprofilaxis con tamoxifeno o con raloxifeno o inhibidores de la aromataasa disminuyen entre un 56-65 % la incidencia de cáncer de mama invasivo en pacientes con neoplasia lobulillar confirmada.

El RR es de 6,9 a 12 y se incrementa hasta un 13 si existen antecedentes familiares de cáncer de mama en un familiar de primer grado.

La infraestimación en la biopsia percutánea es de un 20 % (10-35 %), por lo que su hallazgo obliga a realizar una biopsia quirúrgica por el elevado incremento de la asociación de un CDIS o de una neoplasia invasora, que es mucho más frecuente en la variante pleomórfica.

Las estrategias terapéuticas deben tener en cuenta que el riesgo es mayor para ambas mamas y en la mayoría de los casos se opta por llevar a cabo una estricta vigilancia con estudio de imagen mamario con mamografía y RM para detectar de forma precoz el desarrollo de un cáncer.

La quimiopprofilaxis con tamoxifeno (demostrada en los ensayos BCPT, NSABP P-1, IBIS I) o con raloxifeno (NSABP P-2, STAR, CORE, MORE) o inhibidores de la aromataasa de tercera generación, especialmente exemestano (ensayo MAP3), disminuyen respectivamente entre un 56-65 % la incidencia de cáncer de mama invasivo en pacientes con neoplasia lobulillar confirmada.

La cirugía profiláctica con mastectomía bilateral disminuye el riesgo en un 90-95 %, pero debe reservarse esta opción para la concomitancia de antecedentes familiares y mamas de difícil seguimiento con técnicas de imagen.

La actitud terapéutica más consensuada en la neoplasia lobulillar clásica es la extirpación de la lesión, en especial en lesiones radiológicas discordantes con el estudio patológico obtenido con BAG y no es obligatoria la presencia de márgenes libres, salvo en la variante pleomórfica, en la que es perentoria la presencia de márgenes libres y si existe concomitantemente con un carcinoma infiltrante no es una contraindicación del tratamiento conservador de la mama, aunque según Sasson existe un incremento de riesgo de un segunda neoplasia primaria a los 5 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Aranda López FI, Peiró Cabrera G, Alenda González C. Lesiones de células columnares y atipia epitelial plana de la mama. Rev Esp Patol. 2006;39(2):81-5.
- Barco I, García Fernández A, Piqueras M, Reñé A, Rodríguez X, Salas A, et al. Papilomatosis múltiple: presentación clínica y radiológica. Rev Senología Patol Mam. 2010;23(5):214-7.
- Craig A. Histología y características bilógicas de las lesiones mamarias preneoplasicas. En: Harris R, Lippman M, Morow M, Osborne K. Enfermedades de la Mama. 4.ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 321-33.

- Dixon M, Bundred N. Planteamiento diagnóstico-terapéutico ante los trastornos del sistema ductal y las infecciones. En: Harris R, Lippman M, Morow M, Osborne K. *Enfermedades de la Mama*. 4.^a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 42-51.
- Douglas-Jones AG, Denson JL, Cox AC, Harries IB, Stevens G. Radial scar lesions of the breast diagnosed by needle core biopsy: analysis of cases containing occult malignancy. *J Clin Pathol*. 2007;60:295-8.
- Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312:146-51.
- Ellis IO, Humphreys S, Michell M, et al.; UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol*. 2004;57:897-902.
- Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Modern Pathology*. 2010;23:S1-S7.
- Evers K. Biopsia guiada por imagen de las lesiones mamarias no palpables. En: Harris R, Lippman M, Morow M, Osborne K. *Enfermedades de la Mama*. 4.^a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 192-204.
- Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical Hyperplasia of the Breast. Risk Assessment and Management Options. *N Engl J Med*. 2015;372:1.
- Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7:211-7.
- Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1978;42:737-69.
- Kilbride K, Newman L. Carcinoma lobulillar in situ: enfoque diagnóstico y terapéutico. En: Lippman HR, Morow M, Osborne K. *Enfermedades de la Mama*. 4.^a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 341-34.
- López García MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010;57:171-92.
- Länger F, Hille-Betz U, Kreipe HH. Papillary lesions of the breast. *Pathologie*. 2014;35(1):36-44.
- Mariscal Martínez LJ, Pina Insausti C. Imágenes diagnósticas de las lesiones premalignas y de las lesiones preinvasoras. En: Modolell Roig A, Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M. *Lesiones premalignas y preinvasoras en patología mamaria. Una visión actualizada y práctica*. SESPM; 2013.
- Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic Lobular Carcinoma In Situ and Atypical Lobular Hyperplasia at Percutaneous Breast Core Biopsy. Outcomes of Prospective Excision. *Cancer*. 2013;119:1073-9.
- Neal L, Sandhu NP, Hieken T, Glazebrook KN, Mac Bride MB, Dilaveri CA, et al. Diagnosis and management of benign, atypical and indeterminate breast lesion detected and core needle biopsy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(4):536-46.
- Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30:1065-8.
- Rastogi P, Lo S, Vogel V. Quimioprofilaxis: aspectos clínicos. En: Lippman HR, Morow M, Osborne K. *Enfermedades de la Mama*. 4.^a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 304-20.
- Rizzo M, Lund MJ, Oprea G, Schneiderjan M, Wood WC, Mosunjac M. Surgical Follow-Up and Clinical Presentation of 142 Breast Papillary Lesions Diagnosed by Ultrasound-Guided Core-Needle Biopsy. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(4):1040-7.
- Said SM, Visscher DW, Nassar A, Frank RD, Vierkant RA, Frost MH, et al. Flat Epithelial Atypia and Risk of Breast Cancer: A Mayo Cohort Study. *Cancer*. 2015;2:1-8.
- Schnitt J. Flat epithelial atypia classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res*. 2003;5:263-8.
- Tavasoli FA, Devilee P. *Pathology & Genetics. Tumors of the Breast and female genital organs*. 3.^a ed. Lyon: IARC; 2003.
- Tavassoli FA. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2:116-7.

CICATRIZ RADIAL-ADENDUM

Se denomina cicatriz radial si su tamaño es inferior a 1 cm y lesión esclerosante compleja si es superior.

El manejo diagnóstico y terapéutico de las lesiones preneoplásicas está en el límite del infradiagnóstico y el sobretratamiento como hemos visto en el desarrollo del capítulo.

Como alternativa disponemos del sistema de escisión percutánea de mama Intact®-BLES (Elswood Group B. V., The Netherland-Intact Medical, Framingham, EE. UU.), que ha sido utilizado como método de biopsia opcional a otros dispositivos de biopsia asistida por vacío y ha sido validado como un método seguro y eficaz. Es un dispositivo automatizado que, mediante radiofrecuencia, realiza una biopsia asistida por vacío en un único pase y que permite la escisión percutánea en monobloque de lesiones mamarias.

El procedimiento se realiza bajo anestesia local, con una pequeña incisión en la mama (6-8 mm) y de forma ambulatoria, con escasas complicaciones, y permite la obtención de una lesión íntegra en un espécimen ovalado de 2 cm de diámetro mayor, en lugar de varias pequeñas muestras cilíndricas fragmentadas, consigue una muestra de tejido suficiente para el diagnóstico, preserva la arquitectura de la lesión, y con ello la posibilidad de valorar los márgenes de resección, y evita la cirugía en el 88 % de los casos de lesiones premalignas diagnosticadas en la biopsia inicial con BAG o BAV. Este procedimiento puede ser considerado como una opción diagnóstica y terapéutica en lesiones preneoplásicas menores de 2 cm, minimizando el riesgo de infradiagnóstico y sobretratamiento de estas lesiones de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

Aparicio-Rodríguez O, Font-Renoma J, Medina-Argemib S, Nogueiras-Pérez R, Villajos-Fernández M, Ganau-Macias S, et al. Tratamiento definitivo de las lesiones premalignas de la mama sin cirugía: la escisión percutánea Intact®-BLES. *Rev Senol Patol Mamaria*. 2015;28(4):148-53.

Sección IV
Patología maligna

Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

J. A. Torró Richart

Dijo el sociólogo y filósofo Auguste Comte que para comprender una ciencia es necesario conocer su historia.

La presencia del cáncer va unida a la aparición de la vida animal, habiéndose encontrado tumores en una docena de restos fósiles; el primer caso de neoplasia ósea bien documentada se sitúa en el periodo Jurásico en un dinosaurio *Allosaurus fragilis*, compatible con un condrosarcoma.

En el ser humano, se localizó en Kenia, en la mandíbula de un espécimen de *Homo erectus*, compatible con linfoma de Burkitt. Palh en 1986 informó del hallazgo de un sarcoma osteogénico y sarcomas de partes blandas provenientes del antiguo Egipto y Nubia.

La primera descripción del cáncer mamario aparece en el Papiro Quirúrgico de Edwin.

La primera descripción del cáncer mamario aparece en el *Papiro Quirúrgico* de Edwin Smith, entre los años 3000-2500 antes de Cristo, en el que se trata el tumor mediante “el hierro y el fuego”, haciendo hincapié en la dureza tumoral y en su crecimiento infiltrativo. En el papiro de Nínive (2250 a. C.) se hace referencia a la mastectomía, y más tarde, en 1500 a. C.,

en el *Papiro de Ebers* se describe por primera vez el cáncer con metástasis axilar, tratándolo con extirpación o la simple cauterización (Figura 22.1).

En el año 2000 a. C., en el *Yajurveda*, un tratado indio, se afirma que la “cauterización del tumor es mejor que su extirpación con el cuchillo”, lo que nos confirma la existencia del tratamiento quirúrgico de la enfermedad.

La mastectomía también aparece unida a castigo físico. En el código de Hammurabi (2250 a. C.) existe una cláusula en la que se condena a la extirpación de la mama a la mujer que incumpla un contrato de lactancia para el hijo de un hombre libre. Herodoto refiere que los escitas amputaban las mamas de las prisioneras, y en la India era un castigo aplicado a las adúlteras.

Hipócrates (460-377 a. C.) afirma que con la menstruación aparece una congestión de la mama que puede provocar la aparición del tumor y aconseja no actuar sobre ella salvo en los casos en que el tumor esté ulcerado, en los que sí realizaba extirpación.

En torno al año 300 a. C. Alejandro Magno conquistó Alejandría, ciudad que muy pronto se convirtió en la cuna de la Medicina con la aparición de la Escuela



Figura 22.1. Herramientas quirúrgicas. Templo de Kom Ombo, Egipto.

Alejandrina, en la que se compilaron y desarrollaron todos los conocimientos sobre Medicina de la época, y en la que destacan cirujanos como Herófilo de Calcedonia y Erisítrato de Ceos, descubridor del colédoco, y Glauco de Tarentio, fundador de la Escuela Empirista y precursor de la medicina basada en la evidencia.

Entre los años 25 a. C. y 50 d. C. vivió Aulo Cornelio Celso y escribió su tratado de medicina *De Re Medica Libri*, en el que describe la técnica de ligadura o la utilización de férulas e incluso la descripción de hasta 50 tipos de instrumentos quirúrgicos.

Se tiene constancia en el siglo I a. C. de tratamientos no quirúrgicos, como purgas, sangrías o la conocida “triacá magna” (remedio que contenía hasta 30 componentes, de muy difícil elaboración, procedente de la Escuela de Alejandría).

En el siglo II de nuestra era, Galeno (131-203 d. C.) recoge la teorías humoralistas de Hipócrates y describe el tumor como un “cangrejo” (*cancrum*) en el que las patas corresponden a las venas ectásicas y establece como causa de la aparición del tumor un exceso de bilis negra. Trataba los tumores ulcerados con aplicación local de belladona, óxido de zinc y vitriolo azul (sulfato de cobre), e indicaba para los tumores grandes la cirugía, dejando sangrar abundantemente para eliminar el exceso de bilis negra y controlando posteriormente la hemorragia mediante cauterización.

Leonidas en el siglo II describe la retracción del pezón como signo de la enfermedad y su técnica quirúrgica: “cortando con el cuchillo y quemando con el cauterio para impedir la hemorragia”.

La primera descripción de la mastectomía se debe a Ecio de Amida (siglo VI d. C.), aunque en realidad es una transcripción de la intervención desarrollada por la Escuela de Alejandría.

La primera descripción de la mastectomía se debe a Ecio de Amida.

En el siglo VI, al final de la etapa alejandrina y de la medicina bizantina, Pablo de Egina (607-690) publicó su *Hypòmnema*, un compendio de la historia de la cirugía mamaria a través de las figuras de Celso, Galeno y Leonidas de Alejandría.

Las ideas humorales de Galeno y las quirúrgicas de Leónidas se mantienen vigentes hasta la Edad Media, con la excepción de la medicina árabe, con figuras como el persa de sobrenombre Al-Razi o Rhazes (865-932) (Figura 22.2), que preconizó la extirpación completa de la mama, seguida de su cauterización; el gran Avicena (Ali ibn Sina, 980-1037), que describe el cáncer mamario bilateral, y en el califato de Córdoba Abul Qasim (siglos X-XI), con su obra *Kitáb al-Tasrif* en la que aconsejaba extirpar la mama, aunque el tumor fuera pequeño, quemando toda la mama con un cauterio circular.

Durante la Edad Media la medicina árabe tuvo una gran influencia, impulsada en parte por la labor de la Escuela de Traductores de Toledo entre los siglos XII y XIII. Europa empieza a recibir los conocimientos orientales al ser traducidas al latín obras como el *Canon Medicinæ* de Avicena o el *Arte* de Galeno, que sirvieron como manuales a los universitarios hasta el siglo XVI.

Italia cobró protagonismo en la cirugía medieval a partir del siglo XI con la aparición de la Escuela de Bolonia, con figuras como Hugo de Borgognoni (1160-1252) y su hijo Teodorico de Borgognoni (1205-1296), introductor de importantes

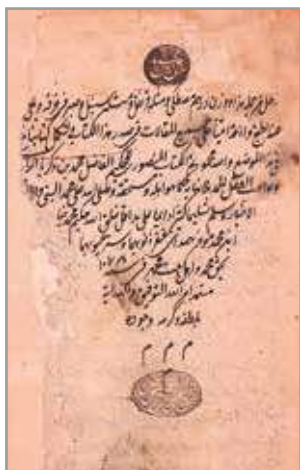


Figura 22.2. Cubierta de Kitab-el-Mansuri Rhazes.

avances médicos como la antisepsia en cirugía y el uso de anestésicos, que presentó en su famoso tratado *Chirurgia*, que cubre todos los aspectos de la cirugía, o Bruno de Longoburgo (1200-1286) con su *Chirurgia Magna*, de la cual tomó varios capítulos Teodorico de Borgognoni al escribir su obra 15 años después. Guillermo de Saliceto (1210-1278) fue otro profesor de la Escuela de Bolonia y autor de *Chirurgia*, que se convirtió en manual de referencia para las facultades de medicina de la Edad Media y en donde aparecen indicaciones sobre el cáncer sorprendentes para los conocimientos de la época: “la enfermedad debe tratarse amputando el órgano, ya que sus raíces se hunden en las venas que lo rodean, llenas de sangre melancólica. Es necesario cortar esas venas y extirpar las raíces”.

Guido de Lanfranc (1290-1368) huyó de Italia y se instaló en París, donde crea la escuela francesa de cirugía de Montpellier, acabando como cirujano personal de Felipe el Hermoso. Lo fue también Henry de Mondeville (1260-1320), profesor de Anatomía de la Escuela de Montpellier, coincidiendo ambos en la incurabilidad del cáncer, sobre todo en su fase avanzada “*Cancer quanto antiquior tanto peior*”. Guy de Chauliac (1290-1368), canónigo y médico de papas en Avignon, fue el más destacado profesor de esta escuela y autor de *Chirurgia Magna*, siendo además el primero en tratar heridas por arma de fuego, utilizadas por primera vez en la batalla de Crécy, y que abogó por la exéresis completa de la mama.

En España Francisco Arces (1493-1571) aconsejaba incidir longitudinalmente la mama y realizar ligaduras múltiples para “disolver” el tumor. En Guadalupe (Cáceres) entre los siglos XIV-XVI se construyeron hospitales para atender a peregrinos, y se practicó por primera vez, y bajo indulto apostólico, la cirugía y disección durante los reinados de los Reyes Católicos, Carlos I y Felipe II.

Durante esta época, los tratamientos sistémicos se limitan a sangrías y purgas, junto a tratamientos locales como aplicaciones de polvo de hojas de mirto, polvo de rosa, aceite de violetas, jugo de lechuga, vitriolo azul y otros.

Con el Renacimiento, durante los siglos XIV (*il Quattrocento*) y el XV (*il Cinquecento*) aparece en Italia una filosofía de la ciencia y la sociedad basada en el humanismo, con la fundación de nuevas universidades en las que se origina

el progreso científico que caracteriza a esta época, con especial intensidad en las Ciencias Naturales, la Medicina y fundamentalmente la Anatomía, lo que provoca un despegue definitivo en disciplinas como la Cirugía y la Anatomía Patológica (Figura 22.3).



Figura 22.3. Estudio anatómico del brazo Leonardo, da Vinci.

El espíritu científico impregna cada rama del saber bajo el principio del “revisio-nismo crítico”, con un ansia de conocimientos que contagia a todos los gremios. Antonio Benivieni, cirujano italiano del siglo xv anota minuciosamente todas sus intervenciones y las autopsias que realiza a los pacientes que no sobreviven, publicándose en 1507 bajo el título *De abditis nonnullius ac mirandis morborum et sanationum causis* (De las causas ocultas de las enfermedades).

Destaca Andrea Vesalio (1514-1564), profesor de Cirugía en Padua, médico del emperador Carlos V y posteriormente de Felipe II en Madrid, autor del manual de Anatomía que más influyó en los siguientes dos siglos: *De humani corporis fabrica*, en donde corrige más de 200 errores de Galeno. Siguiendo las tendencias de la época, realizaba la escisión quirúrgica amplia de la mama con ligadura de los vasos sangrantes, desechando el empleo del cauterio.

De esta misma época es el español Miguel Servet (1511-1553), médico y teólogo que ejerció en Lyon y Viena, anatomista y autor de *Christianismi restitutio*, un libro de carácter teológico que curiosamente pasaría a la posteridad por contener en su “Libro V” el concepto de circulación pulmonar o menor. Defendió también la mastectomía radical, incluyendo el músculo pectoral y las adenopatías axilares.

Sin embargo, fue Fabricio D’Aquapendente (1533-1619) el primer cirujano que recomienda realizar la extirpación sistemática de las adenopatías axilares, secundándole otros cirujanos de la época como Bartolomeo Eustachio (1510-1574), catedrático de Anatomía de la Universidad de Padua, Caspar Bauhin (1560-1624) y Van Den Spighel (1578-1625).

Miguel Servet defendió la mastectomía radical, incluyendo el músculo pectoral y las adenopatías axilares.

Unos años más tarde, el alemán Johann Scultetus (Esculeto 1595-1645) publicó su obra *Armamentarium Chirurgicum*, en donde presenta su técnica de mastectomía utilizando unas ligaduras gruesas en la base de la mama para evitar la hemorragia, destacando la importancia de la rapidez del procedimiento (Figura 22.4).



Figura 22.4. *Armamentarium Chirurgicum de Johann Scultetus.*

Wilhelm Fabry o Fabricius Hildanus (1560-1634), cirujano alemán que pensaba que el cáncer se originaba en la leche, popularizó la mastectomía, publicó póstumamente *Observationum et Curationum Chirurgicarum Centuriae* e inventó un instrumento denominado “anillo de oro”, compuesto por dos cuchillas semicirculares que permitían realizar la mastectomía de forma rápida y limpia. Progresivamente se aceptó la necesidad de extirpar la mama y los ganglios axilares palpables, pero en esa época no se conocían la anestesia y la antisepsia, por lo cual las técnicas precisaban rapidez en la ejecución y estaban gravadas con una gran mortalidad, provocada por las hemorragias y las infecciones; sin embargo, se daba gran importancia a las medidas higiénico-dietéticas: evitar las comidas calientes y aplicar frío local a la mama.

A partir del siglo XIV aparece la figura del “barbero” para referirse a un gremio de “prácticos”, no médicos, desconocedores del latín y que realizaban intervenciones menores.

Aunque durante el Renacimiento van desapareciendo las diferencias de clase entre médicos y cirujanos, los “barberos” siguen actuando libremente hasta la fundación de la Académie Royale de Chirurgie en 1731 y la promulgación de la Ordenanza de Luis XV prohibiendo a los barberos el oficio de la Cirugía (Figura 22.5).

Finalizando el periodo renacentista, a finales del siglo XVI surge una nueva cirugía de la mano de Ambroise Paré (1510-1590), padre de la cirugía francesa y médico personal de cinco reyes y cuya formación se inició como “barbero” y luego pasó a trabajar en el Hôtel-Dieu de París; inició su actividad como cirujano en el ejército francés, en donde se especializó en heridas de bala. Dado su origen humilde y desconocimiento del latín (por lo que escribió toda su obra en francés), sufrió cierto rechazo de la clase médica. Pero desde sus inicios se le consideró un renovador, ya que llegó a diseñar algunos instrumentos quirúrgicos e incluso



Figura 22.5. *Sutura de una herida menor en la barbería. Gerrit Ludens (1622-1683).*

prótesis y dedicó parte de su obra a refutar costumbres, tradiciones o supersticiones médicas sin fundamento científico. En el cáncer de mama adoptó también una posición reseccionista, utilizando las ligaduras vasculares y considerando por primera vez que las adenopatías axilares formaban parte de la evolución de la enfermedad; aconsejaba además la aplicación de placas de plomo para evitar el crecimiento tumoral y el empleo local de pomadas de mercurio o vinagre en los cánceres ulcerados.

Con el siglo XVIII se inicia la *era de la Ilustración*, que intentaba ofrecer bienestar a la población aplicando la razón con independencia crítica de la historia. Aparece un fuerte despegue de las Ciencias Físicas y Biológicas y la Cirugía adquiere identidad como disciplina médica especializada, con presencia de médicos y cirujanos notables, algunos especializados en campos concretos.

Guillaume de Houppeville publicó en 1693 probablemente el primer libro dedicado al cáncer de mama, donde se indica cómo hacer la amputación prolongando hacia la axila; por su parte, Lorenz Heister (1683-1758) presentó su tratado *Surgery*, ampliamente utilizado por toda Europa, en el que describe por primera vez la apendicitis.

Guillaume de Houppeville publicó en 1693 probablemente el primer libro dedicado al cáncer de mama.

Se propaga el *postulado del posible contagio*, defendido por Hauptmann (1607-1674) y posteriormente por Tulp. Esta creencia se mantiene hasta el siglo XIX y motiva que muchas pacientes con cáncer de mama no sean ingresadas en los hospitales. Esta teoría dejó paso a otras que atribuían la enfermedad a causas locales como los traumatismos, presión debida a los corpiños o a los simples manoseos.

En 1680 Silvio establece la *teoría linfógena* de la diseminación tumoral: "la linfa ácida o agria es la causante del cáncer de mama", achaca el cáncer a una coagulación y obstrucción de la linfa. En esta época se desarrolla también la idea de la diseminación a distancia del cáncer por los vasos sanguíneos y linfáticos hacia los pulmones, cerebro y huesos, denominando esta afectación a distancia "metástasis" –Henri Le Dran (1685-1770)–.

Angelo Nannoni (1715-1790) publicó en 1746 un tratado de patología mamaria, *Tratatto chirurgico delle malattie delle mammelle*, en el que recomendaba la extirpación inmediata con un margen amplio, junto con el pectoral mayor y los ganglios axilares. Le Dran y Jean Louis Petit (1674-1760) fueron discípulos suyos; Petit fue primer presidente de la Real Academia Francesa de Cirugía en 1731 y en su *Tratado de las enfermedades y las operaciones quirúrgicas* describe el torniquete y establece que los ganglios axilares constituyen las raíces del cáncer de mama y que por tanto deben extirparse junto con el tumor y la aponeurosis del músculo pectoral, aunque mantenía la areola y el pezón; sentó el precedente de la mastectomía de Halsted, que se consagrará un siglo más tarde y que si no arraigó en aquel momento fue por la gran mortalidad y traumatismo que suponía este tratamiento.

Angelo Nannoni (1715-1790) publicó en 1746 un tratado de patología mamaria: *Tratatto chirurgico delle malattie delle mammelle*.

Entre los siglos XVIII y XIX aparece en Escocia la saga iniciada por un discípulo de Petit, Benjamin Bell (1749-1806), que en su *System of Surgery* aconsejó las mastectomías radicales para tratar el cáncer de mama; sus hijos, Charles y John, continuaron su trabajo.

Dada la elevada mortalidad y los malos resultados, de nuevo tuvieron auge los procedimientos no quirúrgicos para tratar el cáncer de mama. Samuel Young (1811-1870) aplicó nuevamente los principios de Paré, con técnicas de compresión continua con placas de plomo para impedir el crecimiento. Arnott diseñó un corsé con un balón de aire que permitía comprimir la mama de forma intermitente y Velpeau (1795-1867) publicó la primera gran monografía francesa sobre las enfermedades mamarias (*Traité des maladies du sein et de la région mammaire*), en el que incorpora el término de “carcinoma en coraza” y divide la enfermedad en tres tipos de cáncer: el escirro, encefaloide y fibroplástico.

Proliferan remedios locales como emplastos de hierbabuena, tabaco, arsénico, ternera fresca, compresas empapadas en orina, o las novedosas descargas eléctricas tras los innovadores estudios electrofisiológicos realizados por Luigi Galvani (1737-1798).

En el siglo XIX la Medicina y la Cirugía se integran en un mismo cuerpo de conocimientos y enseñanzas, con importantes avances en el conocimiento del cáncer de mama. Rudow Virchow (1821-1902), profesor en Berlín desde 1856, desarrolla sus teorías celulares bajo el principio “*omnis cellula e cellula*” (toda célula procede de otra célula), y concluye que el crecimiento de los tejidos y tumores se origina por división de células preexistentes, descartando la “teoría del blastema” de Carl Von Rokitansky (1821-1878), que defendía que las células neoformadas procedían de “un exudado plástico de origen hemático (albumina)”.

Johannes Peter Müller (1801-1858) afirma que las células tumorales pasan al torrente sanguíneo para arraigar en otros órganos, desarrollando la metástasis, y establece la idea de que el cáncer es inicialmente de carácter local y que por vía linfática o sanguínea puede afectar a órganos distantes por medio de metástasis; estas teorías constituyen la base fisiopatológica que marcó los tratamientos quirúrgicos de la época.

La primera mastectomía reglada es descrita por Charles Hewitt Moore en 1867, por lo que se le considera el padre de la cirugía moderna de mama. Demostró que la recidiva no era debida más que a una técnica quirúrgica deficiente; indica que debían extirparse en bloque la mama y los tejidos invadidos sin llegar a ver el tumor, que debe quedar dentro de la pieza, extirpando en bloque los ganglios axilares y conservando el músculo pectoral, pero sus principios no fueron seguidos por ser una intervención demasiado importante para la época.

Al progreso de la Anatomía Patológica, a finales del siglo XIX, se suma la aparición de las técnicas anestésicas con éter que utiliza el dentista de Boston William Th. Morton (1819-1868), el empleo del cloroformo por Sir James Simpson (1811-1870) al año siguiente, y la utilización de la antisepsia difundida por el cirujano inglés Joseph Lister (1827-1912), empleando aplicaciones locales de pomada fenicada (ácido fénico) y pulverización del quirófano con fenol, o la aparición de los rayos X. Todas estas novedades hacen que el cirujano pueda intervenir con el paciente sedado y con mayor refinamiento quirúrgico al no precisar trabajar con la rapidez que se requería hasta ese momento, por lo que las tasas de morbilidad mejoran y permiten tratamientos quirúrgicos más agresivos con mejores resultados.

También es de destacar la observación de Sir Astley Cooper (1768-1841) de la dependencia hormonal del cáncer de mama, y cómo evoluciona más lentamente en las pacientes menopáusicas, por lo que propone la ooforectomía previa a la mastectomía; distintos autores incorporarán más tarde esta técnica, e incluso suprarrenalectomías subtotales como medida para disminuir fuentes de estrógenos.

Durante muchos años se mantuvo el principio de comportamiento locorregional de la enfermedad: progresaba desde el tumor inicial e invadía posteriormente los ganglios linfáticos axilares, pudiendo a continuación diseminarse al resto del organismo, lo que motivó la teoría “mecanicista” que justificaba la agresividad quirúrgica en el tratamiento, independientemente de su estadio clínico.

William Halsted (1852-1922) (Figura 22.6), formado en Europa y profesor de Cirugía del Johns Hopkins Hospital en Baltimore, conmocionó al mundo quirúrgico en 1894 al publicar su *Técnica de Mastectomía Radical Clásica* (denominada inicialmente *Operación Completa*), en la que inicia la intervención con la amputación de la mama mediante incisión vertical, incluyendo el músculo pectoral mayor, añadiendo un tiempo después el pectoral menor, seguida de la disección y vaciamiento axilar con la disección del paquete vascular. Preconiza una extirpación amplia de la piel, cubriendo el defecto con injertos cutáneos con técnicas aprendidas durante su estancia en Alemania bajo la tutela de eminentes cirujanos como Theodor Billroth, Volkman, Kustner, Heidenhain y Tiersch.

Su técnica cubre los conocimientos de la época sobre la propagación de la enfermedad: inicialmente local para pasar a locorregional por invasión de los ganglios linfáticos y, finalmente, sistémica por vía sanguínea.

En 1882, en el Roosevelt Hospital de New York, idea y practica su primera mastectomía radical, y, tras la inauguración del Johns Hopkins Hospital en Baltimore, pasa a ocupar la plaza de cirujano jefe en 1890, tratando a sus pacientes con

La primera mastectomía reglada es descrita por Charles Hewitt Moore en 1867, por lo que se le considera el padre de la cirugía moderna de mama.

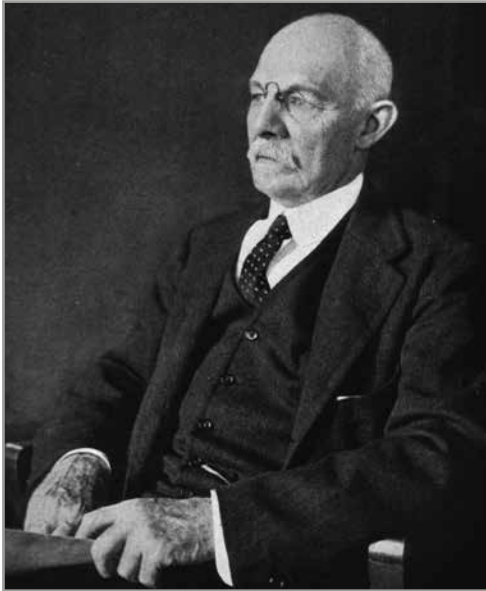


Figura 22.6. *William Halsted (1852-1922).*

William Halsted conmocionó al mundo quirúrgico en 1894 al publicar su Técnica de Mastectomía Radical Clásica.

mastectomía radical, con una serie que presenta en dos publicaciones en 1894: “The results of operations for the cure of cáncer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1890” (Johns Hopkins Hospital Rep 1894;4:297-350 y Annals of Surgery 1894;20:497-555).

En 1894 Halsted había realizado 50 mastectomías radicales y en su publicación presenta unos resultados sorprendentes para la época: ninguna muerte operatoria y una supervivencia del 45 % a los 3 años (Figura 22.7). En 1898 publicó su segundo trabajo con 130 pacientes, con una supervivencia del 52 %, y en 1907, con 232 pacientes, el último de sus trabajos sobre sus resultados, en el que informaba de una mortalidad operatoria del 1,7 %.

En 1913 publicó un trabajo sobre las ventajas del injerto de piel en el cierre de la mastectomía y su última comunicación la hizo a los 69 años, en 1921, referida al linfedema del brazo que atribuía a una técnica defectuosa al suturar a tensión los colgajos de piel que provoca una necrosis o infección que bloqueaba los vasos linfáticos.

Diez días después de la publicación de Halsted, Willy Meyer (1858-1932), nacido y educado en Alemania y formado con Trendelenburg, residente en New York y profesor de Cirugía del Postgraduate Medical School, presenta una comunicación con seis mastectomías con técnica similar a la descrita por Halsted: “An improved method for the radical operation for carcinoma of the breast” (Med Rec 1894;46:746-9). Sin embargo, Meyer comenzaba disecando primero la axila y a continuación realizaba la sección de las inserciones de los músculos pectorales mayor y menor en la corredera bicipital y pared torácica y esternón asociada a la extirpación de la mama y el vaciamiento axilar, con cierre primario de la herida operatoria.

Halsted y Meyer planificaron la mastectomía independientemente uno del otro, pero Halsted realizó su intervención por primera vez en 1882, mientras que Meyer

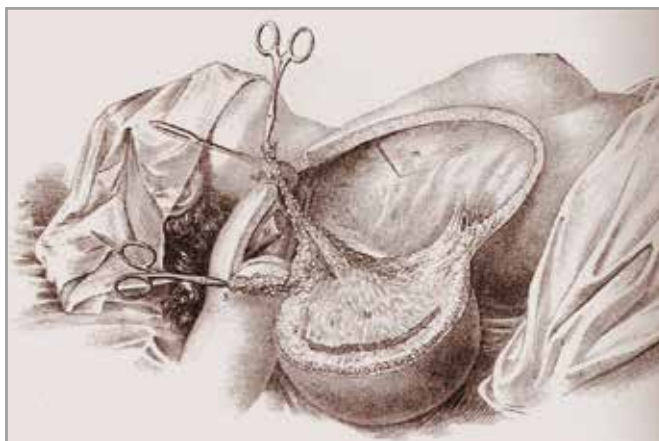


Figura 22.7. Mastectomía (W. Halsted).

lo hizo en 1891, por lo que por razones históricas la mastectomía lleva el nombre de Halsted. Los buenos resultados obtenidos hicieron que la técnica se difundiera rápidamente, aceptándose como el modelo de Cirugía Oncológica.

Las frecuentes recaídas motivaron que cirujanos con la misma idea mecanicista idearan intervenciones más agresivas, dando lugar a la llamada “cirugía superradical” o “cirugía radical ampliada”: William Sampson-Handley (1872-1962), en 1922, Wangestein y Dahl-Iversen (1951), siguiendo los preceptos halstedianos abordaban el cuello y el mediastino anterior para ampliar el vaciamiento ganglionar. Otros, como Margotini y Bucalossi (1949), Urban (1952), Sugarbaker (1953) y Abrao Gentile (1955) defendieron la extirpación de la cadena linfática de la mama interna; Wangestein en 1956 y Veronesi en 1967 ampliaron la extirpación de los ganglios supraclaviculares y los mediastínicos y se llega al extremo de la intervención propuesta por el brasileño Antonio Prudente, quien en 1949 recomienda la amputación interés-cápulo-mamotorácica, que asocia la mastectomía radical con la amputación del miembro superior si había invasión del paquete vasculonervioso de la axila.

Esta radicalidad de las técnicas no consiguió su objetivo, no logró mejorar la supervivencia e incrementó, por el contrario, la morbimortalidad y confirmó que la supervivencia no solo estaba en relación con la magnitud de la exéresis, por lo que debían existir otros factores biológicos.

Basándose en los estudios de Gray de 1939, en los que demuestra que los linfáticos no penetran en los músculos pectorales mayor y menor, en 1948 Patey y Dyson publican su trabajo en el *British Journal of Cáncer*; en el que proponen una técnica menos agresiva al conservar el músculo pectoral mayor extirpando el pectoral menor. En 1963 Auchincloss y en 1965 Madden describen la intervención que lleva su nombre y en la que conservando ambos músculos pectorales logran los mismos resultados en el control de la enfermedad.

En el inicio del siglo XIX aparece otro importante avance científico: estudiando el efecto de las descargas eléctricas a través de gases enrarecidos son descubiertos los rayos catódicos por J. Plücker y W. Hittorf, los rayos X por Wilhelm Röntgen (1875-1923) en 1895, y la radiactividad por Maria Slodowska Curie (1867-1934) en 1898.

A los 2 meses de la presentación de los rayos X, Emil Grube (1845-1923), cuando era estudiante de Medicina en Chicago, realizó la primera irradiación en un cáncer de mama, y en Berlín Joseph Hirsch en 1914, utiliza el *radium* para tratar el cáncer de mama sin cirugía. Geoffrey Keynes, en el St. Bartholomew de Londres en 1924, utilizando la radioterapia lograba supervivencia a los 5 años del 77 % si no había afectación ganglionar. Crile, a partir de 1955, comienza a tratar a sus pacientes mediante mastectomía simple o tumorectomía seguida de radioterapia, así como Oliver Cope en el Hospital General de Massachussets que a partir de 1956 también realiza tumorectomía y posterior radioterapia pensando que la enfermedad ya está desde el inicio extendida y no precisa una mayor mutilación.

El primer estudio comparativo, aunque retrospectivo, fue publicado en Gran Bretaña en 1948 por Robert Mc Writer, en el que comparó la mastectomía de Halsted con mastectomía simple seguida de radioterapia de la pared torácica y cadenas linfáticas, concluyendo que no había diferencias en la supervivencia a los 5 años. Desde este momento la aplicación de la radioterapia es progresiva y decisiva en el control locorregional de la enfermedad.

A finales de la década de los sesenta aparecieron estudios de supervivencia que demostraban la aparición de metástasis sin recidiva local ni afectación ganglionar previa, resultados que cuestionaban la teoría Halstediana. Bernard Fisher (Figura 22.8), en la Universidad de Pittsburg, propone en 1968 la *Teoría sistémica alternativa*: el cáncer es una enfermedad sistémica desde su comienzo, que puede extenderse tanto por vía linfática como hemática, y en la que los ganglios linfáticos regionales tienen más importancia biológica que anatómica, estando interrelacionadas las dos rutas de diseminación, por lo que el crecimiento tumoral va a depender de múltiples factores, biológicos, inmunológicos e incluso de relación huésped-tumor.

En los años setenta se publicaron diversos trabajos que demostraban que tumores de pequeño tamaño se podían tratar con extirpación del cuadrante mamario que contiene el tumor asociado a linfadenectomía axilar y radioterapia.

Se inicia la época de la cirugía conservadora, de la mano de Jean-Maurice Spitalier y Robert Almaric del Instituto del Cáncer de Marsella, cuyos resultados

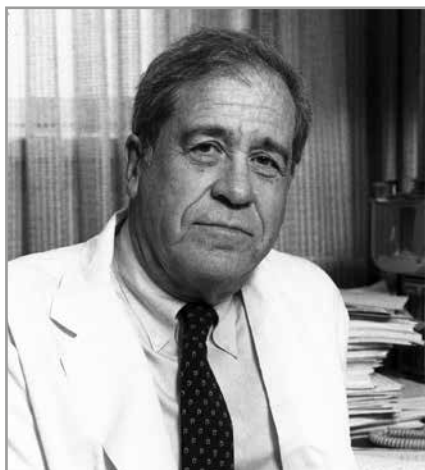


Figura 22.8. Bernard Fisher.

inicialmente fueron tratados como anecdóticos, hasta que se conocieron los resultados de un ensayo llevado a cabo y aprobado por un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1969.

Umberto Veronesi y Bruno Salvadori ponen en marcha en 1973 el primer estudio clínico controlado, en el Instituto Nazionale di Tumori de Milán, sobre 701 pacientes, en el que se compara la mactectomía radical con la cirugía conservadora asociada a linfadenectomía y radioterapia, confirmando que en estadios precoces no aparecieron diferencias significativas en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de enfermedad.

Fisher publicó en 1985 los resultados del National Surgical Adjuvant Breast Project, estudio multicéntrico realizado en 34 hospitales que incluía a 1.843 pacientes con estadios I y II, con tumores menores de 4 cm, demostrando que las tasas de supervivencia no cambiaban realizando mastectomía o cirugía conservadora asociada a radioterapia.

Estos trabajos y otros similares demostraron la efectividad del tratamiento conservador del cáncer de mama, conclusión a la que se llegó en 1991 en la National Institutes of Health Consensus Conference, quedando la mastectomía relegada a casos con estadios avanzados y en pacientes en las que la cirugía conservadora no se puede realizar por diversas circunstancias como tamaño tumoral excesivo, relación tumor/volumen mamario inadecuado, multicentricidad, tumores localmente avanzados, etc.

La cirugía conservadora persigue un doble objetivo: el control de la enfermedad y la conservación estética de la mama. Sin embargo, esto no siempre se consigue, ya que, en el intento de eliminar completamente la lesión, se provocan deformidades hasta en un 30 % de las pacientes, defectos clasificados en 1998 por Clough en tres tipos según su gravedad. Estos resultados han motivado en los últimos años la introducción de técnicas de cirugía plástica para mejorar el resultado estético, originando el nuevo concepto de *cirugía oncoplástica*, en el que se realiza una técnica oncológica adecuada para control tumoral, una remodelación inmediata de la mama y, si precisa, recolocación del complejo areola-pezones e incluso corrección de la asimetría contralateral.

También en las últimas décadas han aparecido grandes cambios en el manejo de la axila, pasando de la linfadenectomía axilar realizada a todas las pacientes a la aplicación del concepto de ganglio centinela enunciado en 1976 por Ramón Cabañas al estudiar el drenaje linfático en el cáncer de pene, en el que se recomendaba la linfadenectomía solo si estaba afectado, y que Morton en 1992 aplicó para estudio de extensión del melanoma utilizando colorante.

Los primeros en realizar el estudio del ganglio centinela en la mama fueron en 1996 David Krag, utilizando una inyección intratumoral de un coloide ligado al tecnecio-99 y localizándolo en la axila mediante una sonda detectora de rayos gamma, y Armando Giuliano utilizando colorante azul vital.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en la actualidad está definitivamente incorporada en el tratamiento y manejo del cáncer de mama, ya que evita la realización de linfadenectomías innecesarias, con la incorporación últimamente

La época de la cirugía conservadora se inicia de la mano de Jean-Maurice Spitalier y Robert Almaric.

de nuevas técnicas de detección como el marcaje con verde fluorescente de indocianina, la ecografía con contraste con microburbujas o el marcaje con nanopartículas de hierro superparamagnéticas (Figura 22.9).



Figura 22.9. *Biopsia selectiva del ganglio centinela.*

El cirujano oncológico no solo debe conocer el potencial del tratamiento quirúrgico, sino también la participación de la quimioterapia y la radioterapia, que mejoran y colaboran en el control de la enfermedad. Por lo que inevitablemente al tratamiento quirúrgico se han incorporado avances en otras ramas de la Medicina y la Oncología que han motivado el concepto de multidisciplinariedad en el manejo de la enfermedad, con la participación conjunta al menos del cirujano oncológico, el oncólogo médico y el radioterapeuta.

Los avances tecnológicos en equipos de imagen, con la digitalización, la resonancia magnética y cuantificadora de angiogénesis, ecografía, tomosíntesis y cintilografía, permiten un diagnóstico precoz de la enfermedad, aportando auténticos biomarcadores de imagen.

Los cambios en el diagnóstico anatomopatológico, con la incorporación de la inmunohistoquímica, la biología molecular con la nueva clasificación molecular, carga tumoral y las plataformas genómicas, aportan información sobre factores predictivos que permiten establecer grupos de buen o mal pronóstico.

La oncología ha incorporado tratamientos con creciente complejidad, con nuevos fármacos citotóxicos, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos monoclonales, o la realización de quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria que facilita la resección completa, mejora la respuestas de las células neoplásicas y aporta información sobre la sensibilidad tumoral y orienta la elección de agentes quimioterápicos adyuvantes, pudiendo realizar tratamientos personalizados mediante la utilización de plataformas genómicas.

El descubrimiento de alteraciones genéticas ligadas a una mayor susceptibilidad de desarrollar cáncer de mama ha motivado la realización de seguimientos intensivos y/o tratamientos quirúrgicos profilácticos o “reductores de riesgo” como mastectomías y salpingooforectomías bilaterales.

Finalmente, se ha incorporado la *cirugía reconstructora de la mama*, de la cual, desde los inicios de la cirugía “moderna” nos han llegado intentos para realizarla.

Ignio Tansini en 1906 intentaba una plastia de rotación de la piel de la espalda para cubrir el defecto provocado por la mastectomía. Ombredane lo intentó con colgajo de músculo pectoral mayor. A partir del siglo XX se utilizaron diversos materiales, como la esponja de Ivalón, y en el año 1963 Groning y Gerow presentaron las prótesis de silicona utilizadas en la actualidad. Más recientemente, Bostwick, en 1979, describe el colgajo miocutáneo de dorsal ancho y Mc Graw la técnica TRAM, que también ha evolucionado hacia modificaciones menos agresivas con técnicas de microcirugía (DIEP y SIEA).

La tendencia a un diagnóstico cada vez más precoz mediante las campañas de *screening* y los avances en el tratamiento hacen que cada vez se utilicen técnicas quirúrgicas menos agresivas y se consigan mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmas Z (St Tomas' Hospital). Al-Zaharawi. The father of Surgery. ANZ Journal of Surgery. 2007;77(Suppl 1):A83.
- Amezcuca M. Barberos y sangradores flebotomianos en Granada: Norma y Sociedad en los siglos XVII y XVIII. Historia, 1 semestre 1997, año I;1:31-5.
- Barrios Lugo GR. De Halsted a nuestros días. Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Rev Soc Venez Hist Med. 2008;57(1-2):59-64.
- Capitán JM. Evolución histórica de la cirugía del cáncer de mama. Seminario Médico. 1999;51(2):37-54.
- Conde Parrado P. Hipócrates Latino. El De Medicina de Celso en el Renacimiento. Valladolid: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Valladolid; 2003.
- De la Garza Villaseñor L, Jean Larrey D. La cirugía militar de la Francia revolucionaria y el Primer Imperio. Cirujano General. 2003;25(4):355-6.
- Díaz Faes J. Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Cap. 22. 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. 199-211.
- Die Goyanes A. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Cir Esp. 1993;54(1):61-8.
- Fisher B. The revolution in breast cancer surgery: Science or anecdotalism? World J Surg. 1985;9:655-66.
- González Fisher RF, Flores Saw L. El Papiro quirúrgico de Edwin Smith. Anales Médicos. 2005;50(1):43-8.
- Hoerni B. Henri-François Le Dran et la propagation des cancers. Oncologie. 2014; 16:462-4.
- Jones E. The life and Works of Guilhelmus Fabricius Hildanus. Med Hist. 1960;4:112-34.
- Lain Entralgo P. Historia de la medicina moderna y contemporánea. 2.ª ed. Madrid: Editorial Científico-Técnica; 1963.
- Moore Ch. On the Influence of inadequate operations on the theory of cancer. Med ChirTransact. 1867;50:50-245.
- Pal WM. Tumors of bones and soft tissues in ancient Egypt and Nubia: a synopsis of the detected cases. Int J Antropol Q. 1986;267-76.
- Pérez-Pérez N, Sitges-Serra A. Juntas literarias: legado de la cirugía ilustrada. Cir Esp. 2010;87(1):9-12.
- Prats Esteve M. Un enfoque senológico de la mastectomía. En: Herranz Martí M. La mastectomía: soluciones a un problema. Grupo Iquinoso Faes; 1994. p. 1-12.
- Prudente A. L'amputation inter-scapulo-mammothoracique (technique et résultats). J Chir. 1949;65:729.

- Romero Huesca A, Soto Miranda MA, Pérez Chaves F. La cirugía en la Universidad de Bolonia renacentista. *Cirujano General*. 2007;29(1):63-9.
- Romero y Huesca A. La cátedra de cirugía y anatomía en el Renacimiento. *Cir Ciruj*. 2005;73(2):151-8.
- Sánchez Chapado M. Ambrosio Paré (1510-1590). Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá. Disponible en: http://cirugia.uah.es/ambrosio_biogra.html
- Stathopoulos G. Kanam mandible's tumor. *The Lancet*. 1975;1:165-7.
- Veronesi U. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Clin Oncol*. 1986;22(9):1085-89.
- Wilmans JC. Surgical treatment of breast carcinoma since Hippocrates of Cos. *Gynecol. Geburtshilfliche Rundsch*. 1995;35(2):103-11.

Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica

N. Torres Waldhaus, A. Abascal Amo, A. Rodríguez Sánchez

Epidemiología

Incidencia

Mortalidad

Factores de riesgo

Factores de riesgo principales

Otros factores de riesgo

Factores inciertos

Factores controvertidos o que han sido desmentidos

Formas de presentación clínica

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama posee una creciente importancia en todo el mundo, con implicaciones en todas las esferas de la vida. Según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), su prevalencia y mortalidad irán en aumento en los próximos años y para el año 2025 habrá 2,5 millones de casos nuevos de cáncer de mama en el mundo y 800.000 muertes, por lo que constituye un problema de salud tanto por la frecuencia de la enfermedad como por la repercusión en la vida de las mujeres y en los sistemas sanitarios que les atienden.

La mama, al ser un órgano par, aumenta la exposición a la enfermedad. Una de cada ocho mujeres, el 12,5 %, padecerá un cáncer de mama. Una de cada tres consultará por una enfermedad mamaria y, aproximadamente, una de cada cinco, será sometida a una biopsia.

INCIDENCIA

El cáncer de mama representa el tumor maligno más frecuente de la población femenina en todo el mundo.

El cáncer de mama, a excepción de los tumores de piel no melanomas, representa el tumor maligno más frecuente de la población femenina en todo el mundo, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.

En el año 2014 en Europa, según los datos de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) se diagnosticaron 430.000 casos nuevos de cáncer de mama, con una tasa de incidencia estandarizada de 110 casos por 100.000 mujeres/año.

La incidencia en España es menor que la de Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza; y similar al resto de países de la Europa mediterránea, centroeuropeos, Portugal e Irlanda; España se encuentra en una posición de incidencia intermedia entre los países de Europa occidental y los del este.

En el año 2014 en España, según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se diagnosticaron 26.000 casos nuevos de cáncer de mama, con una tasa de incidencia estandarizada de 93,6 casos por 100.000 mujeres/año. Dentro de España existe una distribución geográfica de incidencia notablemente variable según las Comunidades Autónomas, con una tasa de incidencia en Cataluña de 83,9 casos/100.000 habitantes, mientras la media nacional es de 50,9 casos/100.000 habitantes.

La incidencia del cáncer de mama está, además, incrementándose alrededor de un 2-3 % anualmente. Este incremento, que se observa tanto en España como en el resto del mundo, supone un contraste frente a la evolución de la mortalidad.

La estimación, en la actualidad, es que una de cada ocho mujeres que alcancen la edad de 85 años desarrollará un cáncer de mama en el curso de su vida.

La incidencia del cáncer de mama está, además, incrementándose alrededor de un 2-3 % anualmente.

MORTALIDAD

El cáncer de mama es el tumor que más mortalidad provoca en el sexo femenino y una causa importante de morbilidad.

Aunque en todos los países tanto la incidencia como las cifras absolutas de mortalidad del cáncer de mama se han ido incrementado durante los últimos años, se observa una disminución de la mortalidad, probablemente debido al diagnóstico precoz, a los programas de cribado mamográfico, a los avances terapéuticos y a la individualización de los tratamientos.

Desde los años noventa, la mortalidad por cáncer de mama está descendiendo, tendencia observada a partir de 1994, con descenso de un 2,4 % anual; sin embargo, en 2005 aún causó la muerte de 5.703 mujeres españolas, con una tasa de mortalidad estandarizada de 18,6 por 100.000 mujeres/año (Figura 23.1).

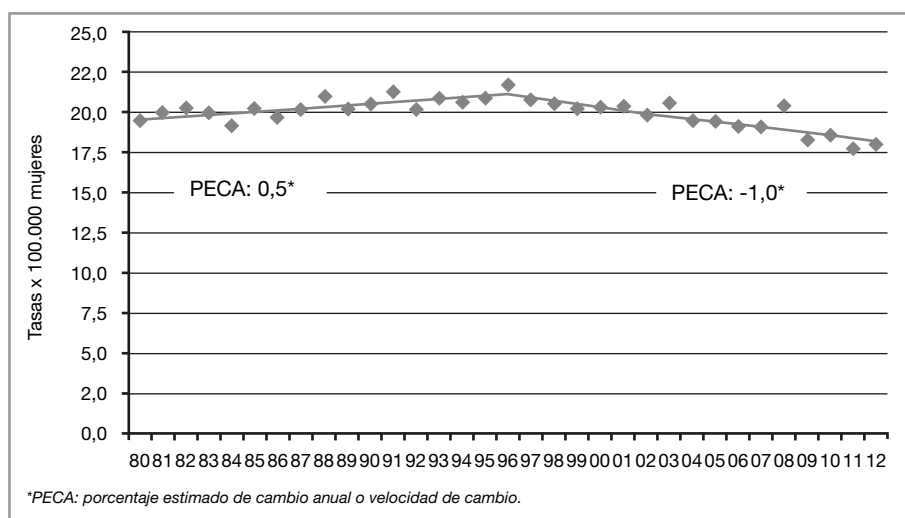


Figura 23.1. Tendencias de mortalidad específica por cáncer de mama en mujeres. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes.

La supervivencia global a los 5 años, en Europa, es cercana al 79 %, inferior a la observada en EE. UU. (90 %). En España, la supervivencia global se sitúa en el 83 %, significativamente más alta que la media europea.

El estadio en el que se diagnostica el cáncer también influye en la supervivencia, que en el estadio I es mayor del 98 % y desciende en el estadio III al 24 %.

Desde los años noventa, la mortalidad por cáncer de mama está descendiendo.

FACTORES DE RIESGO

La causa o causas que desarrollan o producen el cáncer de mama todavía no están claras. Sin embargo, sí se han identificado numerosos iniciadores posibles, promotores o factores de riesgo asociados.

La causa o causas que desarrollan o producen el cáncer de mama todavía no están claras.

Todas las mujeres quisieran saber qué pueden hacer para disminuir su riesgo de cáncer de mama. Algunos de los factores asociados al cáncer de mama, como ser mujer, la edad y los factores genéticos, no pueden cambiarse; sin embargo, otros muchos factores como el sobrepeso, el ejercicio, el tabaco, la comida y otros, pueden variarse (Tabla 23.1).

TABLA 23.1
FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES EN EL CÁNCER DE MAMA

<i>Promotores</i>	<i>Protectores</i>
Sedentarismo desde edad temprana	Actividad física desde edad temprana
Consumo de alcohol	Evitar consumo de alcohol
No lactancia materna	Lactancia materna prolongada
Recibir THS prolongada y combinada	Evitar THS prolongada, especialmente combinada
Sobrepeso	Evitar sobrepeso
Consumo de carne roja y grasas animales	Consumo de frutas y vegetales regularmente
<i>THS: terapia hormonal sustitutiva.</i>	

Factores de riesgo principales

Sexo

Se presenta el 99 % de los cánceres de mama en las mujeres y el 1 % en varones. Su incidencia proporcional mujer/hombre es 100/1 en todo el mundo, siendo España uno de los países que mayor número de cánceres de mama en varones tiene.

Ser mujer es, por tanto, el factor más importante y principal de riesgo para que se forme un cáncer de mama. Las células mamarias de la mujer crecen y cambian constantemente por la actividad de las hormonas femeninas, fundamentalmente estrógenos y progesterona. Esta actividad aumenta notablemente el riesgo de cáncer de mama.

Edad

La edad y el envejecimiento son los factores más importantes y el principal factor de riesgo después del sexo. El riesgo de cáncer de mama aumenta al aumentar la edad, como muchas otras enfermedades.

En edades entre los 30-39 años el riesgo es de 1 en 227, es decir, del 0,44 %; y después de los 60 años el riesgo pasa a ser de 1 en 28, es decir, del 4 %. La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad, duplicándose cada 10 años hasta la menopausia, etapa en la que la tasa de crecimiento disminuye dramáticamente.

La mayoría de los casos de cáncer de mama se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con una incidencia máxima entre los 45 y los 65 años, alrededor de los años perimenopáusicos y posmenopáusicos. Posteriormente, hay un pico de incidencia entre los 75-79 años, que disminuye posteriormente.

Un 10 % aproximadamente se diagnostica en mujeres menores de 40 años, y actualmente se muestra una tasa de incidencia ascendente en mujeres jóvenes menores de 45 años, en torno a 30 casos/100.000 mujeres/año.

La incidencia aumenta también a medida que lo hace el nivel de desarrollo económico que, junto al aumento progresivo de la esperanza de vida, tiene como consecuencia que este tumor cada vez se diagnostica más en mujeres ancianas. Hay estudios que indican que para el año 2035 se diagnosticará el 60 % de casos nuevos en mujeres de más de 70 años.

El 85 % de los casos de cáncer de mama se produce en mujeres sin antecedentes familiares, debido a mutaciones genéticas producto del proceso de envejecimiento más que a mutaciones heredadas.

La tendencia actual es a considerar la edad como un factor de riesgo, independiente para el cáncer de mama.

Otros factores de riesgo

Hormonales o reproductivos

Factores reproductivos u hormonales que aumenten la exposición a los estrógenos endógenos, como la aparición temprana de la primera regla, la menopausia tardía o el uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia, aumentan el riesgo de cáncer de mama.

EXPOSICIÓN A ESTRÓGENOS ENDÓGENOS

Los estrógenos estimulan en la mujer el crecimiento de las células mamarias. La exposición a esta hormona durante periodos prolongados de tiempo e ininterrumpidos puede aumentar el riesgo del cáncer de mama.

Algunos de estos factores de riesgo no se pueden controlar, como:

- Menarquia antes de los 12 años: la menarquia precoz aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama, tanto en mujeres premenopáusicas como en las posmenopáusicas.
- Menopausia tras los 55 años: la menopausia tardía aumenta el riesgo. Parece haber una correlación directa entre los niveles de estrógenos en la posmenopausia y el riesgo en la mujer posmenopáusica; pero no se ha podido hallar esta correlación en la premenopausia. Las mujeres con menopausia natural después de los 55 años tienen el doble de probabilidad de desarrollar un cáncer de mama que las mujeres con menopausia antes de los 45 años.

Las mujeres que se someten a ooforectomía bilateral antes de los 35 años, tienen solo el 40 % de riesgo de cáncer de mama respecto a las mujeres con menopausia natural.

EMBARAZO Y LACTANCIA

El embarazo y la lactancia reducen la cantidad total de ciclos menstruales y parece que también reducen el riesgo de cáncer de mama en el futuro.

Las mujeres que nunca han tenido un embarazo a término o que han tenido su primer embarazo a término después de los 30-35 años tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama.

La primiparidad tardía, por encima de los 35 años, aumenta el riesgo tanto en mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas.

En mujeres que tienen hijos, la lactancia puede reducir levemente el riesgo de cáncer de mama en la posmenopausia, especialmente si amamantaron durante más de 6 meses; siendo la diferencia más significativa entre 1,5 a 2 años.

La paridad aumenta el riesgo en la premenopausia y no parece ser un factor de protección en la posmenopausia. En el cáncer de mama triple negativo, el embarazo parece aumentar el riesgo.

Las mujeres nulíparas tienen mayor riesgo en la posmenopausia que las multiparas.

EXPOSICIÓN A ESTRÓGENOS EXÓGENOS

- Exposición a dietilestilbestrol. Las mujeres que recibieron el fármaco llamado dietilestilbestrol (DES), que se utilizó para evitar abortos espontáneos entre la década de 1940 y 1960, tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer de mama; y las mujeres cuyas madres tomaron DES durante su embarazo también pueden tener mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.
- Exposición a estrógenos en el ambiente. Las hormonas que ingerimos presentes en la carne o en pesticidas de las verduras y frutas, como el DDT, producen sustancias similares al estrógeno cuando son absorbidas por el cuerpo.
- Anticonceptivos:
 - El uso de anticonceptivos orales (ACO) no parece correlacionarse con el cáncer de mama, aunque parece haber un ligero aumento de riesgo en usuarias desde muy jóvenes y además durante largos periodos de tiempo.
 - Las mujeres que hayan dejado de utilizar anticonceptivos orales hace más de 10 años no parecen tener mayor riesgo; parece bajar hasta el normal con el paso del tiempo, una vez se deja de tomar la anticoncepción.
 - Sin embargo, sí parece aumentar levemente el riesgo de desarrollar cáncer de mama el uso reciente de anticonceptivos orales, pero solamente durante un periodo limitado de tiempo.
 - El acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA, Depo-Provera®), forma inyectable de progesterona, que se administra una vez cada 3 meses como método anticonceptivo, parece tener efecto sobre el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres que lo utilizan actualmente parecen tener un riesgo aumentado, pero no influye el riesgo si se usó hace más de 5 años.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La terapia hormonal sustitutiva durante la menopausia (THS), terapia hormonal posmenopáusica o terapia de restitución hormonal de larga duración, durante más de 5 años, aumenta el riesgo un 30-40 %.

La progesterona no presenta un efecto protector sobre la mama, sino que aumenta el riesgo, comparándolo con las pautas de estrógenos solos, a diferencia de lo que ocurre con el cáncer de endometrio.

El uso de terapias de reemplazo hormonal combinadas, de estrógenos y progesterona, durante varios años, o el uso de estrógeno solo durante más de 10 años aumentan el riesgo.

Estrés y ansiedad

No hay pruebas claras que indiquen que el estrés y la ansiedad pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. No obstante, todo lo que reduzca el estrés, mejore el bienestar, el ánimo y el grado de satisfacción puede afectar notablemente a la calidad de vida y algunos investigadores consideran que estas prácticas fortalecen el sistema inmunitario.

Factores alimentarios

PESO

El tejido graso es la principal fuente de estrógenos del cuerpo tras la menopausia, cuando los ovarios dejan de producir la hormona; una mayor cantidad de tejido graso implica un mayor nivel de estrógenos, lo que aumenta el riesgo de cáncer de mama.

Factores con un claro impacto son la obesidad y el sobrepeso, que aumentan el riesgo más de dos veces, especialmente en las mujeres posmenopáusicas.

Además, las mujeres que tienen sobrepeso tienden a tener niveles de insulina en la sangre más elevados, que también se asocian a algunos tipos de cánceres, como el cáncer de mama.

Las medidas que disminuyan el sobrepeso influirán favorablemente en una disminución del riesgo del cáncer de mama.

El peso saludable durante la vida adulta, especialmente desde la menarquia hasta los 21 años, se asocia con una disminución del riesgo, mientras que la pérdida de peso entre los 18 y los 30 años de edad asocia un 34 % de reducción del riesgo, especialmente entre portadoras de mutaciones *BRCA1*.

Sin embargo, la relación entre el peso y el riesgo de cáncer de mama es compleja; el riesgo parece aumentar en mujeres que suben de peso en su vida adulta, pero es posible que no aumente en mujeres que han tenido exceso de peso desde la infancia. Además, un exceso de grasa localizada en el área de la cintura afecta al riesgo más que la misma cantidad de grasa localizada en las caderas y muslos.

Los investigadores creen que las células grasas de distintas partes del cuerpo tienen diferencias que pueden explicar esta observación.

DIETA

No se ha determinado con certeza qué tipos de alimentos aumentan el riesgo, pero la clase de alimentos de la dieta es presuntamente un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama.

Algunos estudios indican que la alimentación desempeña un papel en el riesgo, y encontraron un riesgo aumentado de cáncer de mama en mujeres con niveles más elevados de ciertos nutrientes, mientras que otros no encuentran evidencia que lo demuestre.

La dieta mediterránea puede reducir un 30 % el riesgo de cáncer de mama. Su efecto es más importante en los tumores triples negativos, más agresivos y complejos. El consumo de frutas, verduras, pescado, legumbres y fibra alimentaria tiene un efecto protector relativo.

Lo más recomendable es llevar una dieta con bajo contenido graso y rica en frutas y vegetales. Se debe evitar la carne roja, la procesada en exceso y otras grasas animales, incluidas las grasas lácteas del queso, la leche y el helado, ya que pueden contener hormonas, factores de crecimiento, antibióticos y pesticidas.

CONSUMO DE ALCOHOL Y BEBIDAS ALCOHÓLICAS

El consumo de alcohol y bebidas alcohólicas está claramente asociado al aumento de riesgo. El alcohol puede afectar la función renal y al control sobre los niveles de estrógeno en la sangre, aumentando el riesgo.

En comparación con mujeres que no ingieren alcohol, aquellas que consumen una bebida alcohólica diaria tienen un aumento ligero del riesgo. Aquellas, que toman de dos a cinco bebidas al día tienen alrededor de 1,5 veces más riesgo que las mujeres que no lo ingieren.

El consumo de alcohol aumenta el riesgo del 20 al 30 %, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Tabaco

Existen publicaciones que señalan que el tabaco aumenta el riesgo y otros que encuentran mayor riesgo en ciertos grupos, como mujeres que comenzaron a fumar antes de tener a su primer hijo.

Tanto el humo directo que aspira el fumador como el humo que inhala el fumador pasivo contienen sustancias químicas que, en altas concentraciones, causan cáncer de mama en roedores. Los químicos presentes en el humo del tabaco alcanzan el tejido mamario y se han encontrado en la leche materna. Se está investigando si también el “humo de segunda mano” aumenta el riesgo de cáncer de mama, pero la evidencia es controvertida. El humo del tabaco puede tener diferentes efectos en el riesgo de cáncer de mama, en los fumadores y en aquellas personas solo expuestas al humo.

Estudios de la Agencia de Protección Ambiental de California ven una evidencia asociada al “humo de segunda mano” y el cáncer de mama “concordante con una asociación causal” en las mujeres jóvenes y, principalmente, premenopáusicas.

Ejercicio y actividad física

Cada día hay más evidencias de que el ejercicio ayuda a reducir el riesgo. La actividad física es preventiva del cáncer de mama, porque reduce los niveles de estradiol, ayuda a disminuir la masa grasa y controla el sobrepeso.

La Sociedad Americana contra el Cáncer recomienda realizar ejercicio entre 45 y 60 minutos, al menos, 5 días a la semana. La realización de un ejercicio físico moderado y continuo parece tener poder preventivo del cáncer de mama.

Para determinar cuánto ejercicio es necesario, un estudio de la Women's Health Initiative concluyó que caminar a paso ligero de 1,25 a 2,5 horas por semana reducía a 18 % el riesgo de la mujer.

Exposición a radiaciones

TERAPIA DE RADIACIÓN EN TÓRAX

Recibir terapia de radiación en la zona del tórax a una edad temprana, en la infancia o la juventud, como tratamiento para otro cáncer, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar un cáncer de mama. El mayor riesgo se produce cuando la radiación se administra durante la etapa de desarrollo de las mamas, durante la adolescencia.

Las mujeres que siendo niñas o adultas jóvenes recibieron radiación en el tórax como tratamiento del linfoma u otros cánceres tienen un riesgo significativamente mayor, que varía con la edad de la paciente en el momento de recibir la radiación; además, si también recibió quimioterapia que detuvo un tiempo la producción de hormonas ováricas reduce el riesgo.

La dosis que aumenta el riesgo es de 1-3 Gy sobre el tórax a edad temprana. La radioterapia después de los 40 años no parece aumentar el riesgo.

Antecedentes personales

DENSIDAD MAMARIA

Mujeres con mamas densas en la mamografía tienen un riesgo de 1,2 a 2 veces mayor que mujeres con densidad promedio. Desafortunadamente, el tejido mamario denso también puede causar menor precisión en el diagnóstico mamográfico.

Hay numerosos factores que pueden afectar a la densidad mamaria, como la edad, la menopausia, cierta medicación, la terapia hormonal sustitutiva, el embarazo y la genética.

PATOLOGÍAS BENIGNAS MAMARIAS

Mujeres con ciertas patologías benignas mamarias tienen un aumento del riesgo, entre las que algunas se asocian más que otras.

Las diferenciamos dependiendo cómo afectan el riesgo:

- *Lesiones no proliferativas*: no están asociadas al crecimiento excesivo del tejido mamario y no parecen afectar el riesgo.

Incluyen: fibrosis, quistes simples, *enfermedad fibroquística* o *cambios fibroquísticos*, hiperplasia leve, adenosis no esclerosante, ectasia ductal, tumor filoide benigno, papiloma único, necrosis adiposa, fibrosis periductal, metaplasia apocrina y escamosa, calcificaciones relacionadas con el epitelio, tumores benignos como lipoma, hamartoma, hemangioma, neurofibroma, adenomioepitelioma y mastitis.

- *Lesiones proliferativas sin atipia*: asocian un crecimiento excesivo de células y parecen aumentar ligeramente el riesgo, en 1,5 a 2 veces respecto al riesgo normal.

Incluyen: hiperplasia ductal usual, sin atipia, fibroadenoma, adenosis esclerosante, papilomatosis múltiple, cicatriz radial.

- *Lesiones proliferativas con atipia*: existe sobrecrecimiento de células y no son normales. Tienen un efecto mayor en el riesgo, aumentándolo de 3,5 a 5 veces.

Incluyen: hiperplasia ductal atípica (HDA), hiperplasia lobulillar atípica.

Mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y con hiperplasia o hiperplasia atípica tiene un riesgo aún mayor de padecer cáncer de mama. Las mujeres con HDA e historia familiar de cáncer de mama de primer grado tienen un aumento de 9 veces el riesgo.

- *Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)*: estas mujeres tienen un riesgo de 7 a 11 veces mayor de padecer cáncer de mama invasivo, en cualquiera de las mamas. Por esta razón, las mujeres con CLIS deben realizarse mamografías y revisarse en consultas de mama de forma periódica.

OTROS ANTECEDENTES PERSONALES

Las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama en una mama, tienen un riesgo 3 a 4 veces mayor de padecer un nuevo cáncer en otra parte de la misma mama o en la mama contralateral. Esto es diferente a la recurrencia del primer cáncer.

Mujeres que han tenido un carcinoma ductal *in situ* o carcinoma lobulillar *in situ*, o antecedentes de enfermedad proliferativa benigna mamaria, tienen también aumento del riesgo de cáncer de mama.

Antecedentes familiares de cáncer de mama

Una de cada cinco mujeres, alrededor del 20 % de todas las mujeres que padecen un cáncer de mama, tiene algún familiar o historia familiar de cáncer de mama.

Con familiares de línea directa, madre, hija o hermana diagnosticadas de cáncer de mama, o varios familiares de cáncer de mama u ovario, especialmente antes de los 50 años, existe un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

El riesgo de una mujer de ser diagnosticada de cáncer de mama es del 12,5 %. Este riesgo se duplica si tiene un familiar en primer grado, madre, hermana, hija; y se multiplica por 4 o 6 veces si hay dos familiares de primer grado.

Hasta un 10 % del cáncer de mama en los países occidentales se debe a predisposición genética. La susceptibilidad al cáncer de mama generalmente se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia limitada; esto significa que puede transmitirse a través de ambos sexos y que algunos miembros de la familia pueden transmitir el gen anormal, pero no desarrollar el cáncer.

Las mutaciones hereditarias relacionadas con el cáncer de mama aumentan el riesgo. Todavía no se sabe cuántos genes pueden estar relacionados con el cáncer de mama. Mujeres que llevan la mutación deletérea en cualquiera de los genes *BRCA*: *BRCA1* o *BRCA2* tienen un riesgo significativamente aumentado de cáncer de mama o de ovario.

Ciertas mutaciones se producen con alta frecuencia en determinadas poblaciones. Por ejemplo, alrededor del 2 % de las mujeres judías asquenazíes son ya portadoras de *BRCA1* 185 del AG (delección de dos pares de bases en la posición 185), *BRCA1* 5382 inserción C (inserción de un par de extra base en la posición 5382) o *BRCA1* 6174 del T (supresión de un solo par de bases en la posición 6174); mientras que *BRCA2* 999 del 5 (supresión de cinco pares de bases en la posición 999) representa aproximadamente la mitad de todos los cánceres de mama familiar en Islandia.

Con frecuencia, los cánceres mamarios asociados a estas mutaciones afectan ambas mamas y se presentan en mujeres más jóvenes que los que no están asociados con ellas.

Otras mutaciones genéticas que pueden también producir cánceres de mama hereditarios, aunque se presentan con mucha menos frecuencia, son:

- *ATM*: ataxia-telangiectasia.
- *TP53*: síndrome de Li-Fraumeni. El gen *TP53* provee instrucciones para producir una proteína llamada p53 que ayuda a detener el crecimiento de las células anormales.
- *CHEK2*: síndrome de Li-Fraumeni, que también puede ser causado por mutaciones hereditarias en el gen *CHEK2*.
- *PTEN*: síndrome de Cowden. El gen *PTEN* ayuda normalmente a regular el crecimiento celular.
- *CDH1*: cáncer gástrico difuso hereditario. Las mujeres con mutaciones en este gen también tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama lobulillar invasivo.
- *STK11*: síndrome de Peutz-Jeghers.
- *PALB2*: el gen *PALB2* produce una proteína que interactúa con la proteína producida por el gen *BRCA2*. Aún no está claro si las mutaciones del gen *PALB2* también aumentan el riesgo de cáncer de ovario y de cáncer de mama en hombres.

Raza

En general las mujeres de raza blanca tienen una probabilidad ligeramente mayor que las mujeres de raza negra de padecer cáncer de mama, aunque estas últimas tienen mayor probabilidad de morir a causa de este cáncer.

Sin embargo, en mujeres menores de 45 años el cáncer es más común en las mujeres de raza negra afroamericanas. Las mujeres asiáticas, latinas y nativas norteamericanas tienen un riesgo menor de desarrollar cáncer de mama y morir a causa de ello (Figura 23.2).

Factores inciertos

Consumo de vitaminas en la alimentación

Como se ha visto anteriormente, muchos estudios han analizado la relación entre los alimentos que consumimos y el riesgo de cáncer de mama, pero hasta el momento los resultados han sido contradictorios.

Algunos de ellos han analizado los niveles vitamínicos y, una vez más, los resultados fueron contradictorios; hasta el momento, ningún estudio ha demostrado que consumir vitaminas reduce el riesgo.

Químicos en el ambiente

Numerosas investigaciones intentan entender las posibles influencias del medio ambiente en el riesgo de cáncer de mama, con interés especial en los compuestos del ambiente que contienen propiedades semejantes a las del estrógeno, como sustancias encontradas en algunos plásticos, ciertos cosméticos y productos del cuidado personal y pesticidas, como DDE (diclorodifenildicloroetileno) y PCB (bifenilos policlorinados).

Esto causa una gran preocupación, pero actualmente ninguna investigación muestra una clara asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la exposición a estas sustancias.

Desafortunadamente, el estudio de esos efectos en los humanos es difícil. Se necesitan más estudios para definir mejor los posibles efectos de estas y otras sustancias similares sobre la salud.

Trabajo nocturno

En algunos estudios se ha sugerido que las mujeres que trabajan durante la noche, por ejemplo enfermeras del turno de noche, podrían tener un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Este es un hallazgo bastante reciente, y se están realizando más estudios para analizarlo. Algunos investigadores creen que el efecto puede deberse a cambios en los niveles de melatonina, una hormona cuya producción es afectada por la exposición del cuerpo a la luz, aunque también se están estudiando otras hormonas.

Factores controvertidos o que han sido desmentidos

Desodorantes

Según la evidencia disponible hasta este momento, existe poca, si es que hay alguna, razón para creer que los desodorantes aumenten el riesgo de cáncer de mama.

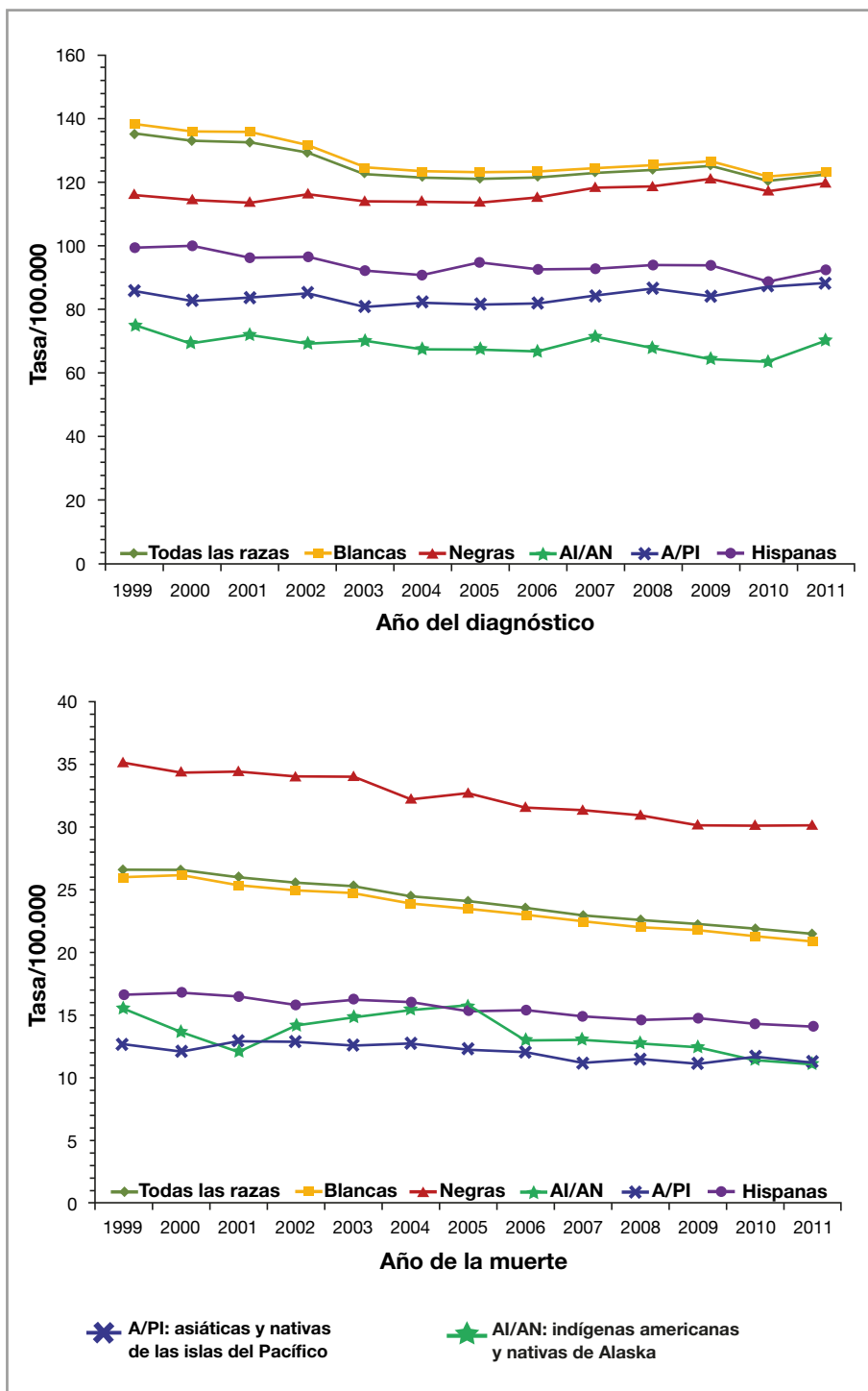


Figura 23.2. Evolución temporal de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama en las diferentes razas.

Sostenes

No existe una buena base clínica o científica para esto. Un estudio reciente, realizado con más de 1.500 mujeres, no encontró asociación entre el uso del sujetador y el riesgo de cáncer de mama.

Aborto provocado

Varios estudios han aportado datos bastante significativos de que los abortos provocados o espontáneos no tienen un efecto general en el riesgo de cáncer de mama.

Implantes mamarios

Diferentes trabajos concluyen que los implantes mamarios no aumentan el riesgo de cáncer de mama.

Los implantes mamarios solo podrían estar asociados a un tipo de linfoma poco común llamado *linfoma anaplásico de células grandes*.

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer de mama es una enfermedad poco sintomática en su inicio. La aparición de una tumoración, en la mayoría de los casos detectada por la enferma, es la manifestación inicial en el 75 % de los casos. Actualmente, debido a programas de detección precoz están incrementándose los casos de lesiones no palpables.

El signo más frecuente por el que consulta la paciente es un nódulo palpable en la mama, generalmente no doloroso. En la mayoría de los casos es el primer síntoma del cáncer de mama, suele ser un nódulo o masa palpable reciente, de características indoloras, duro y con bordes irregulares; aunque a veces, pueden ser blandos, suaves y redondeados.

También es frecuente encontrar alguna retracción del pezón o alteraciones en la piel de la mama.

En ocasiones, el cáncer de mama no causa ningún síntoma porque es demasiado pequeño para palparse o para provocar cambios detectables y con frecuencia aparece una zona anómala en la mamografía de *screening*, que implica iniciar el estudio completo.

Según la Asociación Americana del Cáncer cualquiera de los cambios inusuales siguientes en la mama puede ser indicio de cáncer de mama:

- Inflamación de la mama o de una parte de ella.
- Irritación cutánea o formación de hoyos en la piel mamaria.
- Dolor mamario.
- Dolor en el pezón o inversión del pezón.
- Enrojecimiento, descamación o engrosamiento del pezón o de la piel mamaria.

- Secreción por el pezón, excepto secreción láctea.
- Tumoración en las axilas.

Estos cambios pueden ser también indicios de afecciones menos graves y no cancerosas, como una infección o un quiste.

En la mayoría de las mujeres jóvenes el diagnóstico de cáncer de mama se realiza al detectar un nódulo en la autoexploración y en las mujeres ancianas lo más frecuente es también la palpación de un nódulo en autoexploración, seguida de la existencia de signos inflamatorios, presencia de úlceras, eccemas, mastodinia, con coexistencia de varios síntomas o signos.

BIBLIOGRAFÍA

- Chávez-Hernández NH, Salamanca-García M. Epidemiología del cáncer de mama en hombres. *Rev Esp Méd Quir.* 2014;19:267-71.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61 69-90.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23-47.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-6.
- Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):R833-43.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *Br Med J.* 2000;321:624-8.
- Natal C, Caicoya M, Prieto M, Tardón A. Incidencia de cáncer de mama en relación con la participación en un programa de cribado poblacional. *Medicina Clínica.* 2014;144(4):156-60.
- Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(3):285-94.
- Pijpe A, Manders P, Brohet RM, Collee JE, Verhoef S, Vasen HR, et al. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:235-44.
- Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 3):97-102.
- Pollán M, Ramis R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez D, Lope V. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer.* 2007;7:78.
- Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; (Suppl 1):3-6.
- Romero Figueroa, MS, Santillán Arreygue L, Olvera Hernández PC, Morales Sánchez MA. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76(11):667-72.

Factores de pronóstico y estadificación del cáncer de mama. Plataformas genómicas y clasificación molecular del cáncer de mama

T. Ramos Grande, M. Ramos Boyero, C. A. Rodríguez Sánchez

Factores pronósticos y estadificación

Factores dependientes del tumor

Factores dependientes de la paciente

Índices pronósticos

Plataformas genómicas y clasificación molecular del cáncer de mama

Clasificación molecular del cáncer de mama

*Plataformas genómicas y su utilidad como
herramienta pronóstica y predictora*

FACTORES PRONÓSTICOS Y ESTADIFICACIÓN

Los factores de pronóstico, habitualmente denominados factores pronósticos en el cáncer de mama, se definen como un grupo de características clínicas o biológicas del tumor o del paciente que influyen de forma directa en su evolución natural y que determinan el riesgo de recaída o progresión de la enfermedad, definida por parámetros como la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o la supervivencia global (SG). Los factores pronósticos serán igualmente útiles a la hora de decidir la necesidad de un tratamiento adyuvante adaptado al mencionado riesgo de recaída.

La agrupación de los pacientes en categorías pronósticas permitirá establecer comparaciones entre grupos homogéneos.

Factor predictor o predictivo es aquel que determina la selección de un tratamiento específico debido a la mayor probabilidad de respuesta.

La agrupación de los pacientes en categorías pronósticas (ejemplo: estadio) permitirá además evaluar los resultados obtenidos con un determinado tratamiento y establecer comparaciones entre grupos homogéneos y, del mismo modo, diseñar estudios adaptados al riesgo para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

Adicionalmente, se entiende como factor predictor o predictivo aquel que determina la selección de un tratamiento específico debido a la mayor probabilidad de respuesta. Algunos factores son a la vez pronósticos y predictores (como por ejemplo la presencia de receptores hormonales, que determinan mejor pronóstico y predicen respuesta a terapia endocrina), mientras que otros pueden ser exclusivamente pronósticos (como el tamaño tumoral).

Aunque existe una interacción dinámica entre todos los factores pronósticos, para su mejor comprensión se pueden clasificar en (Tabla 24.1):

- *Factores pronósticos dependientes del tumor*, entre los que están los factores cronológicos (ejemplo, la extensión anatómica en el momento del diagnóstico) y los factores biológicos (ejemplo, grado histológico, estado de receptores, índice proliferativo, etc.).
- *Factores dependientes del paciente* como son la edad, estado menstrual, su grado de inmunocompetencia o comorbilidades.

Factores dependientes del tumor

Factores clínicos

Son aquellos relacionados con el pronóstico del cáncer de mama basándose en la extensión anatómica del tumor en el momento del diagnóstico.

ESTADO DE LOS GANGLIOS AXILARES

Hasta la llegada de las nuevas herramientas de predicción del riesgo mediante el análisis genómico (plataformas genómicas), la presencia o ausencia de metástasis

TABLA 24.1
CLASIFICACIÓN DE ALGUNOS DE LOS PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA

<i>Factores dependientes del tumor</i>	<i>Factores clínicos (TNM)</i>	<i>Tamaño tumoral Afectación axilar Metástasis a distancia</i>
	<i>Factores biológicos</i>	<i>Estado de receptores hormonales Grado histológico Índice de proliferación tumoral Estado de HER2/neu Tipo histológico</i>
<i>Factores dependientes del paciente</i>	<i>Edad Estado menstrual Inmunocompetencia Comorbilidades (Performance Status)</i>	

axilares ha sido el factor discriminante más importante para predecir el pronóstico del cáncer de mama. La presencia de metástasis axilares es un indicador de riesgo de recidiva e impacta desfavorablemente en la supervivencia global de las pacientes. De manera global y de forma resumida, puede afirmarse que:

- Las metástasis axilares macroscópicas tienen peor pronóstico que las microscópicas.
- El número de ganglios afectados condiciona el pronóstico, de manera que a mayor número, peor pronóstico.
- La extensión según el nivel ganglionar es factor pronóstico. La afectación de niveles II y III implica un mayor riesgo de recidiva.
- La afectación extracapsular ganglionar empeora el pronóstico.
- La afectación de los ganglios de la cadena mamaria interna se asocia con una peor supervivencia y mayor riesgo de recaída de la enfermedad.
- La afectación de los ganglios supraclaviculares implica peor pronóstico.

TAMAÑO TUMORAL

Constituye un factor pronóstico independiente. En ausencia de invasión axilar el tamaño tumoral, determinado en el estudio patológico, ha sido considerado clásicamente factor pronóstico clínico de mayor relevancia. A mayor tamaño tumoral más riesgo de desarrollar recidiva local y/o metástasis a distancia, con un impacto negativo en SLE y SG, descendiendo la supervivencia (Tabla 24.2).

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Basados en la extensión anatómica del cáncer de mama para la evaluación pronóstica y para la determinación del tratamiento más adecuado, es necesario utilizar

TABLA 24.2
**SUPERVIVENCIA EN SERIES CLÁSICAS DE PACIENTES CON GANGLIOS
 NEGATIVOS SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL**

<i>Tamaño tumoral en mm</i>	<i>N.º de pacientes</i>	<i>Supervivencia a 5 años</i>
< 5	269	99,2
5-9	791	98,3
10-19	4.668	92,3
20-29	4.010	90,6
30-39	2.072	86,2
40-49	845	84,6
> 50	809	82,2

el sistema de clasificación y estadificación TNM (tamaño tumoral, afectación ganglionar, metástasis a distancia). Este sistema utiliza designaciones específicas para clasificar el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia, y después estos datos TNM son agrupados en categorías o estadios con pronósticos similares.

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union International Contre le Cancer (UICC) acordaron, en 1992, un sistema TNM para la clasificación y estadificación del cáncer de mama. Ofrece los detalles con vistas a la clasificación T, N y M. Se puede estadificar el cáncer de mama mediante diagnóstico clínico (cTNM), evaluación quirúrgica (sTNM) o estudio patológico posquirúrgico (pTNM). Este sistema de clasificación es simple, flexible, valora la extensión de la enfermedad y proporciona información pronóstica. La última edición (8.^a) del AJCC Cancer Staging System se ha publicado a finales de 2016 y, como novedad, ha incorporado la inclusión de factores biológicos y plataformas genómicas. (Tablas 24.3 y 24.4).

Métodos o procedimientos para la estadificación

El examen clínico de la mama y de los ganglios axilares, junto con una mamografía y ecografía bilaterales, son los métodos habituales para la evaluación clínica del tumor (T) y su extensión regional (N). La intención de valorar esta extensión anatómica locorregional de la enfermedad es conocer si es resecable quirúrgicamente.

La mamografía bilateral es obligatoria, ya que se pueden identificar un 2-3 % de carcinomas contralaterales sin sospecha clínica. Los ultrasonidos son útiles en la evaluación tumoral y multifocalidad en pacientes jóvenes y/o cuando el tumor mamario no puede ser bien evaluado por mamografía.

Actualmente el examen físico y radiológico de la zona axilar y supraclavicular es el procedimiento estándar de estadificación ganglionar.

TABLA 24.3
**CLASIFICACIÓN TNM SEGÚN LA 8.ª EDICIÓN DEL AJCC
 (CANCER STAGING SYSTEM, 2016)**

Clasificación del tumor primario (T). La clasificación clínica (cT) y patológica (pT) coinciden

Tumor (cT y pT)	Clasificación
Tx	El tumor primario no se puede medir
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraductal o enfermedad de Paget del pezón sin tumor y sin componente invasivo
T1	Tumor \leq a 2 cm de diámetro máximo
T1mi	Micro invasión \leq 0,1 cm de diámetro máximo
T1a	$>$ 0,1 cm pero \leq 0,5 cm
T1b	$>$ 0,5 cm pero \leq 1,0 cm
T1b	$>$ 1,0 cm pero \leq 2,0 cm
T2	Tumor $>$ 2,0 cm pero \leq 5,0 cm
T3	Tumor $>$ 5,0 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño que se extienda a la piel o a la pared torácica (la pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y serrato anterior, pero no el pectoral mayor)
T4a	Extensión a la pared torácica (músculos intercostales)
T4b	Edema o ulceración de la piel o nódulos dérmicos satélites
T4c	Extensión a ambos (4a y 4b)
T4d	Carcinoma inflamatorio

La categoría T solo se refiere al componente invasor. En cáncer sincrónico, la T más alta. En caso de duda, la T mas baja. Clasificación solo para carcinomas.

Clínica (cN)		Patológica (pN)	
Nx	No se pueden clasificar	pNx	No se pueden clasificar
N0	GLR sin metástasis	pN0	GLR sin metástasis histológicas, sin más estudios
		pN0(i-)	GLR sin metástasis histológicas, con IHQ negativa

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 24.3
CLASIFICACIÓN TNM SEGÚN LA 8.ª EDICIÓN DEL AJCC
(CANCER STAGING SYSTEM, 2016) (CONTINUACIÓN)

<i>Clínica (cN)</i>		<i>Patológica (pN)</i>	
		pN0(i+)	GLR sin metástasis histológicas, con IHQ positiva ≤ 2 mm
		pN0(mol-)	GLR sin metástasis histológicas, con PCR negativa
		pN0(mol+)	GLR sin metástasis histológicas, con PCR positiva
N1	Metástasis en ganglios axilares móviles ipsilaterales	pN1	Micrometástasis o metástasis en 1-3 GLR y/o metástasis en ganglios centinela de mamaria interna
		pN1mi	Micrometástasis ($> 0,2$ mm pero ≤ 2 mm)
		pN1a	Metástasis (> 2 mm) de 1 a 3 ganglios axilares
		pN1b	Metástasis en ganglios centinela de mamaria interna
		pN1c	Metástasis de 1 a 3 ganglios axilares y metástasis en ganglios centinela de mamaria interna
N2	GL axilares metastásicos fijos entre sí o a otras estructuras, o clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilares	pN2	Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares, o en mamaria interna clínicamente aparentes** y en ausencia de metástasis axilares
N2a	GL axilares metastásicos fijos entre sí o a otras estructuras	pN2a	Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares
N2b	Metástasis solo en ganglios clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilares	pN2b	Metástasis solo en mamaria interna clínicamente aparentes y en ausencia de metástasis axilares

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 24.3
CLASIFICACIÓN TNM SEGÚN LA 8.ª EDICIÓN DEL AJCC
(CANCER STAGING SYSTEM, 2016) (CONTINUACIÓN)

<i>Clínica (cN)</i>		<i>Patológica (pN)</i>	
N3	Metástasis ipsilaterales infraclaviculares o clínicamente* aparentes en mama interna y evidencia clínica de metástasis axilares o metástasis supraclaviculares	pN3	Metástasis en \geq 10 ganglios axilares o en GL infraclaviculares, o en metástasis en mama interna clínicamente aparentes con 1-3 metástasis axilares, o metástasis en ganglio centinela de mama interna y $>$ de 3 ganglios axilares con metástasis, o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
N3a	Metástasis ipsilaterales infraclaviculares y evidencia clínica de metástasis axilares	pN3a	Metástasis en \geq 10 ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares
N3b	Metástasis ipsilaterales clínicamente aparentes en mama interna y evidencia clínica de metástasis axilares	pN3b	Metástasis en mama interna clínicamente aparentes con 1-3 metástasis axilares, o metástasis en ganglio centinela de mama interna y $>$ de 3 ganglios axilares con metástasis
N3c	Metástasis supraclaviculares ipsilaterales	pN3c	Metástasis supraclaviculares
<p><i>Clasificación postratamiento (ypN):</i> La N postratamiento (ypN) se debería evaluar con métodos clínicos, como la N clínica descrita arriba. El modificador "sn" solo se usa si se llevó a cabo una evaluación del ganglio centinela después del tratamiento. Si no se dice otra cosa, se asume que la evaluación del estado ganglionar axilar fue mediante linfadenectomía. Se usará la clasificación X (ypNX) si no se revaluó el estado ganglionar postratamiento. Las categorías N son las mismas que se usan para la pN.</p>			
<p><i>GLR: ganglios linfáticos regionales. *Detectado clínicamente se define como encontrado mediante estudios de imagen (excluyendo la linfografía isotópica) o mediante examen clínico que demuestra características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia escisional se designa con un sufijo (f), por ejemplo cN3a(f). La biopsia por escisión de 1 ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela, ante la ausencia de asignación pT, se clasifica como N clínico, por ejemplo cN1. La clasificación patológica (pN) se usa para la escisión o biopsia del ganglio centinela solo en conjunción con una asignación patológica T.</i></p>			

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 24.3
CLASIFICACIÓN TNM SEGÚN LA 8.ª EDICIÓN DEL AJCC
(CANCER STAGING SYSTEM, 2016) (CONTINUACIÓN)

<i>Metástasis (M)</i>	<i>Clasificación</i>
Mx	No se pueden medir
M0	No se evidencian metástasis
cM0(i+)	M0 con presencia de células tumorales (depósitos < 2 mm) detectadas microscópica o molecularmente en sangre periférica, médula ósea o ganglios linfáticos no regionales
M1	Metástasis a distancia

TABLA 24.4
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS ANATOMICOS Y GRUPOS PRONÓSTICOS
(AJCC, 2016)

<i>Estadio</i>	<i>Tumor (T)</i>	<i>Ganglios (N)</i>	<i>Metástasis (M)</i>
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

En la actualidad el estudio ecográfico axilar es imprescindible en el estudio del cáncer de mama previo al tratamiento. En los casos donde la axila sea clínicamente negativa, otros métodos preoperatorios para diagnosticar la afectación axilar, como son la RMN (resonancia magnética nuclear) y la PET (tomografía de emisión de positrones), han cobrado interés reciente. La biopsia del ganglio centinela axilar es un procedimiento para la estadificación axilar con una sensibilidad próxima al 100 %. El número de ganglios axilares obtenidos después de una linfadenectomía axilar, cuando esta se considera indicada, es un factor clave para considerar esa linfadenectomía adecuada para la estadificación, ya que se precisa que, al menos, sean 10 los ganglios aislados.

El objetivo de las exploraciones preoperatorias es diagnosticar metástasis a distancia y evitar una cirugía innecesaria inicial en las pacientes que las presenten.

En todas las pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama (estadio I y IIA), los procedimientos necesarios para una evaluación preoperatoria son una historia clínica y una exploración general precisas buscando antecedentes de dolor óseo o abdominal, pérdida de peso y síntomas neurológicos. Además, debe realizarse una analítica sanguínea basal que incluya pruebas funcionales hepáticas y fosfatasa alcalina. En estos estadios iniciales, en ausencia de sospecha clínica o analítica, no está indicado realizar de manera rutinaria estudios radiológicos de extensión (Rx de tórax, gammagrafía ósea, ecografía abdominal, TC o PET). En las pacientes con estadios operables más avanzados (estadios IIB y IIIA), el riesgo de enfermedad a distancia es sensiblemente superior y puede considerarse indicado un estudio de extensión, aunque las pacientes en las que la rentabilidad de este estudio es óptimo no están bien definidas y las pruebas necesarias son objeto de controversia. Las indicaciones de estudio de extensión tras cirugía son las mismas que en las pacientes que aún no han sido intervenidas.

Factores biológicos

RECEPTORES HORMONALES (RE, RP)

Las determinaciones del estado de los receptores de estrógenos y de progesterona (RE y RP) son procedimientos establecidos como rutinarios tanto con valor pronóstico como predictor de eficacia del tratamiento endocrino de las pacientes con cáncer de mama.

La presencia de receptores hormonales positivos predice la respuesta a los tratamientos hormonales en enfermedad avanzada y disminuye el riesgo de recaída en estadios tempranos. La expresión de los receptores hormonales se asocia con otros indicadores de pronóstico bien establecidos, pero no con la afectación ganglionar. Los tumores RE positivos son más propensos a ser histológicamente bien diferenciados, a tener una fracción menor de células en división y a ser diploides. También tienen menos probabilidad de estar asociados con mutaciones, pérdida o amplificación de genes relacionados con el cáncer de mama, tales como *p53* o *HER2*, todos los cuales se han asociado con peor pronóstico. La ausencia de expresión de receptores de progesterona ha sido recientemente

relacionada con peor pronóstico y, como se analizará más adelante, constituye un elemento útil en la nueva clasificación de subtipos intrínsecos de cáncer de mama en función de datos inmunohistoquímicos.

CAPACIDAD DE INVASIÓN

Como es lógico, el pronóstico va a diferir completamente dependiendo de si el cáncer es invasivo o no invasivo (*in situ*). El carcinoma lobulillar *in situ* se puede considerar un marcador de riesgo de desarrollar un cáncer invasivo.

Por contra, después de su extirpación, el carcinoma ductal *in situ* o intraductal tiene alta incidencia de recidivas locales (20 %), de las que cerca de la mitad podrían ser invasivas.

TIPO HISTOLÓGICO

El tipo histológico es uno de los predictores clásicos de supervivencia a largo plazo. Dentro de los carcinomas invasores existen ciertos tipos histológicos de cáncer de mama que tienen mejor pronóstico que el carcinoma infiltrante común o sin otra especificación. Este grupo de tipos histológicos especiales de cáncer de mama invasor lo formarían el carcinoma papilar, tubular, coloide, medular típico y microinvasivo. Representan únicamente la quinta parte de todos los cánceres de mama.

GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico es reconocido como un factor pronóstico de gran relevancia, aunque no sea utilizado como parámetro en la clasificación TNM. Su utilidad como indicador de la agresividad tumoral está firmemente establecido, al tiempo que han estado disponibles técnicas específicas y consistentes para su determinación con resultados reproducibles.

Según los criterios de Bloom y Richardson –diferenciación celular, pleomorfismo celular/nuclear y frecuencia de hiperchromatosis y mitosis–, los cánceres de mama se pueden clasificar en tres grados histológicos (I: bien diferenciado, II: moderadamente bien diferenciado y III: pobremente diferenciado). La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama es un hecho que ha sido demostrado en numerosos estudios como factor que predice el desarrollo de metástasis a distancia y peor supervivencia global en pacientes con tumores poco diferenciados, independientemente de otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o el estatus de los ganglios axilares. Además de ser un factor pronóstico, el grado de diferenciación puede considerarse un factor predictor de respuesta a la quimioterapia y se utiliza para tomar decisiones de tratamiento adyuvante. La combinación del tipo histológico y del grado proporciona una mejor estimación del pronóstico que el grado histológico solo.

INVASIÓN LINFÁTICA O VASCULAR

En una cuarta parte de las pacientes con cáncer de mama se identifican células tumorales en los vasos linfáticos y sanguíneos. Su presencia está asociada a una mayor incidencia en recidivas locales y metástasis a distancia.

ANGIOGÉNESIS

El crecimiento y diseminación del cáncer depende de la angiogénesis, ya que muy pocas poblaciones celulares tumorales pueden sobrevivir sin su propia suplencia sanguínea. Hay evidencia de que la angiogénesis tiene importancia en la valoración de la agresividad biológica del cáncer de mama. En algunos estudios se ha demostrado un peor pronóstico en los tumores que tienen un componente de angiogénesis alto, demostrado bien por contaje microvascular o por métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos. Sin embargo, no se considera un factor pronóstico validado en la práctica clínica habitual.

HER2/NEU

Una sobreexpresión anormal de ciertos oncogenes, debido a la amplificación genética, promueve el crecimiento del cáncer a través de una gran producción de factores de crecimiento autoestimulantes o por medio de altas concentraciones de receptores de ciertos factores de crecimiento. El oncogén HER2/neu codifica una glucoproteína transmembrana de 185 KD con actividad intracelular tirosina cinasa. Pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmicos que son fundamentales en la activación de señales intracelulares y controlan el crecimiento y la diferenciación celular epitelial. La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) consta de cuatro miembros, designados de c-erbB-1 a c-erbB-4. De estos, el HER2/neu (también denominado cErbB-2) ha sido extensamente estudiado como biomarcador en el cáncer de mama.

El protooncogén HER2/neu, que codifica un receptor del factor de crecimiento transmembrana, está sobreexpresado en el 15-25 % de los cánceres invasivos y por encima del 80 % en los cánceres no invasivos, y su producto es homólogo con el EGFR. La presencia de sobreexpresión o amplificación de HER2 constituye un factor pronóstico desfavorable en ausencia de tratamiento específico. La sobreexpresión de HER2/neu se debe determinar en cada tumor nuevamente diagnosticado, sobre cada recurrencia o sobre tumores resistentes al tratamiento. Los tumores HER2 positivos suelen ser más resistentes a la quimioterapia y hormonoterapia, no obstante HER2 es un factor predictor de la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos como trastuzumab, de modo que en la actualidad, el pronóstico de la enfermedad de estas pacientes ha cambiado de manera drástica y es mucho más favorable.

p53

La proteína p53 es el producto de un gen localizado en el cromosoma 17 y su expresión anormal se considera un regulador negativo del crecimiento celular. Es la lesión genética más comúnmente detectada en el cáncer de mama. La mutación de p53 se considera un factor de mal pronóstico por determinar pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia. Se suele asociar a peor pronóstico en cánceres recurrentes. No tiene, sin embargo, valor predictor de respuesta a tratamientos específicos.

MIB-1, Ki-67, PCNA

Entre los métodos utilizados para medir la proliferación celular se encuentran diversos anticuerpos monoclonales como el MIB-1, Ki-67 y el antígeno nuclear de las células proliferativas (PCNA). El antígeno Ki-67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, y, por tanto, cuanto mayor es su presencia, más agresivo se considera este desde el punto de vista proliferativo. La positividad del Ki-67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos y se relaciona inversamente con la presencia de receptores hormonales. En el momento actual, desempeña un papel clave en la decisión sobre la administración de quimioterapia en tumores de tipo luminal.

PLOIDÍA

Como parámetro pronóstico, el análisis de la cinética celular de los carcinomas de mama tiene la ventaja de ser cuantificable, objetivo e independiente del estado de los ganglios axilares. Esta característica puede ser evaluada por análisis del ADN y la fracción de la fase S por citometría de flujo. La ploidía se ha relacionado con un peor pronóstico cuando se asocia al estudio de la fracción de la fase S del ciclo celular (síntesis de ADN), pero, sin embargo, no se emplea de forma rutinaria dada la complejidad de su determinación y la necesidad de equipos específicos.

CATEPSINA D

La catepsina D es una proteasa que tiene una acción proteolítica de la matriz extracelular inducida por los estrógenos, sin estar claro si deriva de las células tumorales o de los macrófagos, y que tiene propiedades sobre el crecimiento tumoral debido a que es capaz de degradar la membrana basal. Algunos estudios sugieren que la catepsina D está asociada con una conducta tumoral más agresiva. No se usa en la práctica clínica habitual.

Factores dependientes de la paciente

Edad

En pacientes con cánceres de mama con estadios clínicos similares, aquellas con edades inferiores a los 35 años tienen, en diversas series, un peor pronóstico, tanto en la probabilidad de desarrollar recaídas locales como en metástasis a distancia. Por otro lado, a partir de la menopausia existe una correlación con la edad y la presencia de receptores hormonales, de modo que según aumenta la edad aumenta la frecuencia de tumores con receptores de estrógenos positivos.

Obesidad

La obesidad está considerada un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama y también afecta de manera negativa a la supervivencia en las mujeres que han sido diagnosticadas de cáncer de mama, ya que presentan una mayor probabilidad de recaída. Entre los posibles mecanismos relacionados, destaca una actividad estrogénica elevada y la activación de vías relacionadas con diversos receptores de membrana.

Immunocompetencia

En los últimos años ha habido contribuciones para el entendimiento de los mecanismos inmunológicos en el cáncer de mama y sus posibles relaciones con el pronóstico, el tratamiento y sus implicaciones preventivas. La respuesta inmunológica al tejido neoplásico dependerá de la antigenidad tumoral y de la situación inmunológica del huésped. En la respuesta inmunológica se ha valorado la acumulación focal de células linfáticas alrededor del tumor, perivenosas o histiocitosis sinusoidal ganglionar. Son cada vez más numerosos, por ejemplo, los estudios que correlacionan la respuesta inmune local a tratamiento neoadyuvante con un mejor pronóstico de las pacientes.

Índices pronósticos

Los índices pronósticos permiten la identificación de grupos de pacientes con diferentes pronósticos utilizando la combinación de variables pronósticas independientes. Existen diversos sistemas de puntuación, *scores* o índices, que permiten un mayor conocimiento de la posible evolución concreta e, incluso, plantear distintas indicaciones terapéuticas.

El Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) es un índice derivado de un estudio multivariante retrospectivo, capaz de predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de mama invasor. El índice está basado en el tamaño del tumor, estadio de los ganglios linfáticos y grado histológico, y permite la estratificación de pacientes en tres grupos pronóstico distintos.

Se calcula del siguiente modo: IPN = tamaño (cm) x 0,2 + grado (I-III) + puntuación de ganglios linfáticos (1-3 de acuerdo con estadio A-C), modificado después de muestreo de 4 ganglios axilares junto con muestreo de ganglios mamarios internos, solo para tumores localizados medialmente. Estadio A significa no afectación de ganglios regionales; estadio B, afectación de ≤ 3 ganglios axilares o afectación de los ganglios mamarios internos; estadio C, > 3 ganglios axilares o afectación tanto de ganglios mamarios internos como axilares. Valoración: bueno ($I \leq 3,4$), moderado ($3,4 < I \leq 5,4$) y pobre ($I > 5,4$). Una puntuación de IPN menor de 3,4 presenta un pronóstico significativamente bueno y no precisaría terapia adyuvante con quimioterapia. Su valor como herramienta pronóstica en casos de riesgo intermedio ha quedado relegado a un segundo plano como se verá más adelante, con la llegada de las plataformas genómicas.

El Índice Pronóstico de Van Nuys (IPVN) se emplea en carcinomas *in situ*, pues conocemos que después de su extirpación tiene alta incidencia de recidivas locales (20 %), de las cuales cerca de la mitad serán invasivas, con el consiguiente riesgo de metástasis y muerte de la paciente. El IPVN interrelaciona los factores pronósticos de recidiva local y crea un índice pronóstico de recidiva cuyo resultado puede servir de guía terapéutica. (véase tabla 24.5).

PLATAFORMAS GENÓMICAS Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y compleja que engloba entidades clínicas, morfológicas y moleculares muy diferentes. Esta variabilidad no es posible explicarla únicamente con los datos clínicos revisados (ejemplo: tamaño

TABLA 24.5
ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS PARA CDIS

Factores	Puntuación		
	1	2	3
Tamaño en mm	≤ 15	16-40	≥ 41
Márgenes en mm	≥ 10	1-9	< 1
Anatomía patológica	No necrosis I.º y II.º	Necrosis I.º y II.º	Necrosis III.º
Edad (años)	> 60	40-60	< 40
Puntuación	Tratamiento recomendado		
3 o 4	Escisión amplia sin radioterapia		
5, 6 o 7	Escisión más radioterapia		
8,9	Mastectomía con/sin reconstrucción inmediata		

CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

del tumor, afectación ganglionar, grado histológico o edad), incluso ni siquiera con los marcadores patológicos más frecuentemente estudiados como el receptor de estrógenos (RE) y progesterona (RP) y HER2.

Las nuevas tecnologías de análisis multigénico han permitido en los últimos años conocer mejor la biología del cáncer de mama y establecer subtipos moleculares con importancia especialmente pronóstica y, por otro lado, crear plataformas de análisis de diversos genes que aporten, además de valor pronóstico, información predictiva de la eficacia del tratamiento adyuvante.

Las tecnologías de análisis multigénico han permitido conocer mejor la biología del cáncer de mama y establecer subtipos moleculares con importancia pronóstica.

Clasificación molecular del cáncer de mama

Perou y cols., en el año 2000, fueron los primeros en clasificar molecularmente el cáncer de mama, estudiando un numeroso grupo de genes mediante *microarrays*, e identificando inicialmente un grupo de casi 500 genes muy variables en expresión en los tumores de diferentes pacientes, pero mínimamente cambiantes entre las muestras de tumor de la misma paciente (genes “intrínsecos”). Así, inicialmente clasificaron los tumores según el grado de expresión de estos genes en cuatro tipos principales (luminal A, B y C, HER2+, *basal like* y *normal breast*). Un aspecto de especial relevancia fue la comprobación del valor pronóstico de esta subdivisión, de modo que los tumores luminales, especialmente del subtipo A, presentaban un pronóstico significativamente más favorable que el resto, lo que fue confirmado por los posteriores estudios de Sorlie y cols.

Dado el elevado número de genes estudiados, se hacía necesario simplificar el método de clasificación y el número de genes empleados para ello, de modo que con posterioridad, se desarrolló una plataforma de 50 genes (PAM50) capaz de identificar de manera precisa los nuevos subtipos intrínsecos de cáncer de mama y se confirmó su valor pronóstico.

Actualmente, existen cuatro grandes subtipos intrínsecos (aunque dentro de cada uno de ellos es posible reconocer ya en la actualidad numerosas variantes), que son aceptadas por la comunidad científica y que guardan una correlación, con ciertas limitaciones, con perfiles de expresión inmunohistoquímica clásicos (lo que permite una clasificación subrogada cuando un análisis genómico no es posible) (Figura 24.1). Los cuatro subtipos mejor identificados se explican a continuación.

Actualmente, existen cuatro grandes subtipos intrínsecos, aunque dentro de cada uno de ellos es posible reconocer ya en la actualidad numerosas variantes.

Luminal A

Constituye entre el 50 % y 60 % del total. Se caracteriza por la expresión de genes activados por el RE y que se encuentran expresados en el epitelio de la luz de los ductos mamarios. Presentan además baja expresión de genes de proliferación.

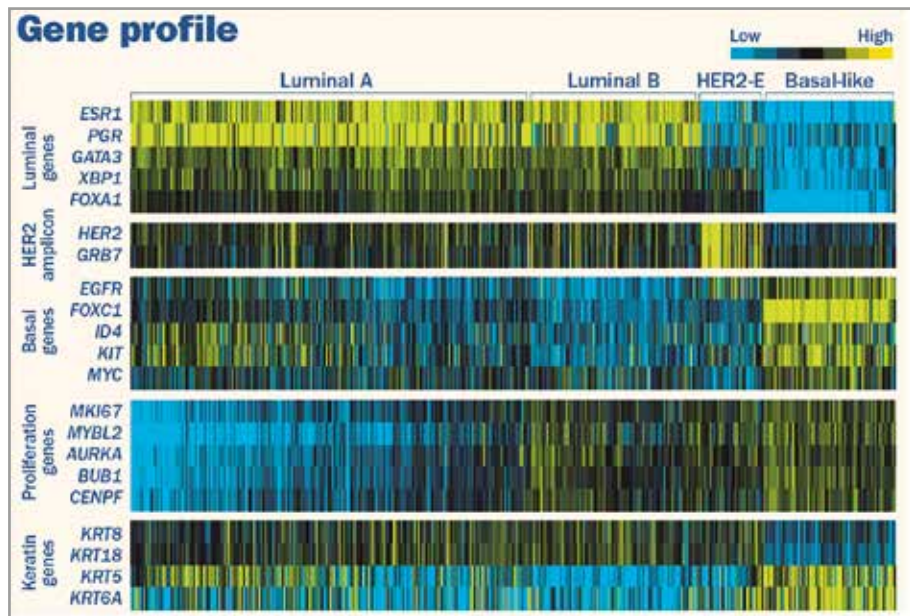


Figura 24.1. Expresión de diferentes genes definen cuatro grandes subtipos intrínsecos de cáncer de mama (luminal A, luminal B, HER2 y basal like). Tomado de: Hoadley KA, et al.

Desde un punto de vista *inmunohistoquímico* presentan elevada expresión de RE y RP, un bajo índice proliferativo Ki-67 y un bajo grado histológico. Son los tumores que presentan un mejor pronóstico con una menor tasa de recaídas y mejor supervivencia. Define un grupo de tumores en los que el tratamiento adyuvante se basa en la terapia endocrina, y en los que en la mayoría de casos la quimioterapia puede no ser necesaria.

Luminal B

Constituyen un 10-20 % del total. Se caracterizan, además de por expresar receptores estrogénicos, por presentar un fenotipo más agresivo, con mayor grado histológico e índice proliferativo más elevado (Ki-67/MIB1 > 14 %). Pueden presentar también coexpresión de HER2. Por todo ello, presentan un peor pronóstico que los tumores clasificados como luminales A. Presentan también un patrón de metastatización a distancia, ya que, aunque comparten con los luminales A el hueso como primer lugar de metástasis, son más frecuentes las recidivas viscerales, especialmente en el hígado.

Las nuevas plataformas genómicas empleadas para la toma de decisiones de tratamiento adyuvante (ejemplo: Oncotype DX, Mammaprint o Prosigna) suelen clasificar a los tumores luminales B como de “alto riesgo”, de modo que, aunque deben recibir tratamiento endocrino adyuvante por la presencia de receptores estrogénicos positivos, la quimioterapia debe ser incluida en los tratamientos complementarios.

HER2 “enriquecido”

Tumores que presentan HER2 positivo con ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona. Presenta sobreexpresión de genes relacionados con la activación de la proliferación celular. Aunque con características biológicas de agresividad tumoral, este subtipo intrínseco define un perfil de tumores que responden de manera muy selectiva a agentes anti-HER2 (ejemplo: trastuzumab).

Basal like

Los tumores denominados “*basal like*” constituyen alrededor de un 15% de todos los carcinomas de mama. En el 80 % de los casos se corresponden con tumores clasificados como “triple negativo” por inmunohistoquímica (RE neg, RP neg, HER2 negativo). Presentan elevados índices proliferativos, frecuentemente alto grado histológico, aparición en edades más tempranas y mayor probabilidad de afectación ganglionar. Además, su patrón de recaída a distancia suele ser precoz y con afectación visceral frecuente. Las neoplasias relacionadas con mutaciones en genes *BRCA1*, responsables del cáncer de mama hereditario, son con mucha frecuencia tumores *basal like* (Tabla 24.6).

Plataformas genómicas y su utilidad como herramienta pronóstica y predictora

Además de los estudios genéticos encaminados a definir, mediante estudios genómicos, diferentes subtipos intrínsecos con valor pronóstico o predictor, se

TABLA 24.6
CORRELACIÓN DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA CON LAS CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS (ST. GALLEN, 2013)*

	RE (1 %)	RP	Ki-67	HER2
Luminal A-like	Positivo	≥ 20%	< 14%	Negativo
Luminal B-like HER2 negativo	Positivo	< 20%	≥ 14%	Negativo
Luminal B-like HER2 positivo	Positivo	Indiferente	Indiferente (alto)	Positivo
HER2 no luminal (HER2 enriquecido)	Negativo	Negativo	Indiferente (alto)	Positivo
Triple negativo	Negativo	Negativo	Indiferente (alto)	Negativo

*Goldhirsch A, et al. *Ann Oncol.* 2013;24:2206-31.

Se han desarrollado diferentes plataformas basadas en la identificación de genes que permiten seleccionar de manera más adecuada a las pacientes que se benefician de tratamiento con quimioterapia adyuvante.

han desarrollado diferentes plataformas que tienen como base común la identificación de genes que permitan seleccionar de manera más adecuada a las pacientes que se benefician de tratamiento con quimioterapia adyuvante, y que presentan factores clásicos clinicopatológicos de riesgo intermedio que no permiten tomar esa decisión. Se han diseñado casi una decena de perfiles, algunos de los cuales se encuentran ya validados, comercializados y disponibles para el uso en la práctica clínica. Como ejemplo de los más empleados, por su mayor nivel de desarrollo, cabe destacar los que indican a continuación.

Oncotype DX

Se trata de una firma de 21 genes (16 genes relacionados con el cáncer y 5 genes de referencia) determinados mediante RT-PcR. Se realiza en tejido tumoral fijado en formol e incluido en parafina. El resultado se expresa como una variable continua con valores de entre el 0 y el 100) denominado "Recurrence Score". Establece tres grupos pronósticos (bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo). La representación gráfica de sus resultados se puede observar en la figura 24.2.

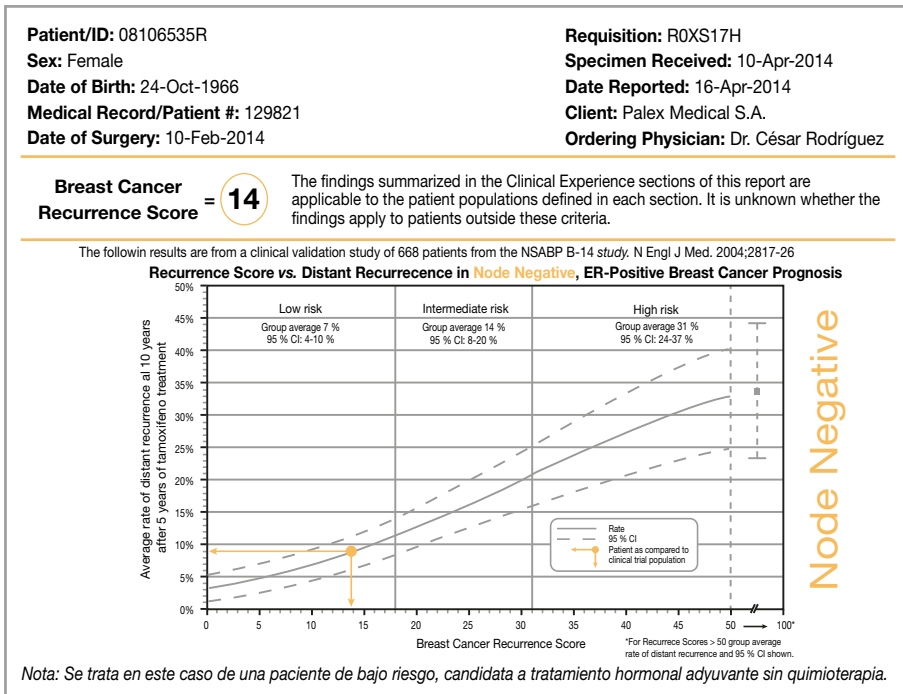


Figura 24.2. Ejemplo de resultado de test Oncotype DX para la toma de decisiones de tratamiento adyuvante.

MammaPrint

Basado en la expresión de 70 genes y desarrollado por el Netherlands Cancer Institute. Inicialmente solo en muestras de tejido fresco/congelado, aunque en la actualidad es posible realizarlo sobre muestra de parafina. MammaPrint establece una información cualitativa dicotómica (alto riesgo, bajo riesgo) y define pacientes que precisan o no quimioterapia adyuvante además de la terapia endocrina (Figura 24.3). Además, aporta información adaptada por subtipos intrínsecos (luminal A, luminal B, HER2 y *basal like*).

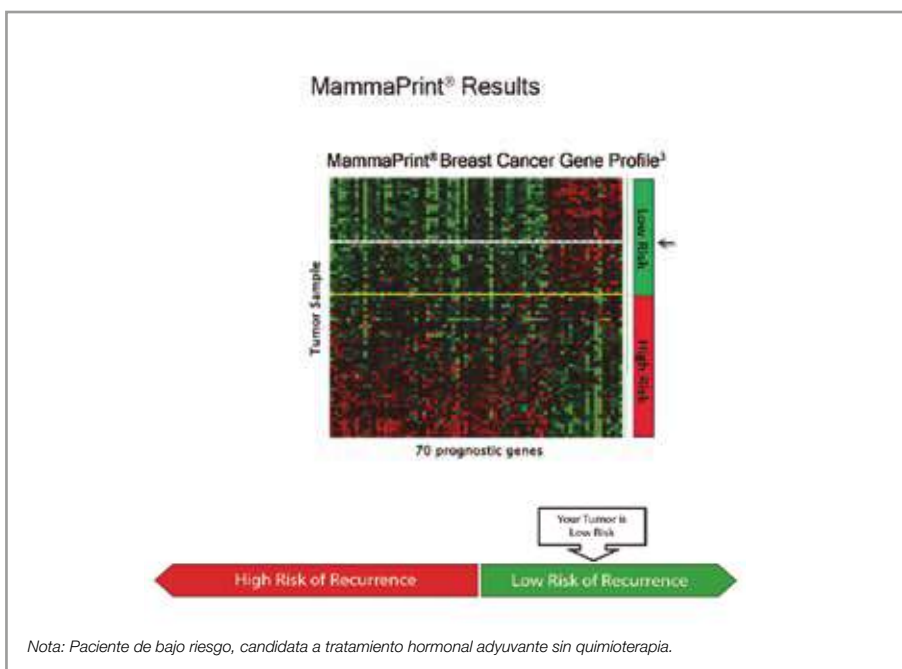


Figura 24.3. Ejemplo de resultado de test MammaPrint para la toma de decisiones de tratamiento adyuvante.

Prosigna (PAM50)

Prosigna se deriva de la plataforma Pam-50 (50 genes clasificadores y 5 genes de control). Se realiza sobre muestras en parafina mediante un equipo que puede ser instalado localmente, lo que constituye una ventaja considerable. Por una parte informa sobre el subtipo intrínseco del tumor de forma precisa (luminal A, luminal B, HER2, *basal like*) y, por otra parte, ofrece un *recurrence score* basado en una combinación de la expresión PAM50 y datos clínicos como el tamaño tumoral y la afectación ganglionar. Los resultados se presentan de una manera continua, tal y como puede observarse en la figura 24.4.

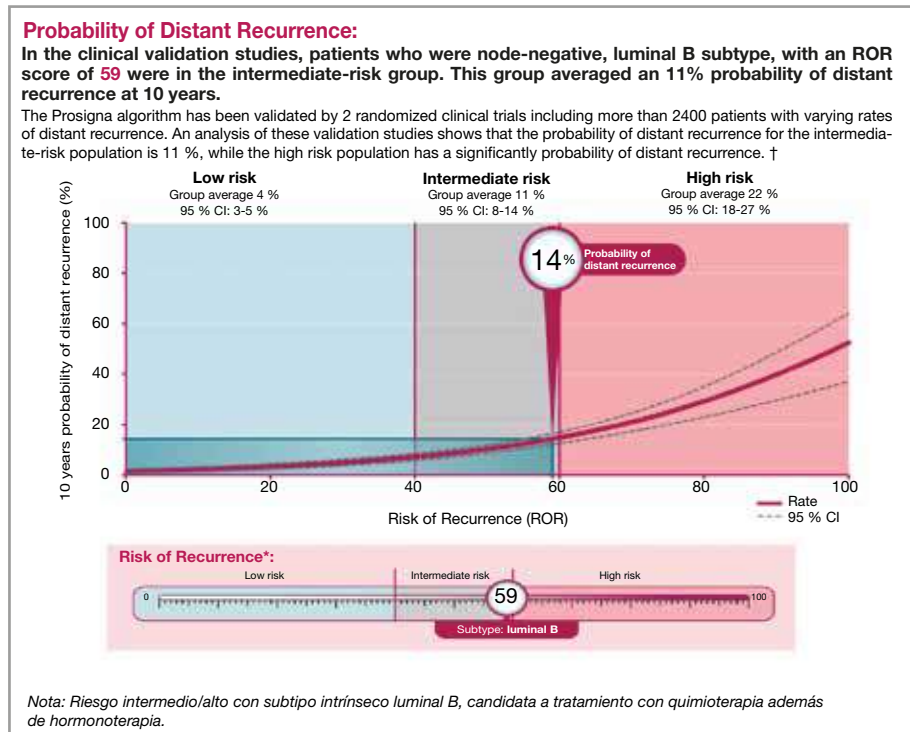


Figura 24.4. Ejemplo de resultado de test Prosigna/PAM50 para la toma de decisiones de tratamiento adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

- Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, Alba E, García-Sáenz JA, Corominas JM, 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. *Annals of Oncology*. 2011;23(3):625-31.
- Giuliano A, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, et al. Breast Cancer-Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017. DOI: 10.3322/caac.21393.
- Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Herbeck N, Paradiso A, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;10;24(11):1665-71.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. 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):1736-4
- Kapoor A, Vogel VG. Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005;5(2):269-81.

- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Cronin M, Baehner FL, et al . A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;30;351 (27):2817-26.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;17;406(6797):747-52.
- Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):309-30.
- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;11;98(19):10869-74.
- Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;8;100(14):8418-23.
- Van de Vijver MJ, He YD, van'T Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al . A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;19;347(25):1999-2009.

Consejo genético. Cáncer de mama y ovario

M. Ribeiro González, C. Jiménez Mazure, F. Carabantes Ocón

Cáncer de mama hereditario. Cáncer de mama familiar

Criterios de selección para realización de test genético

Interpretación del resultado del estudio genético

Riesgo de cáncer de mama y ovario en *BRCA1* y *BRCA2*

Riesgo-beneficio de la realización del test genético

Actitud ante el paciente de alto riesgo genético

Seguimiento

Cirugía reductora de riesgo

Quimioprevención

Tratamiento y pronóstico en mujeres con cáncer de mama y mutación *BRCA1/2*

CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO. CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

La mayoría de los cánceres de mama se desarrollan en mujeres sin antecedentes familiares, por lo que se los considera esporádicos.

En un 15-20 % de cánceres de mama se asocian antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario, pero no se puede determinar si se trata de susceptibilidad genética, factores ambientales o una combinación multifactorial. En estos casos se habla de “cáncer de mama familiar”.

Por otro lado, menos del 10 % de todos los cánceres de mama y menos del 15 % de todos los cánceres de ovario están asociados a una mutación de la línea germinal en genes de herencia autosómica dominante con penetrancia elevada,

como son *BRCA1* y *BRCA2* (*breast cancer* de tipo 1 y 2), en cuyo caso se hablará de “cáncer de mama hereditario” o síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC). En este síndrome, también se encuentra aumentada la incidencia de otros tumores en otros órganos, como el páncreas o las trompas de Falopio. En el varón, los portadores de esta mutación presentan una mayor incidencia de cáncer de mama y de próstata.

Menos común es la asociación de cáncer de mama con otros síndromes de cáncer hereditario como los síndromes de Li Fraumeni (mutación en p53), Cowden (PTEN) y síndrome de Peutz-Jeghers.

Menos del 10 % de todos los cánceres de mama y menos del 15 % de todos los cánceres de ovario están asociados a una mutación de la línea germinal en genes de herencia autosómica dominante.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA REALIZACIÓN DE TEST GENÉTICO

El consejo genético facilita la identificación de pacientes o familiares con predisposición hereditaria de padecer un determinado cáncer o síndrome y, en consecuencia, poder actuar disminuyendo la probabilidad de su aparición o diagnosticarlo en estadios más precoces y/o curables.

La selección clínica de *familias de riesgo* se basa en guías de consenso desarrolladas por paneles de expertos. Otro tipo de herramienta son los modelos mendelianos que estiman la probabilidad de ser portador de la mutación, siendo en España el más destacado el programa BRCAPRO.

Criterios de selección para la realización de test genético BRCA:

- Mujer con cáncer de mama y ovario sincrónico o metacrónico, cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado a edad menor o igual a 40 años), cáncer de mama triple negativo en mujeres menores o iguales a 50 años o carcinoma de ovario no mucinoso de alto grado.
- Dos o más casos de familiares de primer grado con alguna de las siguientes combinaciones de riesgo:
 - Cáncer de mama bilateral y otro caso de cáncer de mama en menor de 50 años, cáncer de de mama en varón, un caso de cáncer de mama y otro

caso de cáncer de ovario, dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años.

- Tres o más casos en la familia con cáncer de mama y/u ovario.
- Más de tres casos de cáncer de mama +/- cáncer de ovario.

Una vez detectada la familia de riesgo, se debe seleccionar el probando idóneo para detectar la mutación. Se han descrito varios modelos para predecir la probabilidad de detectar mutaciones de *BRCA* a partir de la historia familiar. Es importante seleccionar adecuadamente al probando, ya que algunos miembros de la familia pueden no ser portadores y un resultado negativo en ellos podría llevar a conclusiones erróneas, y asimismo pueden encontrarse casos de cáncer esporádico en la familia portadora. El primer individuo de la familia que se va a testar debe seleccionarse de acuerdo con criterios clínicos, no en función de quien solicite primero el asesoramiento.

Siguiendo los modelos de Shattuck-Eidens y Couch los criterios que se deben tener en cuenta para la selección de probandos son:

- Elegir siempre una persona afectada de cáncer (mama u ovario) con preferencia absoluta sobre los miembros no diagnosticados.
- De existir varios, dar preferencia a una mujer diagnosticada de cáncer de ovario sobre una diagnosticada de cáncer de mama.
- Elegir la mujer de edad más precoz y/o con cáncer de mama bilateral.
- De existir algún varón diagnosticado de cáncer de mama (sospecha de mutación en *BRCA2*), darle preferencia sobre las mujeres.

Detectada la familia de riesgo, se debe seleccionar el probando idóneo. Es importante seleccionar adecuadamente al probando de acuerdo con criterios clínicos.

INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DEL ESTUDIO GENÉTICO

Resultado indeterminado o no informativo: se le denomina así cuando no se consigue detectar una mutación genética en una familia. No permite confirmar ni descartar que pueda existir una predisposición en la familia. El riesgo individual se determinará por la historia familiar y personal. Los familiares sanos directos se siguen considerando como de alto riesgo, por lo que recibirán las mismas recomendaciones de seguimiento que estos.

Resultado positivo: cuando se identifica una mutación responsable de la susceptibilidad al cáncer en la familia.

En el caso de obtener un resultado positivo, se puede ofrecer a los familiares sanos un estudio genético directo. Este estudio es más sencillo y se pueden obtener en menor tiempo dos resultados posibles:

- Verdadero negativo: el individuo no es portador de una mutación detectada en la familia y su riesgo de padecer cáncer es igual al de la población general.

- Verdadero positivo: el individuo es portador de la mutación identificada en otros miembros de su familia. Se les informará de las recomendaciones para seguimiento y prevención para individuos de alto riesgo que se comentarán más adelante.

Variante genética de significado incierto: en estos casos se identifica una mutación pero no se puede determinar su carácter patogénico. Las recomendaciones a este grupo se basarán en la historia familiar, individualizando cada caso.

RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN *BRCA1* Y *BRCA2*

El riesgo de padecer cáncer de mama y/u ovario a lo largo de la vida está muy incrementado en las pacientes portadoras de la mutación en *BRCA1* o *BRCA2*. Un resultado positivo indica un riesgo incrementado de presentar ciertos cánceres, pero no identifica el riesgo individual ni cuándo puede presentarse, de hecho muchas mujeres con la mutación no desarrollarán nunca un cáncer de mama ni de ovario.

*Cáncer de mama: se estima que entre el 55-65 % de las portadoras de la mutación en *BRCA1* y alrededor del 45 % de las portadoras *BRCA2* desarrollarán un cáncer de mama antes de los 70 años.*

Cáncer de mama: aproximadamente el 12 % de la población general desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida, sin embargo se estima que entre el 55-65 % de las portadoras de la mutación en *BRCA1* y alrededor del 45 % de las portadoras *BRCA2* desarrollarán un cáncer de mama antes de los 70 años.

Cáncer de ovario: aproximadamente el 1,4 % de la población general desarrollará un cáncer de ovario a lo largo de su vida; en contraste, alrededor del 39 % de las portadoras de la mutación *BRCA1* y del 11 al 17 % de las portadoras de la mutación *BRCA2* desarrollarán un cáncer de ovario antes de los 70 años.

Los varones tienen elevado el riesgo de cáncer de mama y próstata: con la mutación *BRCA1* no está definido el incremento de riesgo a lo largo de la vida, mientras que en varones con la mutación *BRCA2* el riesgo de padecer cáncer de mama es menor del 10 % y el de próstata está elevado de 5 a 7 veces.

RIESGO-BENEFICIO DE LA REALIZACIÓN DEL TEST GENÉTICO

Existe beneficio en la realización del test genético tanto en personas con resultado negativo como positivo.

Existe beneficio del test genético tanto en personas con resultado negativo como positivo del mismo. El beneficio de un resultado negativo supone un alivio psicológico importante unido a no tener que realizarse seguimiento estrecho ni ningún tipo de cirugía reductora de riesgo.

A la persona con un resultado positivo del test se le ofrecen estrategias de seguimiento y opciones para disminuir el riesgo y aumentar la supervivencia por cáncer de mama y ovario.

Sin embargo, existen algunos riesgos relacionados con la realización del test y que tienen que ver con el efecto emocional, familiar y social que causa el resultado en la persona que se lo realiza. La persona con resultado positivo puede sentirse ansiosa, deprimida, asustada y con dificultad para elegir opciones de reducción de riesgo. El resultado afecta a la familia, por lo que pueden generarse tensiones y afectar a decisiones como el matrimonio y la descendencia.

Como riesgo adicional, existe la violación de la confidencialidad, aunque está prohibida la discriminación laboral o de cobertura sanitaria por esta causa.

ACTITUD ANTE EL PACIENTE DE ALTO RIESGO GENÉTICO

Las guías de *screening* y prevención realizadas por grupos de expertos están basadas en estudios no randomizados y observacionales (bajo nivel de evidencia). Las recomendaciones que se señalan a continuación provienen de numerosos estudios y están incluidas en la NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

Para disminuir el riesgo de cáncer, morbilidad y mortalidad en mujeres portadoras se incluyen las siguientes estrategias:

- Seguimiento.
- Cirugía reductora de riesgo.
- Quimioprevención.

Seguimiento

Para las mujeres que no quieren realizarse cirugía reductora de riesgo existe la opción de seguimiento con las siguientes recomendaciones para mama y ovario:

- Considerar la autoexploración mensual a partir de los 18 años, aunque su utilidad no está probada.
- Examen clínico de 2 a 4 veces al año a partir de los 25 años.
- Mamografía anual y resonancia magnética (RM) anual a partir de los 25 años, normalmente alternando una de las pruebas cada 6 meses, comenzando a los 25 años o individualizando según la edad del caso más joven en la familia. Debe considerarse solo la RM en mujeres de 25 a 30 años, con mamografía anual a partir de los 30 años.

Respecto a estas técnicas de imagen en el *screening* de la mujer con mutación *BRCA*, hay que hacer algunas consideraciones.

La *mamografía* en mujeres con mutación *BRCA* parece menos sensible para detectar cáncer de mama que en mujeres con otro tipo de alto riesgo (por ejemplo histológico) por diferentes motivos: alta densidad de tejido mamario, dificultad para la interpretación de la imagen (son tumores más agresivos y de rápido crecimiento con fenotipo triple negativo frecuentemente). Son más frecuentes los tumores de intervalo,

La mamografía en mujeres con mutación BRCA parece menos sensible para detectar cáncer de mama que en mujeres con otro tipo de alto riesgo.

hasta un 29% y la mitad de ellos no se detectan con mamografía anual previa y sí con autoexploración, ya que en un tercio presentan metástasis axilares.

Por ello, a veces, se contempla la realización de mamografía semestral, aunque hasta la fecha no hay ningún estudio que compare los dos tipos de seguimiento y, por tanto, no hay evidencia para recomendar esta frecuencia en la realización de mamografía.

Por otra parte, hay que considerar el riesgo de tumores radioinducidos en las pacientes portadoras de *BRCA1/BRCA2*. A este respecto, la mujer de alto riesgo genético parece más susceptible a carcinogénesis radioinducida, mientras que el riesgo de cáncer de mama asociado a radiación por imagen de mama en mujeres no portadoras es pequeño o casi inexistente. Los estudios difieren en el efecto de la radiación a dosis diagnósticas en este grupo de mujeres, con cada vez más evidencia de que el efecto depende de la edad de comienzo de la exposición y de la dosis total administrada.

Las guías de la NCCN recomiendan en mujeres con la mutación *BCRA* mamografía a partir de los 25 años, aunque advierten de que con los datos y evidencia existentes la estrategia de seguimiento para portadoras de entre 25 y 30 años no está bien definida, apuntando la realización de RM antes de los 30 años y añadir mamografía a partir de esta edad según factores individuales.

La RM en el seguimiento de las mujeres con mutación BRCA disminuye los tumores de intervalo a menos del 10%. El impacto en la supervivencia no está claro.

La RM en el seguimiento de las mujeres con mutación *BRCA* incrementa el número de cánceres detectados hasta dos veces, ya que es una técnica más sensible aunque menos específica, disminuyendo los tumores de intervalo a menos del 10% y se detectan en estadios más precoces, por lo que es coste efectiva. Se incluye en la estrategia de seguimiento; sin embargo, no está claro el impacto en la supervivencia con los datos obtenidos de revisiones sistemáticas.

Es necesario asociar screening de cáncer de ovario cuando no se realiza cirugía de reducción de riesgo.

En mujeres portadoras de la mutación *BRCA1/2* es necesario asociar *screening* de cáncer de ovario cuando no se realiza cirugía de reducción de riesgo. Este consiste en determinación del marcador CA-125 y ecografía transvaginal (preferiblemente del día 1 al 10 del ciclo) dos veces al año, comenzando a los 30 años o de 5 a 10 años antes del caso más joven diagnosticado de cáncer de ovario en la familia.

Cirugía reductora de riesgo

En pacientes con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC), la cirugía reductora de riesgo es la opción más efectiva, ya que la mastectomía profiláctica reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama al menos en el 90 % y la salpingo-oforectomía reduce el riesgo de cáncer de ovario hasta en el 86-90 % asociado a una disminución del riesgo de cáncer de mama del 50 %.

A pesar de que la cirugía profiláctica es efectiva en cuanto a la reducción del riesgo de cáncer, las pacientes deben ser asesoradas preoperatoriamente sobre los

tipos de procedimiento, morbilidad, impacto en la libido y funcionalidad sexual, imagen corporal y efectos óseos y cardiovasculares. También deben estar informadas de que la reducción del riesgo no es del 100 %, ya que existe la posibilidad de no se haya extirpado todo el tejido.

Mastectomía

En estudios retrospectivos y prospectivos, la mastectomía profiláctica bilateral ha demostrado una disminución en la incidencia de cáncer de mama de más del 90 % en pacientes con la mutación *BRCA1/2*. La técnica recomendada es la mastectomía total bilateral, ya que la mastectomía subcutánea deja excesivo remanente tisular. En la actualidad la mastectomía ahorradora de piel con preservación del complejo areola-pezones o sin él es la que ofrece mejores resultados cosméticos y, aunque los datos disponibles son limitados, parece que no hay un aumento en las recidivas locales. La preservación del complejo areola-pezones se realiza fundamentalmente en mamas de pequeño-moderado tamaño sin excesiva ptosis. En todas las pacientes se realiza reconstrucción inmediata y no aporta beneficio la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Aunque la mastectomía profiláctica reduce la incidencia de cáncer de mama, no hay evidencia de que ofrezca mayor supervivencia que la que alcanzan las mujeres sometidas a seguimiento.

La mastectomía ahorradora de piel con preservación del complejo areola-pezones es la que ofrece mejores resultados cosméticos y parece que no hay un aumento en las recidivas locales.

Salpingo-forectomía

La salpingo-forectomía bilateral reductora de riesgo se recomienda en portadoras de la mutación *BRCA1* y *BRCA2* a los 35-40 años, cuando hayan completado su deseo de descendencia o individualizando según historia familiar y edad del menor caso. La reducción del riesgo de cáncer de ovario es de, aproximadamente, el 80 %, y del 50 % para el cáncer de mama.

Quimioprevención

Es una de las estrategias para disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación *BRCA1/2*. La terapia antiestrogénica ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres que deciden preservar el tejido mamario en un 40-50 % usando tamoxifeno durante 5 años y el beneficio permanece durante 5 a 10 años tras suspender la medicación. El raloxifeno es menos efectivo, pero tiene menos efectos secundarios. Ninguno de los medicamentos ha mostrado disminución clara en la mortalidad por cáncer de mama que afecta solo a tumores hormonodependientes. Parece que la diferencia en reducción del riesgo con el

tamoxifeno en *BRCA2*, en comparación con pacientes con mutación *BRCA1*, se atribuye a la presencia de receptores estrogénicos que están presentes sobre todo en pacientes con la mutación *BRCA2*, aunque en algunos estudios parece que la reducción del riesgo no está relacionada con el fenotipo hormonal.

Respecto a la reducción del cáncer de ovario, algunos estudios muestran una disminución del riesgo de hasta de un 60 % tras 3 años o más de uso de anticonceptivos orales, mientras que otros encuentran un aumento del riesgo de cáncer de mama de un 30 a un 50 % en portadoras de la mutación *BRCA1/2* con el uso de anticonceptivos orales durante 5 o más años.

La quimioprevención es, por tanto, una opción que se debe considerar en mujeres que no desean la cirugía reductora de riesgo.

Las decisiones clínicas sobre qué estrategia seguir para la reducción del riesgo en una determinada mujer son difíciles, ya que llevan a elegir entre expectativa de vida y calidad de vida; existen modelos que comparan la expectativa de vida con

una u otra estrategia tanto de cirugía como de seguimiento. El objetivo que se ha de alcanzar en estas mujeres con mutaciones genéticas es lograr, con buena calidad de vida, la misma esperanza de vida que en las que no las tienen. Comparando los diferentes modelos, el mayor aumento de supervivencia se obtendría realizando cirugía reductora de riesgo sobre la mama a los 25 años y salpingo-ouferectomía a los 40 años. Sin embargo, esta estrategia puede tener un elevado coste en cuanto a calidad de vida, y por otro lado, la introducción de la RM en el *screening* con mamografía parece que ofrece una supervivencia similar.

El mayor aumento de supervivencia se obtendría realizando cirugía reductora de riesgo sobre la mama a los 25 años y salpingo-ouferectomía a los 40 años.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y MUTACIÓN *BRCA1/2*

Como se verá a continuación tienen un abordaje distinto, pues estará en función de las preferencias de la paciente y de la estadificación del primer tumor; por otro lado, debe tenerse en cuenta la escasa evidencia debido a la escasez de estudios y poco seguimiento de la mayoría.

El objetivo principal del tratamiento del cáncer de mama hereditario es disminuir la probabilidad de que la paciente fallezca por el primer cáncer de mama, pero también es importante minimizar la incidencia y mortalidad asociada a un segundo cáncer primario de mama.

La cirugía conservadora de la mama es una opción de tratamiento efectiva tanto en mujeres portadoras de la mutación como en aquellas con cáncer de mama esporádico. No hay ninguna evidencia que sugiera que pacientes con cáncer de mama y mutación *BRCA* tengan tumores más radiosensibles o complicaciones asociadas a la radiación. Sin embargo, a lo largo de la vida, las portadoras de la mutación tienen el riesgo aumentado de un nuevo tumor primario tanto en la mama ipsilateral como en la mama contralateral. El riesgo a los 5 años en la mama contralateral es del 10 al 20 % frente al 1 al 3 % en mujeres con cáncer de mama esporádico. El

riesgo en la mama contralateral depende de la edad de diagnóstico del primer cáncer, con un aumento del riesgo absoluto en aquellas pacientes diagnosticadas con edad más joven.

Por ello, mujeres con alto riesgo por antecedentes familiares que se diagnostican de cáncer de mama solicitan y se les podría ofrecer la realización de test genético previo a la toma de decisión quirúrgica, ya que pacientes con test positivo podrían elegir someterse a mastectomía bilateral incluso siendo candidatas a cirugía conservadora de la mama.

Existe otro grupo de pacientes que ya tienen estudio genético que confirma la mutación *BRCA1/2* y que había optado por seguimiento en el que se diagnostica el cáncer de mama, y un tercer grupo, también creciente, de pacientes tratadas de cáncer de mama y/o ovario, con cirugía conservadora o mastectomía y que se realizan estudio genético con resultado positivo; en este último grupo, habrá que considerar estadificación del primer tumor, tratamiento recibido y tiempo transcurrido desde este para la toma de decisión más adecuada.

Respecto a la mastectomía contralateral y supervivencia tras cáncer en portadoras de la mutación *BRCA1* y *BRCA2*, el estudio más reciente y con más tiempo de seguimiento (20 años) compara la muerte por cáncer en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio I y II a las que se les realiza mastectomía contralateral frente a las que no se les realiza. Los resultados obtenidos tras 20 años de seguimiento muestran una supervivencia del 88 % del grupo con mastectomía contralateral frente al 66 % en el grupo que no se realizó, asociando la mastectomía contralateral con una reducción del 48 % de muertes por cáncer de mama. Asimismo, muestra la necesidad de valorar individualmente a las pacientes con tratamientos previos por cáncer o reducción de riesgo (salpingo-oforectomía previa) y de estudios que confirmen este resultado por la escasa cantidad de eventos (muertes) en la cohorte de pacientes.

Como se ha comentado, la paciente con cáncer de mama y posteriormente test positivo debe ser valorada teniendo en cuenta, entre otros factores, el tratamiento adyuvante y el pronóstico del primer tumor, pues el objetivo no es solo disminuir la incidencia del cáncer, sino aumentar la supervivencia que marca el tumor ya tratado.

Las pacientes tratadas con tamoxifeno por el primer tumor de mama tienen disminuido el riesgo de cáncer de mama contralateral, similar en portadoras *BRCA1* y *BRCA2*. El efecto reductor de riesgo de cánceres con receptores hormonales negativos no está claro. La salpingo-oforectomía bilateral reduce el riesgo de cáncer de mama, pero no está claro que disminuya la mortalidad por cáncer de mama en la paciente ya diagnosticada de cáncer.

En pacientes con cáncer de ovario y mutación *BRCA1/2* la mastectomía profiláctica bilateral no debe realizarse hasta 5 años del diagnóstico del cáncer de ovario, ya que la supervivencia del cáncer de ovario va a determinar la actitud frente a estas pacientes.

En cuanto al pronóstico del cáncer de mama asociado a la mutación *BRCA1/2*, debemos comentar que son tumores que aparecen en edades más jóvenes que los

A lo largo de la vida, las portadoras de la mutación tienen el riesgo aumentado de un nuevo tumor primario tanto en la mama ipsilateral como en la contralateral.

esporádicos y con un fenotipo de peor pronóstico; son poco diferenciados, poseen alto grado proliferativo y ausencia de expresión de receptores de estrógeno y progesterona y HER2. Sin embargo, y a pesar de todo ello, no está claro que sean de peor pronóstico cuando se ajustan y comparan con tumores de iguales características en pacientes sin mutación genética.

BIBLIOGRAFÍA

- Isaacs C, Fletcher SW, Peskin B. Management of hereditary breast and ovarian cancer syndrome and patients with BRCA mutations. UpToDate Mar 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome-patients-with-brca-mutations>
- Metcalf K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*. 2014;348:226.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2017).
- National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Guidelines (CG164). Published date: June 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg164>
- Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ*. 2012;345:e5660.
- Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011; 29:1664.

Carcinoma ductal *in situ*

R. Pardo García, M.^a Á. Gil-Olarte, R. M.^a Quintana de la Cruz

Epidemiología del carcinoma ductal *in situ*

Hallazgos en imagen

Hallazgos radiológicos

Anatomía patológica. Patología molecular.

Carcinoma microinvasivo

Patología molecular

Carcinoma microinvasivo

**Tratamiento quirúrgico del carcinoma ductal
*in situ***

Margen óptimo en la cirugía del CDIS

**Tratamiento adyuvante del carcinoma ductal
*in situ***

Radioterapia

Hormonoterapia

Seguimiento

EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de la mama representa un grupo heterogéneo de lesiones confinadas en los *ductus* y lobulillos mamarios, sin atravesar la membrana basal, que difieren en su presentación clínica, apariencia anatomopatológica, anomalías genéticas y potencial biológico.

El diagnóstico ha aumentado dramáticamente con la introducción de los programas de detección precoz del cáncer de mama. La incidencia de CDIS ha presentado un marcado incremento desde el 5,8 por 100.000 mujeres en los años setenta (un 3 % de los cánceres de mama diagnosticados) al 32,5 por 100.000 mujeres en 2004 (el 25 % de los cánceres de mama diagnosticados), cuando alcanza una meseta.

La incidencia de CDIS ha presentado un marcado incremento.

El objetivo del tratamiento del CDIS es evitar la posible progresión a un carcinoma invasivo. El 98 % de los CDIS son curables, por lo que su diagnóstico precoz ha contribuido a la disminución de la mortalidad por cáncer de mama.

El CDIS es menos común que el cáncer invasivo, pero, como en el infiltrante, el riesgo aumenta con la edad. El CDIS es poco común en mujeres menores de 30, y aumenta a 0,6 por 1.000 mujeres entre los 40 y 49 años. Alcanza hasta un 1,3 por 1.000 mujeres en mayores de 70 años. El CDIS progresa a carcinoma infiltrante solo en el 20-50 % de los casos, pero en el momento actual no es posible determinar qué casos progresarán y cuáles no lo harán. La identificación del CDIS en el 6-18 % de las autopsias de pacientes fallecidos por otras causas muestra la indolente evolución de esta neoplasia. El riesgo de desarrollar metástasis y/o fallecer en una paciente diagnosticada de un CDIS puro es raro (< 1 %).

Los factores de riesgo del CDIS son similares a los del carcinoma infiltrante.

Los factores de riesgo son similares a los del carcinoma infiltrante, e incluye historia familiar de cáncer de mama, densidad mamaria alta, obesidad, nuliparidad o primer embarazo tardío. La asociación con terapia hormonal sustitutiva en mujeres posmenopausicas no ha sido establecida, a diferencia del carcinoma infiltrante.

HALLAZGOS EN IMAGEN

El CDIS representa un grupo heterogéneo de lesiones con distinto potencial de malignidad y variados hallazgos radiológicos que puede ser objetivado mediante distintas técnicas de imagen, incluyendo la mamografía (MGF), la tomosíntesis (TS), la ecografía y la resonancia magnética (RM).

La MGF detecta la principal manifestación del CDIS en imagen: las microcalcificaciones, pero dado que no todos los CDIS calcifican, la sensibilidad de la MGF varía ampliamente entre el 27-80 %. El empleo de la TS no parece aumentar la detección del CDIS, ya que la detección de microcalcificaciones parece ser mayor con la MGF.

Los hallazgos por ecografía no son específicos para CDIS. La RM es la técnica más sensible en la detección de CDIS (S: 89-92 %). Permite valorar el CDIS no calcificado y la existencia de posibles focos sincrónicos, con lo que ayudará a una mejor planificación del tratamiento quirúrgico conservador y a reducir posibles recurrencias. Su mayor desventaja es la alta tasa de falsos positivos.

En general se considera que la estimación de la extensión del CDIS mejora cuando se valoran en conjunto la RM y la MGF.

El CDIS puede diagnosticarse en dos contextos clínicos:

- *Paciente asintomática* que en una MGF de cribado (*screening*) presenta microcalcificaciones, la situación más frecuente.
- *Paciente sintomática* que acude a la consulta por presentar signos o síntomas relacionados con su CDIS:
 - Masa palpable: aparecerá en MGF como nódulo no bien definido.
 - Telorrea: la mayoría tendrán hallazgos mamográficos o en la galactografía (defectos de repleción, obstrucción ductal o áreas focales de estenosis en la luz del conducto).
 - Presentación como una enfermedad de Paget de la mama: solo el 50 % tendrán una anomalía radiológica.

La MGF detecta la principal manifestación del CDIS en imagen: las microcalcificaciones. Su sensibilidad varía ampliamente entre el 27-80 %.

La estimación de la extensión del CDIS mejora cuando se consideran en conjunto la RM y la MGF.

Hallazgos radiológicos

Mamografía

Pueden encontrarse tres tipos de manifestaciones:

- Microcalcificaciones: hallazgo más frecuente (90 %).
- Masa: frecuentemente asociado a bajo grado (10 %).
- Distorsión de la arquitectura mamaria: (7-13 %).

Ante la presencia de microcalcificaciones es importante hacer una lectura detallada para caracterizarlas adecuadamente, sin olvidar algunas consideraciones:

- La limitación existente para diferenciar entre benignidad y malignidad por imagen, debido al gran solapamiento entre sus características radiológicas.
- La MGF en ocasiones subestima la extensión real del CDIS, debido, sobre todo, a su limitación para detectar CDIS no calcificado.

Para caracterizar adecuadamente las microcalcificaciones se debe valorar:

1. La forma que adopta el grupo:

- Grupo de forma irregular (> 80 %) y de estos un 10 % presenta forma de “V”.
- Esta forma irregular es debida al típico patrón de crecimiento del CDIS, con tendencia a crecer hacia el pezón o en dirección opuesta dentro de un segmento de la mama.

La distribución de las microcalcificaciones puede ser lineal y/o ramificada, difusa o bilateral.

- Grupo de forma oval o redondeada (15 %), en estos casos el diagnóstico diferencial resulta más difícil, ya que se pueden confundir con procesos benignos.

2. *Distribución de las microcalcificaciones:*

- La distribución lineal y/o ramificada es uno de los hallazgos más característico del CDIS y traduce la localización de las microcalcificaciones dentro del conducto y sus ramificaciones.
- La distribución difusa del CDIS, afectando a la totalidad de la mama, es inusual y asociará características típicas malignas en la forma de las microcalcificaciones.
- La distribución bilateral del CDIS es excepcional. Una distribución difusa y bilateral prácticamente siempre es benigna. En caso de encontrar algún área de características morfológicas diferentes al resto, deberían ser biopsiadas.

3. *Morfología de las microcalcificaciones:*

Finas calcificaciones de diferente densidad entre ellas, con bordes irregulares y con diferentes tamaños dentro del mismo grupo. Estas características aparecen en más del 90 % de los CDIS, con un valor predictivo positivo del 70 %, pero no son específicas de malignidad.

Se ha intentado establecer una relación entre las características mamográficas de las microcalcificaciones y el grado histológico de CDIS, que es orientativa, y no concluyente debido a una considerable superposición entre las manifestaciones de los distintos subtipos histológicos. En general se acepta que:

- Las calcificaciones lineales y/o ramificadas con muescas en la superficie, de borde irregular, con diferente densidad y distribución segmentaria suelen asociarse a CDIS de alto grado. Más específicas pero menos frecuentes (40 %).
- Las microcalcificaciones bien definidas, redondas o amorfas dentro de un grupo cuando se asocian a CDIS, suele ser de grado intermedio o bajo. Puede confundirse con focos de adenosis.

Tras la caracterización de las microcalcificaciones se determinará el grado de sospecha utilizando la categoría BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) y la necesidad de biopsia.

Las calcificaciones lineales y/o ramificadas suelen asociarse a CDIS de alto grado; las microcalcificaciones bien definidas, redondas o amorfas suelen ser de grado intermedio o bajo.

La determinación del grado de sospecha se realiza empleando la categoría BI-RADS.

Ecografía

En general, es una técnica menos rentable para el diagnóstico de CDIS que la MGF y la RM, ya que en la mayoría de los casos no mostrará alteraciones. Cuando las hay se relaciona con una mayor probabilidad de que exista componente infiltrante asociado.

Las *utilidades* de la ecografía en el CDIS son:

- Complementar la mamografía, permitiendo a veces reconocer y localizar la alteración detectada en MGF.
- Valorar el posible componente invasivo asociado, valorar focos de CDIS no calcificados y valorar ganglios.
- Guiar la biopsia en los casos en los que la estereotaxia no sea posible.
- Ecografía de *second-look*: más rentable para la detección de masas objetivadas en RM que para la detección de realces no nodulares.

El hallazgo ecográfico más frecuente cuando el CDIS tiene traducción ecográfica es la presencia de una masa microlobulada e hipoeoica con extensión ductal y transmisión acústica normal. Las microcalcificaciones solamente se identificarán mediante ecografía si están asociadas a otras alteraciones (ductos dilatados, nódulos sólidos, etc.).

El hallazgo ecográfico más frecuente es la presencia de una masa microlobulada e hipoeoica.

Resonancia magnética

Es la técnica de imagen más sensible para identificar CDIS, siendo más sensible para identificar los CDIS de alto grado e intermedio (98-91 %, respectivamente).

Además de evaluar el tamaño, la extensión y localizar áreas de posible infiltración asociada, permite descartar la existencia de multifocalidad, multicentricidad y la posible enfermedad contralateral.

Es muy importante conocer la forma de presentación del CDIS en RM, ya que cada vez con más frecuencia se encuentran casos de CDIS, asociado o no a otro carcinoma, en estudios de RM de estadiaje del carcinoma de mama y *screening* en pacientes de alto riesgo.

En RM se valorará el estudio morfológico y el estudio dinámico:

- En el estudio morfológico (secuencias potenciadas en T1 y en T2), el CDIS suele quedar enmascarado por el parénquima mamario, debido a un comportamiento isointenso con él.
- En el estudio dinámico con contraste (secuencias potenciadas en T1 con saturación grasa), se manifestará la presencia del CDIS, hasta en el 70 % de los casos. En el estudio dinámico hay que valorar dos aspectos: el tipo de realce y el patrón cinético. Un realce negativo no excluye la presencia de CDIS y el grado de realce dependerá del potencial de malignidad y de su actividad angiogénica. Así, los hallazgos en el estudio dinámico de RM más frecuentes del CDIS son un patrón de realce no nodular con una distribución segmentaria y con predominio de la curva de tipo II (ascenso rápido y posterior meseta).

La RM es la técnica de imagen más sensible para identificar CDIS.

Los hallazgos en el estudio dinámico de RM más frecuentes del CDIS son un patrón de realce no nodular con una distribución segmentaria y con predominio de la curva tipo II.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. PATOLOGÍA MOLECULAR. CARCINOMA MICROINVASIVO

Las características histológicas clásicas del CDIS son las de células epiteliales clónicas, cohesivas con bordes celulares prominentes. Sin embargo, el CDIS tiene una importante heterogeneidad con un espectro amplio de patrones arquitecturales de tipo comedo, cribiforme, sólido, papilar, tipo *clinging*, micropapilar o apocrino.

Las guías de los comités de consenso apoyan la clasificación del CDIS en grados: bajo, intermedio o alto; a la vez que hay que documentar la presencia de necrosis, polarización celular y el patrón arquitectural prominente:

- *Bajo grado*: se caracteriza por el crecimiento de células pequeñas, monótonas en su aspecto y que respetan el borde de la célula adyacente. Los núcleos son hipercromáticos y uniformes, con nucléolo apenas detectable. Las formas más frecuentes de patrón arquitectural son el micropapilar, cribiforme y sólido. La necrosis es rara, pero puede ser observada en ocasiones. El tipo micropapilar tiene mayor tendencia a la recidiva tras cirugía conservadora.
- *Grado intermedio*: los patrones arquitecturales son parecidos, pero se caracteriza por un aumento del pleomorfismo celular, nucléolos más prominentes y presencia de cromatina más gruesa. Es más frecuente la aparición de necrosis y mitosis.
- *Alto grado*: se caracteriza por aumento del tamaño del núcleo con pleomorfismo, cromatina gruesa y nucléolos prominentes. Las mitosis son frecuentes y atípicas. La necrosis de tipo comedo es muy frecuente, pero también aparecen los tipos sólido, cribiforme, micropapilar y *clinging*. La necrosis se acompaña de microcalcificaciones que suelen ser grandes y amorfas.

Patología molecular

El CDIS de bajo grado suele estar asociado a la presencia de RE y RP muy positiva, con ausencia de sobreexpresión del HER2/neu. Los CDIS de alto grado se asocian a ER/RP positivos o negativos con HER2/neu positivo en el 60-80 % de los casos acompañado de altos índices de proliferación y p53 positivos. EL Ki-67 está asociado al CDIS de alto grado de tipo comedo y este grupo presenta menor periodo libre de enfermedad y mayor riesgo de recidiva.

Carcinoma microinvasivo

Se define así al carcinoma invasivo que infiltra la membrana basal con un foco de invasión menor de 0,1 cm (T1mic). Puede infiltrar como pequeños grupos celulares, túbulos o células aisladas. El carcinoma microinvasivo suele aparecer en situaciones con CDIS de gran tamaño y puede aparecer en CDIS de bajo grado y alto grado, aunque en este último es más frecuente.

Dado que la biopsia con aguja gruesa solo es una parte pequeña de la lesión estudiada, se puede producir una reestadificación tras la biopsia excisional de CDIS a carcinoma infiltrante que varía entre un 8-47 %, con la implicación que esto conlleva de cara a la planificación de la biopsia del ganglio centinela por el mayor porcentaje de afectación axilar en el carcinoma infiltrante frente al CDIS, que se sitúa solo en el 5 %. Los factores para considerar la realización de una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en pacientes con CDIS son: el tamaño de la lesión mayor de 4 cm, la aparición de una masa palpable y la presencia de focos de microinvasión sospechosos no definitivos, la palpación de ganglios clínicamente patológicos (la tasa de ganglio centinela afectado puede subir al 20 % en estos casos) y la realización de una mastectomía como tratamiento del CDIS.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

La cirugía conservadora de mama con radioterapia adyuvante se ha mostrado igual de eficaz en tasas de supervivencia al comparar con la mastectomía. Estudios retrospectivos han demostrado que la mastectomía es superior en cuanto a periodo libre de enfermedad y recidivas (2,6 %) respecto a la cirugía conservadora con radioterapia adyuvante (7,5 %) o solo la tumorectomía (14,5 %). Sin embargo, no se ha apreciado ninguna diferencia en la supervivencia cualquiera que sea el tratamiento aplicado.

El objetivo de la cirugía conservadora en el tratamiento del CDIS es la excisión completa de la lesión con márgenes libres y un resultado estético aceptable. La mastectomía se debe considerar en casos de CDIS multicéntrico, de gran tamaño, para pacientes que desean una mastectomía o en los casos en los que la radioterapia está contraindicada. En caso de mastectomía se debe ofrecer a la paciente la posibilidad de reconstrucción inmediata.

Aunque es uno de los debates más interesantes en la cirugía del CDIS, todavía no existen datos sobre los resultados en CDIS de bajo grado manejado solo con observación sin cirugía. Existe una ausencia de conocimientos en lo que respecta a qué porcentaje de CDIS evolucionarán a carcinoma invasivo, cuáles de estos CDIS crecerán de forma que no estuviera indicada la cirugía conservadora y cuáles son los mejores métodos diagnósticos e intervalos de seguimiento. En el momento actual está en marcha en Reino Unido el ensayo LORIS (Low Risk DCIS Trial) que compara la cirugía con el seguimiento en CDIS de bajo grado y que en un futuro próximo proporcionará sus resultados y los datos necesarios para completar la discusión.

La cirugía conservadora de mama con radioterapia adyuvante se ha mostrado igual de eficaz en tasas de supervivencia si se compara con la mastectomía.

Margen óptimo en la cirugía del CDIS

El 50 % de los casos de recurrencia del CDIS es en forma de carcinoma infiltrante, lo que implica un aumento de la mortalidad específica por cáncer. Los

factores asociados a un aumento de las recurrencias en el CDIS son la edad joven, la presentación como masa palpable, necrosis, pobre grado de diferenciación, uso de radioterapia y márgenes próximos o afectados.

Al considerar el margen óptimo en la cirugía del CDIS hay que recordar que un margen negativo definido como *no ink on tumor* no garantiza la ausencia de tumor residual en la mama, pero en los estudios realizados en CDIS tratado con CC (cirugía conservadora) + RT (radioterapia) los márgenes definidos como *no ink* están asociados a una menor tasa de recurrencias y menor mortalidad específica por cáncer.

Aunque existe un acuerdo en que los márgenes afectados son inadecuados, no existe un criterio uniforme sobre el diámetro del margen que debe considerarse libre en el CDIS. Entre los cirujanos existen criterios dispares sobre lo que debe considerarse como margen libre, así como una tendencia a aceptar márgenes menores entre cirujanos con mayor volumen de cirugía de mama.

Aunque existe un acuerdo en que los márgenes afectados son inadecuados, no existe un criterio uniforme sobre el diámetro del margen que debe considerarse libre en el CDIS.

De la misma forma, no existe un acuerdo entre las guías de consenso internacionales. Así, The American Society of Breast Surgeons acepta la definición de *no ink on tumor* y propone evitar la resección si el margen es mayor de 1 mm. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define 1 mm como margen seguro, no precisando rescisión en los márgenes menores de 1 mm en la pared torácica o piel. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) establece un margen de seguridad de 2 mm al igual que el New Zealand Guidelines

Group, la European Society for Medical Oncology (ESMO) o la reciente reunión de consenso de las Society of Surgical Oncology (SSO), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO).

El deseo de obtener un margen libre debe ser evaluado junto al impacto negativo cosmético de una cirugía más amplia, dado que uno de los más importantes objetivos de la cirugía conservadora es obtener un resultado estético aceptable.

Considerando lo que se sabe sobre los patrones de crecimiento del CDIS y los estudios disponibles sobre recurrencia local con márgenes determinados, se puede determinar que una distancia de 2 mm proporciona una baja tasa de recidiva en la mayoría de las mujeres. Los factores que influyen en el hecho de aumentar o disminuir esa distancia serán la extensión del CDIS en ese borde, grado del CDIS, presencia de microcalcificaciones residuales y la edad de la paciente.

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Radioterapia

El NSABP B-17 demostró una tasa de recurrencias 58 % menor en pacientes con tumorectomía y radioterapia frente a aquellas que solo recibieron la tumorectomía como tratamiento. Las recurrencias fueron del 17 % en las pacientes sin radioterapia.

pia frente al 8 % que sí la recibió. No existía diferencia en la supervivencia. Otros dos estudios prospectivos randomizados, el estudio de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (16 % frente al 9 %) y el estudio de Reino Unido y Nueva Zelanda (UK/ANZ) (14 % frente al 6 %), mostraron resultados similares.

Aunque algunos autores han propuesto evitar la radioterapia en pacientes con CDIS considerado de bajo riesgo hasta el momento, no hay datos de los estudios prospectivos randomizados publicados de que exista un grupo de pacientes con CDIS que no se beneficie de la radioterapia tras cirugía conservadora.

Hormonoterapia

El NSABP B-24 demostró un beneficio en las pacientes con DCIS tratadas con cirugía conservadora y hormonoterapia. A los 7 años de seguimiento existía una reducción del 27 % en la tasa de incidentes relacionados con el cáncer y una reducción del 48 % en la aparición de carcinomas infiltrantes. El efecto parece más eficaz en pacientes con alta tasa de positividad de receptores estrogénicos.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de las pacientes con CDIS debería consistir en una exploración física cada 6 meses hasta los 5 años, con mamografía anual.

Los datos actuales no apoyan el uso de resonancia magnética de rutina para el seguimiento del CDIS. Solo se puede considerar en pacientes con un riesgo mayor del 20 % de desarrollar un cáncer de mama en el resto de su vida.

Los datos actuales no apoyan el uso de análisis de sangre de rutina, PET/TC, gammagrafías óseas ni ecografías abdominales en el seguimiento de rutina del CDIS en pacientes asintomáticas sin evidencia clínica de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS® Mammography. In: Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, Appleton CM, Berg WA, Burnside ES, et al, editors. ACR BI-RADS® Atlas, breast imaging reporting and data system. 5th ed. Reston: American College of Radiology; 2013.
- Bhathal PS, Brown RW, Lesueur GC, Russell IS. Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. *Br J Cancer*. 1985;51(2):271-8.
- Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Human Pathol*. 1997;28(11):1221-5.
- Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, Ng CK, Hicks J, King TA, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Mol Oncol*. 2013;7(5):859-69.
- Edge SB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer: New York; 2010.
- Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. *Radiographics*. 2013;33:1569-88.

- Hans JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasión and axillary lymph node metástasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an análisis of 255 cases. *Breast J.* 2011;17(3):223-9.
- Hassani A, Griffith C, Harvey J. Size does matter: high volumen breast surgeons accept smaller excisions margins for wide local excision-a national survey of the surgical management of wide local excisions margins in Uk breast cáncer patients. *Breast.* 2013;22(5):718-22.
- Ingram A, Paterson S. *Imaging DCIS: Digital/Film-Screening Mammography, Tomosynthesis, MRI, Ultrasonography.* Springer 2015. Chapter/10.1007/978-1-4939-2035-8-3.
- Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarkers expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:627-37.
- Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007;370(9586):485-92.
- Merrill AL, Esserman L, Morrow M. Clinical decisions. *Ductal Carcinoma In Situ.* *N Eng J Med.* 2016;28;374(4):390-2.
- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Surgical Oncology Consensus Guideline on margins for breast conserving surgery with whole-breast irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Practical Radiation Oncology* 2016;6:287-95.
- Mossa-Basha M, Fundaro G, Shah B, Ali S, Pantelic M. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: MR Imaging Findings with Histopathologic Correlation. *Radiographics.* 2010;30:1673-87.
- Park HS, Park S, Cho J, Park JM, Kim SI, Park BW. 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(4):388-92.
- Pilewskie M, Morrow M. Extent and Role of Margin Control for DCIS Managed by Breast-Conserving Surgery. In: Newman L, Bensenhaver JM, editors. *Ductal Carcinoma in Situ and Microinvasive/Borderline Breast Cancer.* New York: Springer; 2015.
- Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, Idvall I, Fermö M; South Sweden Breast Cancer Group. Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast-relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer.* 2001;37(12):1514-22.
- Silverstein MJ. Ductal Carcinoma in situ: treatment, controversies and oncoplastic surgeries. In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The breast,* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2009.
- Wang LC, Sullivan M, Du H, Feldman MI, Mendelson EB. US appearance of ductal carcinoma in situ. *Radiographics.* 2013;33:213-28.
- Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(7):507-16.
- Wapnir IL, Digman JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(6):478-88.
- Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2005; 190(4):563-6.
- Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics* 2010;30:1183-98.

Carcinoma oculto de mama

S. Rivas Fidalgo, J. Gómez Ramírez, M. Díaz-Miguel Maseda

Introducción

Definición

Incidencia

Diagnóstico

Anatomía patológica

Pruebas radiológicas

Diagnóstico diferencial

Actitud terapéutica

Tratamiento regional

Tratamiento sobre la mama

Terapia sistémica adyuvante

Radioterapia sobre la pared torácica

Pronóstico

Recomendaciones

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de origen primario desconocido, definido como la presencia de un cáncer metastásico sin localizar la neoplasia primaria, es una entidad clínica poco frecuente. Aunque la incidencia exacta no se conoce, se calcula en un 2 % de todos los cánceres diagnosticados.

Pese a que el pronóstico de estos pacientes es pobre, la identificación de algunos subgrupos gracias a las recientes técnicas inmunohistoquímicas ha permitido caracterizar algunos tumores y mejorar los resultados.

DEFINICIÓN

El carcinoma oculto de mama (COM) es aquel en el que se diagnostica una metástasis axilar de un tumor de probable origen mamario sin afectación mamaria en las pruebas de imagen y, en muchos casos, sin lesión histológica.

El carcinoma oculto de mama (COM) es aquel en el que se diagnostica una metástasis axilar de un tumor de probable origen mamario sin afectación mamaria en las pruebas de imagen y, en muchos casos, sin lesión histológica. Fue descrito por primera vez por William Halsted en 1907.

Clínicamente se presenta como un T0 N1-N2 M0, y en la clasificación TNM se corresponde a un estadio II. Tras la linfadenectomía, la estadificación puede variar desde un estadio IIA a un IIIA, dependiendo del grado de afectación axilar (incluso un IIIC si existiese afectación inicial de una adenopatía supraclavicular ipsilateral). Este estadio se mantiene si después del tratamiento quirúrgico no se descubre el tumor primario, ya que si se localiza se debería replantear la estadificación variando la T.

INCIDENCIA

Representa entre el 0,1 y el 0,8 % de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama, incidencia que no ha disminuido claramente a pesar de las mejoras en las técnicas de imagen. Se espera que con los avances en resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía por emisión de positrones (PET) disminuya en los próximos años la frecuencia del COM.

Representa entre el 0,1 y el 0,8 % de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama.

Debido a que es una enfermedad poco frecuente y las series publicadas son limitadas, resulta difícil comparar las características de las pacientes, el tratamiento y sus resultados. Todas las publicaciones se deben interpretar con cautela.

En el hombre también existen casos descritos de COM, pero, considerando la poca incidencia de cáncer de mama en el varón (1 % de todos los cánceres de mama), la frecuencia de COM en el hombre es muy baja.

DIAGNÓSTICO

Clínicamente, la masa ganglionar axilar suele medir alrededor de 3 cm, pero con tamaños muy variables (están descritos hasta 7 cm), y generalmente consta de 1 o 2 ganglios (en un tercio de los casos es una adenopatía única).

Anatomía patológica

La primera medida es el estudio histológico. Existen diferentes métodos:

- PAAF (punción aspiración con aguja fina): pocas veces permite establecer el diagnóstico de certeza (excepto en las metástasis de un carcinoma cuando el material obtenido es suficiente).
- BAG (biopsia con aguja gruesa) guiada por ecografía. Permite obtener suficiente material para poder realizar un diagnóstico histológico y un estudio inmunohistoquímico.
- Biopsia excisional. Nos permite el estudio completo del ganglio linfático y la valoración de datos de peor pronóstico, si existiesen, como puede ser la afectación extracapsular.

El aspecto microscópico clásico de estos tumores se describe hasta en un 65 % de los casos como láminas sólidas tumorales sin formaciones glandulares y con células grandes apocrinas. Para afirmar que es una adenopatía metastásica hay que observar restos glandulares en la preparación, pero en ocasiones resulta difícil reconocer estructura glandular por la afectación masiva con extensión extracapsular y la pérdida de la estructura linfática.

Para el diagnóstico definitivo se debe incluir un estudio estándar hematoxilina-eosina y un estudio inmunohistoquímico que incluya los siguientes marcadores:

- Antígeno carcinoembrionario (CEA).
- Citoqueratina 7 y 20.
- Receptores hormonales, estrógenos (RE) y progesterona (RP).
- Mamaglobina.
- CA 125.
- TTF-1 (*thyroidtranscription factor*).
- GCDFP (*grosscysticdisease fluid protein-15*), identificado con el depósito el anticuerpo monoclonal BRST2.
- Marcadores de cáncer de próstata en el hombre.

Los *receptores hormonales* nos ayudan al diagnóstico diferencial del COM y a la posibilidad de plantear terapia hormonal adyuvante, pero no siempre son positivos. Además, no son marcadores específicos, ya que también se expresan en ovario, útero, pulmón, estomago, tiroides y cánceres hepatobiliares.

El CEA es un marcador de adenocarcinomas de mama, pulmón y tracto gastrointestinal, pero no discrimina el origen.

La CK7 se expresa en tumores de pulmón, ovario, endometrio y mama, pero no en los de origen digestivo, a diferencia de la CK20 que se expresa en los de origen digestivo y del urotelio. Por lo tanto, la presencia de CK7 y la ausencia de CK20 orientan hacia un origen mamario.

El TTF-1 es raramente positivo en mama, pero sí en el 80 % de los cánceres no escamosos de pulmón.

El CA 125 es positivo en la mayoría de los cánceres ováricos, pero solo en el 10 % de los de mama.

La *mamaglobina*, proteína de la familia de las secretoglobinas, se encuentra en el tejido mamario normal y se sobreexpresa en todos los cánceres de mama. Es muy sensible, pero menos específica para el cáncer mamario (también se expresa en pulmón, urotelio, tiroides, colon, tumores hepatobiliares, tumores ginecológicos). Sin embargo, el BRST2 es relativamente específico para el cáncer de mama y raramente en los tumores endometriales y de glándulas salivales. Estos dos últimos se suelen utilizar juntos en el diagnóstico diferencial.

Por lo tanto, aunque ninguno de estos marcadores es lo suficientemente sensible o específico para ser usado de forma individual, ciertos patrones de expresión sugieren el diagnóstico de COM (Tabla 27.1).

TABLA 27.1
PATRÓN DE MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS QUE PUEDEN SUGERIR EL DIAGNÓSTICO DE UN COM

CEA	+
RE/RP	+
Mamaglobina	+
BRST2	+
CK7	+
CK20	-
TTF-1	-

Aunque ninguno de estos marcadores es lo suficientemente sensible o específico para ser usado de forma individual, ciertos patrones de expresión sugieren el diagnóstico de COM.

La sobreexpresión del HER2 no es utilizada de rutina para el diagnóstico diferencial en estos casos por su escasa especificidad, aunque nos puede ayudar a corroborar el diagnóstico en casos dudosos. Aunque solo el 10-18 % de los cánceres de mama sobreexpresan esta proteína, su identificación tras la confirmación del origen mamario es muy útil para seleccionar a un subgrupo de pacientes candidatas a tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab.

En las piezas de mastectomía se encuentra tumor en el 60-71 % de las pacientes, generalmente menores de 2 cm, y en ocasiones solo carcinoma ductal *in situ*, siendo la localización más frecuente el cuadrante superoexterno. En el resto de pacientes no se puede identificar el tumor primario.

El número de ganglios afectados suele ser elevado, con una media de 3 ganglios.

El mecanismo de esta presentación clínica todavía es desconocido. Las posibles explicaciones del COM son las siguientes:

- El tumor primario está en otro sitio, no en la mama.
- El tumor primario es muy pequeño y no se ha detectado en las secciones histológicas de rutina.
- El tumor primario ha presentado una regresión espontánea (respuesta inmune local del huésped frente a células tumorales).

Pruebas radiológicas

Mamografía y ecografía

Tras un examen físico completo, la primera prueba indicada es la mamografía. En un 10-30 % de los casos se detecta una lesión no palpable que puede ser biopsiada. Sin embargo, una mamografía negativa no descarta el cáncer de mama en un COM, ya que muchos cánceres no palpables no se pueden localizar en la mamografía, bien por su pequeño diámetro (hasta el 30 % de los COM miden 5 mm o menos) o porque queda oculto en el tejido denso mamario.

La ecografía tiene un papel limitado en el estudio del COM porque los falsos positivos y los falsos negativos son frecuentes. Existen algunos estudios con eco-Doppler color que demuestran que se podría detectar la señal del flujo tumoral.

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) tiene una alta sensibilidad (88-100 %) comparándola con la mamografía o la ecografía para detectar cánceres invasivos. Se calcula que puede detectar el cáncer primario entre el 40-100 % de los casos de pacientes con adenopatías positivas y con exploración física y mamografía negativa. Además, la identificación del tumor primario facilita la decisión de tumorectomía (posible en un tercio de los casos) vs. mastectomía.

El principal problema son los falsos positivos (hasta un 29 %) y la dificultad de localizar focos con poca captación de contraste.

Todas las imágenes sospechosas deben ser biopsiadas. Algunas pueden ser localizadas y biopsiadas con una ecografía de *second-look*, y otras guiadas por RMN.

Otras técnicas

Se han obtenido resultados prometedores con otras técnicas, pero todavía sin indicación en COM. Por ejemplo: técnicas de detección intraoperatoria mediante ecografía intraoperatoria; captación de radioisótopos mediante sondas manuales con gammacámara portátil; PET-TC (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada), que, aunque es una opción complementaria para confirmar los hallazgos de COM, su utilidad en el diagnóstico es limitada, su coste elevado y no está disponible en todos los centros hospitalarios.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general, la adenopatía axilar aislada palpable está relacionada con mayor frecuencia a procesos benignos que malignos y los tumores malignos más frecuentes son los linfomas. Otros tumores que pueden metastatizar en la axila incluyen una amplia variedad de origen: melanomas, pulmón, tiroides, colon, recto, páncreas, ovarios y endometrio. Sin embargo, estos tumores muy pocas veces tienen metástasis axilares aisladas como único síntoma de la enfermedad. En un 30 % de los casos el tumor primario no se identifica jamás.

No hay que olvidar que una tumoración axilar puede que no sea una adenopatía, sino un tumor primario sobre la prolongación axilar (cola de Spence) o sobre tejido ectópico en la axila; en estos casos no se puede considerar un COM, sino un carcinoma mamario desarrollado sobre una localización inusual de tejido glandular.

La aparición de adenopatías en la axila contralateral de una mama diagnosticada de cáncer mamario tampoco se considera COM, sino metástasis contralateral.

ACTITUD TERAPÉUTICA

En ausencia de tumoración palpable con pruebas radiológicas negativas, el diagnóstico del origen mamario no se puede establecer con certeza, pero si la histología y la inmunohistoquímica fuesen congruentes se tratará como un estadio II. Se debe realizar el estudio de extensión, siguiendo las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Tratamiento regional

El control local de la axila incluye una linfadenectomía con radioterapia posterior o sin ella. Se debe realizar una linfadenectomía axilar de nivel I y II, no solo como información pronóstica, discriminando los casos que precisarán también radioterapia, sino también porque facilita el control local. Debe ser la primera maniobra terapéutica salvo en casos de afectación masiva, en los que se debe contemplar tratamiento sistémico de inicio. Aproximadamente la mitad de las pacientes van a tener tres o más adenopatías afectadas, con indicación, por lo tanto, de radioterapia posterior en la axila y pared torácica.

El control local de la axila incluye una linfadenectomía con o sin radioterapia posterior.

El estudio histológico de las adenopatías permitirá identificar aquellas pacientes de riesgo elevado (enfermedad extracapsular, disección incompleta o más de tres adenopatías afectadas) en las que se planteará radioterapia axilar y supraclavicular.

Tratamiento sobre la mama

El tratamiento óptimo sobre la mama es controvertido. Las opciones son mastectomía, radioterapia o vigilancia únicamente:

- *Mastectomía*: el tratamiento más frecuente desde su descripción por Halsted, y recomendada por Cameron, ha sido una mastectomía en el momento de la linfadenectomía axilar. Los beneficios de la mastectomía están documentados en un estudio retrospectivo de 51 casos de COM en los que las mujeres con mastectomía tenían una incidencia mucho más baja de recidiva local en comparación con las que no recibían tratamiento local (77 vs. 26 %).

La cuadrantectomía superoexterna, sugerida por algunos autores por la alta probabilidad estadística de que el tumor se localice ahí, no debe ser considerada como técnica habitual, ya que se asocia a una persistencia del tumor en un 50 % de los casos.

- *Radioterapia*: el papel de la radioterapia sobre la mama sin mastectomía es defendido por muchos autores, aunque todavía no está claro, porque no hay estudios randomizados que comparen radioterapia vs. mastectomía y los pocos datos conocidos se obtienen de series retrospectivas pequeñas.

Según los datos de las series publicadas, el control local sobre la mama en un COM con radioterapia oscila alrededor del 73 %; y no parece que existan diferencias con las pacientes mastectomizadas en cuanto a recurrencia locorregional, metástasis a distancia o supervivencia a los 5 años. La mayor parte de los autores defienden la radioterapia como tratamiento de elección, ya que la mastectomía no aporta mejoría ni en la supervivencia ni en el control local con respecto a la radioterapia, y se añade el resultado estético de la conservación de la mama.

La mayor parte de los autores defienden la radioterapia como tratamiento de elección.

- *Vigilancia* sin tratamiento sobre la mama: se planteó esta posibilidad basándose en los pocos tumores encontrados en las piezas de mastectomía en algunas series, y porque en otras series la supervivencia es similar tanto si se trata la mama ipsilateral o no. Sin embargo, otras series apuntan a lo contrario: recidivas locales 50-80 % y supervivencias inferiores a 5 y 10 años. Por lo tanto, la vigilancia de la mama sin tratamiento no es una actitud recomendada en la mayor parte de los centros, salvo en pacientes muy seleccionadas como pueden ser la pacientes ancianas.

Terapia sistémica adyuvante

Los beneficios de la terapia adyuvante no han sido sistemáticamente estudiados, pero algunas de las series retrospectivas muestran un aumento de supervivencia en las pacientes tratadas.

Tanto la NCCN como las guías internacionales recomiendan quimioterapia a todas las pacientes con afectación axilar, además de terapia hormonal en tumores con receptores hormonales, y trastuzumab en caso de tumores con sobreexpresión del *HER2*.

Se recomienda quimioterapia a todas las pacientes con afectación axilar, además de terapia hormonal y trastuzumab.

Radioterapia sobre la pared torácica

La adición de radioterapia sobre la pared torácica tras mastectomía reduce el riesgo de recidiva, incrementa el intervalo libre de enfermedad y reduce el riesgo de muerte por la enfermedad en mujeres seleccionadas de alto riesgo. No obstante, actualmente es un tema en discusión y todavía no aclarado.

Igualmente, la indicación de radioterapia de la cadena mamaria interna también está muy debatida debido al limitado número de series retrospectivas. Algunos centros como el Instituto Curie sugieren radioterapia de la mamaria interna en todas las pacientes, ya que se desconoce la localización del tumor primario.

PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años oscila entre el 59 y el 93 %, con una media del 75 %. Algunos autores sugieren que incluso es mejor que en el cáncer de mama en estadio II clínicamente detectable; no obstante, estos datos deben considerarse

con reserva, puesto que las grandes series recogen tratamientos adyuvantes heterogéneos y las series con COM son escasas y con seguimientos limitados.

Una salvedad son los tumores triples negativos o con gran afectación ganglionar (más de 4 ganglios afectados), en los que el riesgo de recidiva y muerte es mayor en los carcinomas ocultos.

Igualmente, parece que los tumores con receptores de estrógenos positivos tienen una mejor evolución.

La supervivencia a los 5 años oscila entre el 59 y el 93 %.

RECOMENDACIONES

- Las pacientes que se diagnostican de un COM (adenopatías metastásicas axilares con adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado e inmunohistoquímica compatible con origen mamario, sin evidencia clínica o radiología de un cáncer de mama primario) representan un subgrupo de cánceres de origen desconocido potencialmente curables; se clasifican inicialmente como un estadio II.
- Se recomienda realizar una linfadenectomía axilar a estas pacientes.
- El tratamiento sobre la mama ipsilateral es controvertido; la indicación estándar es una mastectomía al mismo tiempo que la linfadenectomía, pero para las mujeres que deseen conservar la mama la radioterapia sobre la mama es una opción válida. No es recomendable la vigilancia de la mama únicamente.
- El tratamiento adyuvante se debe indicar según las guías clínicas para el estadio II del cáncer de mama.
- Si existen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, se tratará siguiendo las guías recomendadas para la enfermedad metastásica del cáncer de mama.

Para las mujeres que deseen conservar la mama la radioterapia sobre la mama es una opción válida.

BIBLIOGRAFÍA

- Arnal Burró A, Moreno Reviriego A, González Blanco I, Martín Medrano E, Asensio Díaz E, Vázquez Camino F. Manifestación clínica atípica de un cáncer oculto de mama. *Rev Senol Patol Mam.* 2013;26(1):33-7.
- Barton SR, Smith IE, Kirby AM, Ashley S, Walsh G, Parton M. The role of ipsilateral breast radiotherapy in management of occult primary breast cancer presenting as axillary lymphadenopathy. *Eur J Cancer.* 2011;47:2099-106.
- Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ. Mammaglobin versus GCDFP-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:103-13.
- Blanchard DK, Farley DR. Retrospective study of women presenting with axillary metastases from occult breast carcinoma. *World J Surg.* 2004;28(6):535-9.
- Fourquet A, Kirova YM, Campana F. Cáncer primario oculto con metástasis axilares. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne K. *Enfermedades de la mama 4.ª ed.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
- Haid A, Knauer M, Dünzinger S, Jasarevic Z, Köberle-Wührer R, Schuster A, et al. Intra-operative sonography: a valuable aid during breast-conserving surgery for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3090.
- Hansen NM, Ye X, Grube BJ, Giuliano AE. Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer. *Arch Surg.* 2004;139(6):299-302.
- He M, Tang LC, Yu KD, Cao AY, Shen ZZ, Shao ZM, et al. Treatment outcomes and unfavorable prognostic factors in patients with occult breast cancer. *Eur J Sur Oncol.* 2012;38(11):1022-8.
- Kaklamani V, Gradishar WJ. Axillary node metastases with occult primary breast cancer. Uptodate Aug 15, 2013 (Acceso: 15 de marzo del 2016). Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Luna MA, Sánchez-Méndez S, Mariscal A, Vizcaya S, Vallejos V, Solá M, et al. Cáncer oculto de la mama. Caso clínico y revisión en la literatura. *Clin Invest Ginecol Obst.* 2012;39:21-8.
- Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Cancellato G, Mazza M, et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome in occult breast carcinoma with axillary presentation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:867-75.
- National Comprehensive Cancer Network). NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology. Disponible en: www.nccn.org/professionals/gls/f_guidelines.asp (Acceso: 10 marzo 2016). Version 1.2016. Occult Primary.
- Rosen PP, Kimmel M. Occult breast carcinoma presenting with axillary node metastases: a follow up of 48 patients. *Hum Pathol.* 1990;21:518-23.
- Ruiz G, Jiménez A, Pérez MJ, Montz R, González M, Carreras JL. PET-FDG en cáncer oculto de mama. *Cir Esp.* 2001;70:105-7.
- Sung MO, Dong HD, Se KL, Min-Young C, Soo YB, Min YK, et al. Occult breast cancers manifesting as axillary lymph node metastasis in men: a two case report. *J Breast Cancer.* 2012;15(3):359-63.
- Tench DW, Page DL. The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. En: *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases.* Bland KI, Cope-land EM. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1447-50.
- Walker GV, Smith GL, Perkins GH, Oh JL, Woodward W, Yu TK, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer.* 2010;116(17):4000-6.
- Wang X, Zhao Y, Cao X. Clinical benefits of mastectomy on treatment of occult breast carcinoma presenting axillary metastases. *Breast J.* 2010; 16:32-7.
- Yates L, Kirby A, Crichton S, Gillett C, Cane P, Fentiman I, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer with one to three positive axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):2093-103.

Cáncer de mama multifocal, multicéntrico y bilateral

J. Rivero Déniz, I. Larrañaga Blanc, F. X. Rodríguez Alsina, E. Veloso Veloso

CÁNCER DE MAMA MULTIFOCAL Y MULTICÉNTRICO

Introducción
Definición
Estadio
Histología
Diagnóstico
Tratamiento
Pronóstico

CÁNCER DE MAMA BILATERAL

Introducción
Riesgo de cáncer de mama bilateral
Pronóstico
Tratamiento

CÁNCER DE MAMA MULTIFOCAL Y MULTICÉNTRICO

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama multifocal (MF) y multicéntrico (MC) ha despertado interés desde hace años, ya que el impacto en el pronóstico y la supervivencia de la paciente son controvertidos. Mientras que los ensayos clínicos más antiguos abogaban por la mastectomía, la literatura especializada reciente sugiere que la tasa de recurrencia no difiere de los tumores unifocales, por lo que podría beneficiarse de una cirugía menos agresiva.

La incidencia del MF y MC en la bibliografía varía desde el 6 al 60 %, debido a las diferencias en la definición usada, inclusión o exclusión del carcinoma in situ y el método de análisis patológico.

Aunque el cáncer de mama MF y MC es una entidad común, su comportamiento clínico no está bien caracterizado. La incidencia en la bibliografía varía desde el 6 al 60 %, debido a las diferencias en la definición usada, inclusión o exclusión del carcinoma *in situ* y el método de análisis patológico.

DEFINICIÓN

La distinción clásica, que es la habitualmente utilizada, entre MF y MC se ha basado en los cuadrantes anatómicos de la mama: tumores en cuadrantes diferentes son denominados MC, mientras que cuando hay varios focos en el mismo cuadrante, con tejido sano entre ellos, son denominados MF. La definición de enfermedad MC también se ha basado en una distancia mínima de tejido sano entre las lesiones, que ha variado desde 5 mm hasta 5 cm, siendo 2 cm la distancia más comúnmente aceptada. Además, MF y MC han sido agrupados por muchos autores, posiblemente debido a que la definición es muy variable y a que la multifocalidad es más frecuente que la multicentricidad, y separar ambos grupos disminuiría la potencia estadística de los trabajos. Todo ello explica porqué en la bibliografía hay tanta diversidad de resultados, muchas veces opuestos entre ellos.

ESTADIO

En la actualidad, de acuerdo con las guías TNM, las pacientes con cáncer de mama MF o MC se estadifican por el diámetro de la lesión mayor, sin tener en cuenta otro foco en consideración. Este criterio asume que el pronóstico depende solo de la lesión mayor y de la afectación linfática. Si bien es verdad que hay estudios que han demostrado que la agregación de los diferentes focos puede ofrecer una mejor predicción del estadio ganglionar, un estudio reciente no encontró diferencias en la incidencia de adenopatías positivas cuando se estadiaba por el ta-

Las pacientes con cáncer de mama MF o MC se estadifican por el diámetro de la lesión mayor.

maño del tumor agregado vs. al tamaño de la lesión mayor en pacientes con cáncer de mama MF/MC. En diferentes estudios se ha relacionado la enfermedad MF y MC con mayor afectación ganglionar, e incluso con mayor tasa de extensión extracapsular, si bien es verdad que esta aseveración no es compartida por todos los autores, ya que no se observa relación entre la MF/MC y el estadio ganglionar en metanálisis como el de Vera-Badillo.

No se observa relación entre la MF/MC y el estadio ganglionar.

HISTOLOGÍA

Se han descrito distintas histologías entre los diferentes focos, así el MC es relativamente más frecuente en asociación con el carcinoma lobulillar infiltrante y se observa para el MF y MC una incidencia que varía entre el 9,6 y el 13,6 %, dependiendo de las series. Aunque en números absolutos tanto en el MF como en el MC, la histología predominante es el carcinoma ductal infiltrante.

También se ha observado un mayor grado histológico en el 2,6 % de los focos pequeños. Se han encontrado diferencias en la expresión de RE (receptores hormonales de estrógenos) y de RP (receptores hormonales de progesterona) o en la sobreexpresión de HER2/neu entre los diferentes focos en el 4,4, 15,9 y 9,7 %, respectivamente.

El MC es relativamente más frecuente en asociación con el carcinoma lobulillar infiltrante.

Es habitual obtener el estado de los receptores hormonales y del HER2/neu solo en el foco de mayor tamaño, a menos que algún otro foco muestre diferentes características morfológicas, por lo que esto podría llevarnos a suboptimizar el tratamiento en algunas mujeres con tumores multifocales o multicéntricos.

Por otro lado, un reciente estudio ha demostrado que el cáncer de mama MF/MC tiene una baja expresión de E-caderina comparada con los tumores unifocales, lo que les supone una mayor agresividad.

DIAGNÓSTICO

La mejoría en las técnicas de imagen, concretamente la generalización de la resonancia magnética, ha incrementado la tasa de diagnóstico de la enfermedad MF/MC. Un metaanálisis de Houssami y cols., que analizó pacientes a las que se les realizó una resonancia magnética (RM) pretratamiento, observó que en estas mujeres se diagnosticaron un 16 % de lesiones MF/MC adicionales. Estas lesiones adicionales supusieron un cambio del tratamiento en el 7,8-33 % de ellas. Aunque estos resultados sugieren que la RM debe tener un papel en la caracterización de los cánceres MF/MC, hay estudios que han demostrado que el uso rutinario preoperatorio de la RM no tienen un impacto significativo en los resultados.

TRATAMIENTO

La mastectomía era considerada la técnica de elección para las pacientes con cáncer MC, mientras que las técnicas conservadoras se reservaban para algunos casos de cáncer MF. La recomendación de la mastectomía se basaba en las altas tasas de recurrencia de la cirugía conservadora en los cánceres MF/MC, que llegaban al 40 %.

La mastectomía era considerada la técnica de elección para las pacientes con cáncer MC, mientras que las técnicas conservadoras se reservaban para algunos casos de cáncer MF.

Hay varios estudios que han demostrado una mayor tasa de recurrencia local tanto a los 5 como a los 10 años, comparados con los tumores unifocales, pero, como en otras cuestiones con los tumores MF/MC, hay otros autores que no han encontrado esta correlación. Así, trabajos recientes, como el de Patani y cols. encuentran evidencia suficiente que justifica el tratamiento conservador en estas pacientes, asumiendo que las diferencias con los estudios previos se deben a que estos han sido publicados hace más de dos décadas, procedentes de pequeñas series, con peores métodos diagnósticos y armas terapéuticas. Estos nuevos resultados ponen de manifiesto la importancia de la biología del tumor, así como del tratamiento con radioterapia y la quimioterapia en la evolución de estos cánceres. Estos tumores, de forma seleccionada, pueden beneficiarse de cirugía conservadora, ya que el volumen de mama residual marcará también la posibilidad de realizar dicha cirugía.

Estos tumores, de forma seleccionada, pueden beneficiarse de cirugía conservadora, ya que el volumen de mama residual marcará también la posibilidad de realizar dicha cirugía.

La importancia de la *radioterapia adyuvante* en las pacientes con tratamiento conservador unifocal está bien establecida, pues múltiples ensayos han demostrado una disminución de la recidiva local con radioterapia adyuvante poscirugía, justificándose por la extensión de su uso en las lesiones MF/MC.

La *quimioterapia neoadyuvante* ofrece además un incremento de las posibilidades del tratamiento conservador, ya que puede conseguir una disminución del tamaño de las lesiones que de otra manera eran consideradas tributarias de mastectomía, hecho que en los cánceres MF/MC también aumentaría la posibilidad de cirugía conservadora.

ASCO recomienda la biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama MF/MC.

En cuanto a la *biopsia del ganglio centinela*, clásicamente existen dudas sobre su validez, debido a la potencial complejidad del drenaje linfático y el alto riesgo de falsos negativos. Contrariamente a esto, también hay evidencia a favor de la biopsia del ganglio centinela en los tumores MF/MC, particularmente basándose en el concepto de que el ganglio centinela puede ser considerado como centinela de toda la mama. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda la biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama MF/MC.

PRONÓSTICO

En los análisis multivariantes, los tumores MF y MC, si los comparamos con los tumores unifocales, se han asociado con una peor supervivencia global (SG) y con peor periodo libre de enfermedad (Tablas 28.1 y 28.2), aunque solo ha tenido significación estadística la SG. Si bien es verdad que en la bibliografía existen publicaciones que también los relacionan con peor supervivencia específica relacionada con el cáncer y con mayor recurrencia local (RL), estos últimos datos varían de unos estudios a otros. Como ya se ha comentado al principio, el hecho de que haya controversia en cuanto a la definición de MF/MC y que muchos trabajos hayan analizado juntos los cánceres MF y MC justifican que exista tanta discrepancia en la literatura especializada y que, por tanto, se deban tomar estos datos con cautela.

TABLA 28.1
ASOCIACIÓN ENTRE MF/MC Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

Estudio	Hazard ratio (95 % IC)
Boyages, 2010	1,35 (0,62-2,95)
Chung, 2012	10,57 (4,20-26,60)
Joergensen, 2008	1,05 (0,93-1,19)
Litton, 2007	1,57 (0,62-3,98)
Pedersen, 2004	1,03 (0,82-1,30)
Ustaalioglu, 2012	4,83 (0,93-25,00)
Total	1,65 (1,07-2,52)

IC: intervalo de confianza.
Tomado de: Vera-Badillo FE. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:235-44.

TABLA 28.2
ASOCIACIÓN ENTRE MF/MC Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD

Estudio	Hazard ratio (95 % IC)
Chung, 2012	5,86 (2,58-13,33)
Joergensen, 2008	1,16 (1,03-1,31)
Litton, 2007	0,86 (0,42-1,78)
Ustaalioglu, 2012	3,03 (1,65-5,56)
Total	1,96 (0,94-4,12)

IC: intervalo de confianza.
Tomado de: Vera-Badillo FE. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:235-44.

CÁNCER DE MAMA BILATERAL

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama bilateral *se puede dividir en sincrónico y metacrónico* (cuando el cáncer en cada mama se desarrolla en diferentes tiempos). Hay controversia en cuanto al intervalo de tiempo usado para definir como sincrónico el cáncer bilateral. Kilgore, en 1921, definió el cáncer de mama bilateral sincrónico (CMBS) como el que se diagnosticaba a la vez. Desde entonces se han postulado diferentes intervalos que van desde un mes hasta 5 años. Una definición

El cáncer de mama bilateral sincrónico es una entidad rara, con una incidencia del 1-3 %.

más ampliamente aceptada es la de Hartman en 2007, que lo definió como el tumor diagnosticado en los 90 días siguientes al inicial. El cáncer de mama bilateral sincrónico es una entidad rara, con una incidencia del 1-3 %.

Otro dilema en el CMBS es la relación entre los dos tumores, ya que se han publicado resultados contradictorios entre sí. Algunos autores han demostrado similitudes en el subtipo histológico, grado tumoral y receptores hormonales, sugiriendo un origen celular común, mientras que otros autores han publicado resultados diferentes, sugiriendo que los tumores son genéticamente diferentes.

La incidencia de carcinoma lobulillar es alta para el CMBS y varía según las series analizadas entre el 6,7 y el 22 %.

RIESGO DE CÁNCER DE MAMA BILATERAL

Si ya el riesgo del primer cáncer de mama varía entre países, el riesgo de cáncer de mama contralateral (CMC) es aún menos conocido y varía según diferentes factores (Tabla 28.3); además, puede modificarse por el tratamiento del primero. Por ejemplo, es de esperar que un porcentaje de estas pacientes hayan tomado tamoxifeno después de su primer cáncer y disminuyan, por tanto, el riesgo de CMC.

Se acepta un riesgo anual de CMC de entre 0,4 y 0,8 %.

En general, se acepta un riesgo anual de CMC de entre 0,4 y 0,8 %, pero muchos estudios coinciden en que el riesgo de desarrollar CMC no es igual en todas las edades, sino que disminuye con el incremento de edad de la paciente y existe un pico en la franja de 30 a 34 años (0,9 % por año). Varios estudios del norte de Europa encontraron mayor riesgo en mujeres de estas edades que en posmenopáusicas.

Las mujeres que presentan una mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 tienen un riesgo aumentado de CMC.

Las mujeres que presentan una mutación de los genes *BRCA1* y *BRCA2* tienen un riesgo aumentado de CMC, un 2,5 % por año, aproximadamente un 36 % en los 15 años siguientes al diagnóstico inicial. El aumento del riesgo de CMC es de 4,5 veces para el *BRCA1* y de 3,4 veces para el *BRCA2*. Además, hay varios factores que pueden influir

TABLA 28.3
FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA CONTRALATERAL

<i>Factores relacionados con el paciente</i>
Edad temprana del diagnóstico
Historia de cáncer familiar: riesgo del 10-15 % a 10 años
<i>Factores relacionados con el tumor</i>
Carcinoma lobulillar
BRCA1 o BRCA2: riesgo del 25-30 % a 10 años
CHEK2: riesgo del 10-20 % a 10 años
<i>Tomado de: Narod SA. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11:157-66.</i>

en el riesgo de CMC en estas mujeres portadoras de la mutación del *BRCAl* y *BCRA2*, como son la edad del diagnóstico del cáncer, la historia familiar de cáncer de mama, la ooforectomía y el tratamiento con tamoxifeno.

Existen otras mutaciones menos frecuentes, y por tanto menos conocidas, que también se relacionan con un aumento del riesgo de CMC, como son la mutación del *CHEK2* o polimorfismos de nucleótido simple (SNP).

La presencia de cáncer de mama en un familiar de primer o segundo grado incrementa en casi 3 veces el riesgo de desarrollar CMC, sobre todo en mujeres jóvenes.

De los factores tradicionales que protegen contra el cáncer de mama se ha observado que la menarquia antes de los 13 años y haber tenido tres o más embarazos fueron protectores frente al CMC. Mientras que el consumo regular de alcohol y la obesidad se han asociado con un incremento del riesgo de CMC.

Diferentes tratamientos tienen capacidad de modificar el riesgo de CMC, incluyendo el tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa, varios quimioterápicos y la radioterapia. Así, un tratamiento estándar de tamoxifeno reduce aproximadamente un 50 % el riesgo de CMC; su efecto dura, al menos, 15 años.

En cuanto a la histología, los resultados de varios estudios sugieren que el riesgo de CMC es mayor para aquellas mujeres con carcinoma lobulillar (para el sincrónico, no así para el metacrónico) que para las que tuvieron carcinoma ductal. Los hallazgos de algunos estudios sugieren que el riesgo de CMC es mayor para aquellas mujeres cuyo primer cáncer tenía baja expresión del receptor estrogénico (RE negativo), comparadas con las que tuvieron un cáncer con alta expresión (RE positivo); sin embargo, el hecho de que las pacientes con un cáncer RE positivo hayan recibido tamoxifeno y en cambio no lo hicieran las RE negativo hace que estos resultados deban ser tomados con cautela. Asimismo, con el *HER2* se ha

Diferentes tratamientos tienen capacidad de modificar el riesgo de CMC.

El riesgo de CMC es mayor para aquellas mujeres con carcinoma lobulillar (para el sincrónico, no así para el metacrónico).

encontrado discordancia: un estudio no relacionó el estatus del HER2 con el riesgo de CMC, mientras que otro más reciente sí que lo ha descrito como factor de riesgo.

PRONÓSTICO

La supervivencia a 10 años de mujeres con CMBS es inferior a la de mujeres con un cáncer unifocal de mama. En el caso de cáncer metacrónico de mama, la supervivencia a 10 años depende del momento del diagnóstico.

La supervivencia a 10 años de mujeres con CMBS es inferior a la de mujeres con un cáncer unifocal de mama (con una mortalidad acumulada específica por cáncer de mama del 45 % vs. 33 %). Mientras que, en el caso de cáncer metacrónico de mama, la supervivencia a 10 años depende del momento del diagnóstico. Así, si es diagnosticada dentro de los 5 primeros años siguientes al diagnóstico inicial y con una edad inferior a 50 años, tiene 3,9 veces más riesgo de morir a consecuencia del cáncer de mama que una paciente con cáncer unifocal. En cambio, si es diagnosticada después de los 10 años del diagnóstico inicial, tiene un pronóstico similar a las que tienen un cáncer unifocal de mama.

TRATAMIENTO

En la práctica clínica habitual el dilema en el tratamiento del cáncer de mama bilateral es si la paciente se podría beneficiar de una mastectomía doble.

Aunque en la bibliografía hay varios trabajos que muestran una reducción de la mortalidad asociada a la mastectomía profiláctica bilateral, de hasta el 34 % en 5 años, estos trabajos no tienen la suficiente potencia estadística o presentan sesgos, que impiden asegurar con total certeza que esto sea cierto.

Por esto, a una mujer no se le debería ofrecer una mastectomía contralateral profiláctica sin haber evaluado el riesgo específico de la paciente en concreto, ya que este puede variar mucho de una paciente a otra, desde una paciente sin factores de riesgo posmenopáusicas a una paciente de menos de 35 años portadora de la mutación del *BRCA* con otros factores de riesgo asociados. Por tanto, debe ser ella la que tome la decisión de la mastectomía profiláctica, y el profesional debe limitarse a informar de las diferentes opciones terapéuticas, de las ventajas e inconvenientes, de los riesgos y beneficios, en definitiva, qué cabe esperar en su caso de la mastectomía profiláctica.

A una mujer no se le debería ofrecer una mastectomía contralateral profiláctica sin haber evaluado el riesgo específico de la paciente en concreto.

BIBLIOGRAFÍA

Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(1):20-7.

- Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94(5):1383-90.
- Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1118-27.
- Buggi F, Folli S, Curcio A, Casadei-Giunchi D, Rocca A, Pietri E, et al. Multicentric/multifocal breast cancer with a single histotype: is the biological characterization of all individual foci justified? *Ann Oncol*. 2012;23(8):2042-6.
- Chung AP, Huynh K, Kidner T, Mirzadehgan P, Sim MS, Giuliano AE. Comparison of outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2012;215(1):137-46.
- Duraker N, Caynak ZC. Axillary lymph node status and prognosis in multifocal and multicentric breast carcinoma. *Breast J*. 2014;20(1):61-8.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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.
- Fisher B, Anderson B, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
- Hartman M, Czane K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami HO, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4210-6.
- Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(19): 3248-58.
- Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua MG, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer*. 2004;101(5):905-12.
- Kadioglu H, Özbas S, Akcan A, Soyder A, Soylu L, Koçak S, et al. Comparison of the histopathology and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal multicentric breast cancers. *World J Surg Oncol*. 2014;12:266.
- Khan SA. The many questions that surround multicentric and multifocal breast cancer. *Breast J*. 2010;16(3):219-21.
- Lynch SP, Lei X, Chávez-MacGregor M, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang A, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3063-9.
- Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, et al. Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence. *The Oncologist*. 2013;18:1167-73.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
- Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1384-92.
- Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(3):157-66.
- Nichol AM, Yerushalmi R, Tyldesley S, Lesperance M, Bajdik CD, Speers C et al. A Case-Match Study Comparing Unilateral With Synchronous Bilateral Breast Cancer Outcomes. *J Clin Oncol*. 2011;29(36):4763-8.
- Patani N, Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer. *Breast J*. 2010;16(3):222-32.

- Schaapveld M, Visser O, Louwman WJ, Willemsa PH, de Vries EG, van der Graaf, et al. The impact of adjuvant therapy on contralateral breast cancer risk and the prognostic significance of contralateral breast cancer: a population based study in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(1):189-97.
- Shaikh T, Tam TY, Li T, Hayes SB, Goldstein L, Bleicher R, Boraas, et al. Multifocal and Multicentric Breast Cancer is Associated with Increased Local Recurrence Regardless of Surgery Type. *Breast J.* 2015;21(2):121-6.
- Vera-Badillo FE, Napoleone M, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Al-Mubarak M, AlHashem H, et al. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(2):235-44.
- Weissenbacher T, Hirte E, Kuhn C, Janni W, Mayr D, Uwe K, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: differences in the expression of E-cadherin suggest differences in tumor biology. *BMC Cancer.* 2013;13:361.
- Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, Kennecke HF, Speers C, Gelmon KA, et al. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Ann Oncol.* 2012;23(4):876-81.

Enfermedad de Paget de la mama

G. de Castro Parga, V. Vigorita, G. Freiria Barreiro, M. J. Lamas González

Introducción
Epidemiología
Presentación clínica
Etiopatogenia y anatomía patológica
Diagnóstico
Tratamiento

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget de mama (EPM) es una entidad clínica poco frecuente del complejo areola-pezón (CAP), a menudo asociada a la presencia de un cáncer subyacente. Los cambios característicos de la CAP, con presencia de lesiones eritematosas y eccema, fueron descritos por primera vez por John of Arderne en 1307, y posteriormente por Velpeau en 1856. Fue Sir James Paget, aproximadamente dos décadas más tarde, quien observó que todas sus pacientes habían desarrollado un cáncer de mama pocos años después de haber presentado las lesiones características de la EPM en el pezón.

Se puede definir como una lesión neoplásica del epitelio escamoso de la piel de pezón y/o areola caracterizada por la presencia de las llamadas células de Paget a lo largo de la membrana basal.

La EPM se puede definir como una lesión neoplásica del epitelio escamoso de la piel de pezón y/o areola caracterizada por la presencia de las llamadas células de Paget a lo largo de la membrana basal.

EPIDEMIOLOGÍA

LA EPM representa entre el 0,5-5 % de los nuevos casos de cáncer de mama. Es una enfermedad casi exclusivamente de mujeres, y muy raramente puede presentarse en varones. Es más frecuente en mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre 50-60 años. Su incidencia ha disminuido en las últimas décadas, probablemente por el aumento de la detección precoz de los tumores de mama mediante las campañas de cribado mamográfico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas iniciales suelen ser alteraciones sensitivas de tipo ardor o prurito. Posteriormente aparecen los cambios cutáneos característicos de la EPM: lesiones eritematosas, eccematosas, descamativas, con costras y bordes irregulares (Figura 29.1). Clásicamente se inician en el pezón, se extienden a la areola y, en casos más avanzados, hacia la piel vecina. Con la progresión de la enfermedad podrán producirse ulceración, sangrado, retracción y destrucción del CAP. La secreción por el pezón es rara y generalmente consecuencia de una enfermedad localmente avanzada.

La EPM casi siempre se asocia con un cáncer subyacente de mama (95-98 % de los casos). Alrededor del 50 % de las pacientes con cambios pagetoides en el CAP presentan una masa palpable, generalmente en relación con la presencia de un carcinoma invasivo. Los casos en los que no hay evidencia de masa palpable se asocian con más probabilidad a la presencia de un carcinoma *in situ*. Las lesiones tumorales (palpables o no) tienden a ser centrales, situándose próximas al CAP y son a menudo

Casi siempre se asocia con un cáncer subyacente de mama (95-98 % de los casos).



Figura 29.1. Lesiones características de la enfermedad de Paget de la mama.

multifocales o multicéntricas. Con menor frecuencia se describe EPM asociada a tumores periféricos.

Cuando no hay masa palpable, ya que es una entidad poco frecuente y de apariencia inocente, se puede confundir el diagnóstico de la EPM con el eccema cutáneo u otras dermatitis inflamatorias que pueden ser tratadas mediante esteroides tópicos y causar un retraso diagnóstico.

ETIOPATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

No se conocen factores clínicos ni epidemiológicos predisponentes al desarrollo de la EPM. Existen dos teorías diferentes que tratan de explicar la patogénesis de la EPM.

La *teoría epidermotrófica* sugiere que las células de Paget se originarían de las células de un cáncer ductal que ha migrado a través de la membrana basal del pezón. Esta teoría es apoyada por la presencia de un carcinoma intraductal o invasivo subyacente en la mayoría de las pacientes, y porque estas lesiones tienen un perfil inmunohistoquímico similar a las células pagetoides adyacentes.

La *teoría de la transformación* sugiere que las células pagetoides son queratinocitos epidérmicos que han sufrido una transformación maligna *in situ*, por lo que la EPM sería un carcinoma *in situ* de la piel que afectaría a la epidermis del pezón y al parénquima mamario subyacente. Esta teoría se soporta en el hecho de que no siempre existe un carcinoma subyacente, que en ocasiones este podría ser periférico o la afectación es discontinua, y en que a veces se ha detectado la presencia de una célula precursora intermedia (célula de Toker).

Histológicamente la EPM se caracteriza por la invasión de la epidermis del pezón por las células de Paget (células grandes, con citoplasma claro, núcleos atípicos con nucléolos prominentes), que pueden encontrarse aisladas de manera

No se conocen factores clínicos ni epidemiológicos predisponentes al desarrollo de la EPM.

dispersa o formando estructuras glandulares. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la mayoría de las células de Paget presenta expresión de diversos marcadores moleculares: CEA, HER2, CK7, MUC1 y CAM 5.2.

El porcentaje de tumores infiltrantes de grado II-III con receptores hormonales negativos y sobreexpresión de HER2 parece ser significativamente mayor que en la globalidad de pacientes con carcinomas infiltrantes sin EPM.

DIAGNÓSTICO

El objetivo diagnóstico ante una lesión sospechosa de EPM es doble: por una parte, confirmar desde el punto de vista histopatológico que la lesión cutánea es una EPM; y por otra, descartar o confirmar la presencia de una lesión maligna subyacente.

El objetivo diagnóstico ante una lesión sospechosa de EPM es doble: por una parte, confirmar desde el punto de vista histopatológico que la lesión cutánea es una EPM; y por otra, descartar o confirmar la presencia de una lesión maligna subyacente.

Para lo primero, habitualmente es suficiente realizar un *punch* cutáneo que permitirá evaluar todo el espesor de la piel. Si no fuese concluyente, se indicaría la realización de una biopsia incisional “en cuña” del CAP que trataría de obtener mayor tejido (incluyendo conductos galactóforos) para llegar al diagnóstico.

El estudio patológico es el que permitirá hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades cutáneas: dermatitis atópica o de contacto, hiperqueratosis, psoriasis, adenomatosis erosiva, eccema o enfermedad de Bowen entre otras.

Para la detección de la posible lesión maligna subyacente el procedimiento será el mismo que para todo cáncer de mama y los hallazgos radiológicos serán importantes para decidir la actuación y tratamiento de la enfermedad.

La mamografía bilateral y la ecografía son los pasos iniciales en el estudio de imagen. La sensibilidad de la mamografía en este escenario es limitada, detectando solo hasta el 80 % de los cánceres invasivos y 60 % en el caso de los *in situ*.

En los casos no detectados por las pruebas de imagen convencionales la resonancia magnética de mama ha demostrado ser de gran utilidad. Con una sensibilidad próxima al 95 % es capaz de identificar las lesiones en la mayoría de los casos, y también es de gran ayuda cuando se plantea la posibilidad de realizar un tratamiento conservador. Permite evaluar la afectación del CAP, extensión retroareolar, extensión intraductal y valorar la posible multifocalidad/multicentricidad.

TRATAMIENTO

La cirugía es el pilar fundamental en el tratamiento de la EPM. Históricamente la mastectomía con disección axilar ha sido el tratamiento estándar durante muchos años. En la actualidad, en casos seleccionados la cirugía conservadora también ha demostrado ser una buena alternativa.

En pacientes en las que se identifica un tumor primario, la elección entre una mastectomía o una resección central la determinará la extensión de la enfermedad. Si la enfermedad está confinada a la región central, múltiples pequeños trabajos han demostrado unas bajas tasas de recurrencia local tras resección con márgenes negativos complementada con radioterapia. En todas las pacientes es necesaria la resección del complejo areola-pezones, pues su conservación ha conducido a unas tasas de recurrencia inaceptables. Cuando el cáncer se presenta a distancia del complejo areola-pezones, la mastectomía será el tratamiento de elección.

En ausencia de un tumor identificable en la mama, la EPM se considerará un carcinoma *in situ* del complejo areola-pezones y podrá tratarse mediante una resección local simple con radioterapia o sin ella.

La estadificación axilar con biopsia selectiva del ganglio centinela estará indicada en aquellas pacientes con axila clínicamente negativa (ECO + PAAF) en las que se haya demostrado una enfermedad infiltrante, o que sean candidatas a una mastectomía. Como en otros carcinomas, cuando exista enfermedad axilar demostrada mediante ecografía y PAAF (punción-aspiración con aguja fina) o BAG (biopsia con aguja gruesa) se realizará linfadenectomía axilar.

Los esquemas de terapia sistémica adyuvante y el pronóstico de la enfermedad serán idénticos a los correspondientes al estadio de las lesiones malignas asociadas, independientemente de la presencia de la EPM.

La elección entre una mastectomía o una resección central la determinará la extensión de la enfermedad.

Múltiples pequeños trabajos han demostrado unas bajas tasas de recurrencia local tras resección con márgenes negativos complementada con radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):513-21.
- 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.
- Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog.* 2011;10:31.
- Laronga C, Hasson D, Hoover S, Cox J, Cantor A, Cox C, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2006;192:481-3.
- Lee HW, Kim TE, Cho SY, Kim SW, Kil WH, Lee JE, et al. Invasive Paget disease of the breast: 20 years of experience at a single institution. *Hum Pathol.* 2014;45(12):2480-7.
- Sandoval-León AC, Drews-Elger K, Gómez-Fernández CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(1):1-12.
- Zakaria S, Pantvaitya G, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: Accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102:137-42.

Carcinoma de mama localmente avanzado

C. Bueno Muño, R. García Berrio, A. Riquelme Oliveira, I. Rodríguez Prieto

Definición y magnitud del problema

Actitud diagnóstica y terapéutica

Perspectiva histórica y metaanálisis

de la quimioterapia neoadyuvante (QTNA)

Ventajas de la QTNA

¿Cómo se define la respuesta histológica tras QTNA?

Esquemas de QTNA en función de la biología molecular del CLAM

Tratamiento hormonal neoadyuvante

Algoritmo de manejo del CLAM

DEFINICIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

El cáncer de mama representa un problema de salud pública de primera magnitud, tanto por su incidencia, como por su mortalidad.

El carcinoma localmente avanzado de mama (CLAM) representa menos del 10 % de todos los casos nuevos de cáncer de mama. Fue descrito por Haagensen y Stout en 1943 y se caracteriza por afectación extensa del volumen mamario y/o infiltración de los ganglios linfáticos regionales.

El carcinoma localmente avanzado de mama representa menos del 10 % de todos los casos nuevos de cáncer de mama.

Este subgrupo de pacientes viene definido por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabla 30.1) e incluye tumores T3, T4, N2, o N3; es decir, tumores mayores de 5 cm pero técnicamente operables o bien tumores inoperables por afectación de la pared torácica. Algunos grupos también incluyen en esta definición los tumores grandes

operables T3 o tumores T2 con axila positiva (estadios IIB).

Afortunadamente, el pronóstico de esta entidad ha mejorado de forma significativa, gracias al abordaje multidisciplinar y al tratamiento específico en función del perfil biológico.

TABLA 30.1
AJCC/TNM 2010

<i>Carcinoma de mama localmente avanzado</i>	
Estadio IIB	T2/N1/M0 T3/N0/M0
Estadio IIIA	T0-2/N2/M0 T3/N1-2/M0
Estadio IIIB	T4/N0-2/M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0

La definición de la secuencia terapéutica en el tratamiento multidisciplinar del CLAM resulta fundamental y debe quedar establecida desde el diagnóstico.

ACTITUD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

La definición de la secuencia terapéutica en el tratamiento multidisciplinar del CLAM resulta fundamental y debe quedar establecida desde el diagnóstico. Sus objetivos son conseguir el control sistémico y local de la enfermedad. Consta de quimioterapia y/o hormonoterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia y si es preciso quimioterapia adyuvante (Figura 30.1):

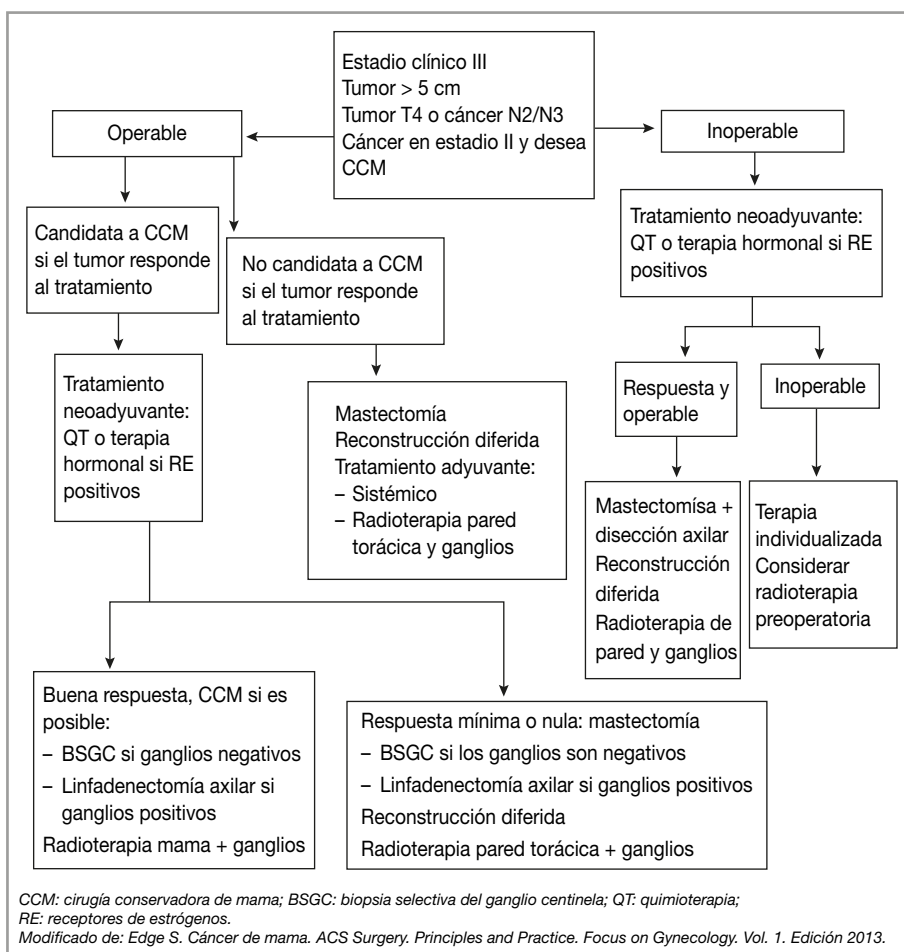


Figura 30.1. Tratamiento del carcinoma localmente avanzado de mama.

- Para ello es fundamental una exploración clínica mamaria y ganglionar exhaustiva que, junto con las pruebas radiológicas, establezca las opciones quirúrgicas en caso de que hubiera una reducción del tamaño tumoral.
- El estudio de extensión con un escáner tóraco-abdominal y una gammagrafía ósea permitirán la detección de enfermedad a distancia. En ocasiones será necesario realizar una PET (tomografía por emisión de positrones) e incluso toma de biopsias si existiesen lesiones sospechosas.
- La colocación de un marcador metálico en el lecho del tumor antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante facilita su localización posterior y disminuye la tasa de recurrencias locales.
- Al finalizar el tratamiento neoadyuvante conviene repetir la RMN (resonancia magnética nuclear) mamaria para valorar la respuesta y completar la planificación. Las indicaciones de la cirugía mamaria y el tipo de cirugía no difieren de las de los tumores que son quirúrgicos de entrada. Los tumores

multicéntricos o con microcalcificaciones extensas, o con cambios cutáneos amplios no son candidatos a un tratamiento quirúrgico conservador. Si la respuesta fuera parcial pero la relación volumen mama/ volumen tumor fuese favorable, se podrá indicar cirugía conservadora.

- Para indicar el *tratamiento adyuvante* es importante tener en cuenta las características del tumor, la respuesta histológica obtenida y el tipo de tratamiento neoadyuvante administrado.
- Las *indicaciones de radioterapia* se establecen sobre la base del estado preneoadyuvancia y se superponen a las de los tumores que se operan de entrada.

PERSPECTIVA HISTÓRICA Y METAANÁLISIS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTNA)

El beneficio del tratamiento adyuvante en el cáncer mama impulsó la incorporación precoz del tratamiento médico en el manejo del CLAM. Los metaanálisis del grupo Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group (EBCTCG) demostraron que la quimioterapia adyuvante aumentaba la supervivencia en grupos no seleccionados de pacientes, mientras que la hormonoterapia adyuvante hacía lo propio en enfermas cuyos tumores expresaban receptores hormonales. Esto, añadido al creciente interés por abordar tumores inoperables y reducir la extensión de la cirugía para mejorar los resultados cosméticos, sirvió para introducir el concepto de QTNA.

Con el tiempo, esta estrategia se incorporaría al tratamiento de estadios más precoces. Actualmente se acepta que la QTNA es una opción válida en aquellas pacientes que precisan quimioterapia adyuvante. Esta recomendación se estableció basándose en un metaanálisis que evaluó 9 ensayos clínicos e incluyó 4.000 pacientes con CLAM no seleccionadas por perfil biológico. Este metaanálisis demostró que no había diferencias estadísticamente significativas, ni en supervivencia global o libre de progresión ni en progresión sistémica, entre administrar la quimioterapia de forma neoadyuvante o adyuvante.

Actualmente se acepta que la QTNA es una opción válida en aquellas pacientes que precisan quimioterapia adyuvante.

Las tasas de respuesta completa patológica (pCR) fueron bajas (4-29 %), lejos de las que obtenemos actualmente con terapias cada vez más dirigidas y las tasas de cirugías conservadoras fueron muy variables (28-89 %). Si bien hubo un aumento marginal de la tasa de recaída local con QTNA (RR [riesgo relativo] = 1,22, 95 % CI [intervalo de confianza] = 1,04-1,43), se explica porqué muchas pacientes con aparentes respuestas clínicas completas tras QTNA recibieron radioterapia únicamente, ob-

viándose la cirugía. La conclusión fue que la QTNA es tan eficaz como la quimioterapia adyuvante y permite más cirugías conservadoras, pero que es preciso un tratamiento quirúrgico adecuado a pesar de obtener una buena respuesta tumoral.

Ventajas de la QTNA

Aunque el objetivo inicial de la QTNA fue convertir en operables los tumores inoperables, esta estrategia terapéutica aporta ventajas adicionales:

- Con base en la teoría de la diseminación tumoral por vía linfática y hematógena, debemos considerar el CLAM como una enfermedad sistémica desde el principio, donde el pronóstico no depende tanto de terapias locales agresivas, sino de una terapia antitumoral sistémica. De esta forma, *la QTNA permite el tratamiento sistémico precoz de las micrometástasis.*
- *La QTNA logra aumentar la tasa de cirugía conservadora sin menoscabo de la supervivencia.* Como ejemplo, en el estudio NSABP B-18 en un 27 % de las pacientes en las que se había planificado una mastectomía de entrada y recibieron QTNA, se pudo realizar una cirugía conservadora. De igual manera, en el estudio de la EORTC-10902 también hubo un incremento de la tasa de cirugías conservadoras a favor de la QTNA en las pacientes con cáncer de mama operable.
- Otra ventaja sobreañadida es que la QTNA *posibilita testar in vivo la respuesta tumoral y de esta forma monitorizar la eficacia de los tratamientos.* Además, la posibilidad de realizar biopsias tumorales permite estudiar los cambios moleculares que se producen en el tumor durante la administración de los tratamientos antitumorales, lo que abre un campo en la investigación inigualable sin detrimento de las pacientes.
- Adicionalmente, la QTNA *proporciona información pronóstica relevante.* Hace algunos años la pCR en mama y axila era un evento poco frecuente. Sin embargo, con la mejor selección de las pacientes en función de los subtipos moleculares y la implementación de los tratamientos dirigidos, la pCR ha dejado de ser un hallazgo excepcional.

Mientras que la tasa de pCR en los tumores luminales (aquellos que expresan receptores hormonales) es inferior al 10 %, en los tumores HER2-positivos, cuando se incorporan agentes anti-HER2 a las modernas combinaciones de quimioterapia, las tasas de pCR superan el 50 %. En los tumores triple negativos (sin expresión de receptores hormonales ni HER2), que se caracterizan por su naturaleza agresiva y su quimiosensibilidad, la tasa de pCR es casi del 25 % con terapia convencional (antraciclina y taxanos) y superior al 50 % cuando empleamos combinaciones de taxanos y sales de platino.

Conocer el grado de respuesta histológica es una información de gran valor en todas las pacientes, ya que es un subrogado de lo que va a suceder a largo plazo. De esta forma, una pCR puede mejorar el pronóstico cuando el inicial era muy desfavorable (por ejemplo estadios III). Cuando obtenemos pCR mamaria, el número de ganglios afectados se relaciona inversamente con la supervivencia y, por el contrario, en las pacientes en las que se consigue negativizar la axila tras QTNA el pronóstico es excelente, aun cuando quede enfermedad residual en la mama.

La QTNA es tan eficaz como la quimioterapia adyuvante y permite más cirugías conservadoras, pero es preciso un tratamiento quirúrgico adecuado a pesar de obtener una buena respuesta tumoral.

Un metaanálisis demostró que las pacientes que de manera individual obtuvieron pCR tuvieron mayor SLE y mejor SG, sobre todo en los subtipos HER2 (+) y triple negativo.

Además, la ausencia de RCP nos puede indicar la necesidad de un seguimiento posterior más estrecho así como la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas poscirugía.

Un metaanálisis de 12 ensayos clínicos y más de 12.000 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante demostró que las pacientes que, de manera individual, obtuvieron pCR (ypT0/is ypN0) tuvieron mayor SLE y mejor SG (SLE HR = 0,39; IC 95%: 0,31-0,50; y SG HR = 0,34; IC 95%: 0,24-0,47), lo que fue especialmente relevante en los tumores biológicamente más agresivos como son los HER2 (+) y los tumores triple negativos

(Tabla 30.2). Esto permitió reconocer la pCR como un criterio válido para sustentar la aprobación acelerada de fármacos para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama de alto riesgo en estadio precoz.

TABLA 30.2
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN FUNCIÓN DE DIFERENTES SUBTIPOS MOLECULARES

	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIB
HER2(-)/RH(+)	83 %	71 %	63 %	51 %
HER2(+)/RH(+)	81 %	69 %	50 %	48 %
HER2(+)/RH(-)	61 %	66 %	58 %	46 %
Triple (-)	66 %	72 %	38 %	37 %

Algunos factores relacionados con pobres respuestas a QTNA ayudan a seleccionar mejor a las pacientes que se benefician más de esta estrategia. La histología lobulillar y el grado de proliferación bajo se asocian con una respuesta pobre a la QTNA. En una serie con 1.034 pacientes con cáncer de mama en estadios II y III, en la cual el 12 % de los casos eran carcinomas lobulillares, se determinó que esta histología se asociaba con una menor tasa de pCR (3 vs. 15 %: $p < 0,001$). Por otro lado, el índice de proliferación Ki-67 ≥ 20 % resultó ser predictivo de pCR en pacientes tratadas con QTNA.

La histología lobulillar y el grado de proliferación bajo se asocian con una respuesta pobre a la QTNA.

¿Cómo se define la respuesta histológica tras QTNA?

Uno de los problemas que se plantea cuando se opta por la estrategia neoadyuvante es que se carece de métodos uniformes y globalmente establecidos para definir la respuesta patológica.

Clásicamente se ha considerado la pCR como la ausencia de tumor residual a nivel mamario (ypT0), mientras que la presencia de metástasis ganglionares, mínima enfermedad residual y la presencia de carcinoma *in situ* no siempre se han incluido en esta definición. Aunque está demostrado que la pCR en la mama y axila confiere un pronóstico excelente, lo cierto es que no hay una forma uniforme de definir la enfermedad residual.

No existen métodos uniformes y globalmente establecidos para definir la respuesta patológica.

Symmans y cols. integraron distintas variables patológicas pronósticas de la enfermedad residual tras QTNA en un índice denominado *Residual Cancer Burden* (RCB) y evaluaron su impacto en la supervivencia libre de recaída en pacientes tratadas con QTNA. Estas variables incluyeron el tamaño y celularidad del tumor primario así como el tamaño y número de ganglios afectados. El RCB diferenció cuatro grupos con pronósticos (RCB 0, I, II y III). Un RCB de 0 se correspondió con aquellas que obtuvieron una pCR; es decir, tumores que desaparecieron con el tratamiento.

Clásicamente se ha considerado la pCR como la ausencia de tumor residual a nivel mamario (ypT0).

Mientras que el pronóstico de las pacientes que obtuvieron un RCB-I fue similar a las que lograron un RCB-0, el pronóstico empeoró en el resto de los grupos. En otras palabras, RCB resultó ser mejor factor pronóstico independiente que los factores clásicos. Aunque esta clasificación ha sido muy empleada, conviene destacar que no tiene en cuenta el tamaño del tumor antes de iniciar la terapia. Por lo tanto, tumores de gran tamaño que se reducen significativamente pueden tener la misma puntuación que tumores más pequeños con una reducción menor. Además, queda por establecer si basándose en el RCB se debería determinar la estrategia adyuvante o llevar a cabo un seguimiento más estricto.

Esto abre un campo en la investigación, donde quizás nuevas opciones terapéuticas podrían modificar el pronóstico de estas pacientes. La incorporación de los nuevos tratamientos y la mejor selección de las pacientes conlleva una mayor probabilidad de conseguir una pCR, siendo el pronóstico de estas pacientes en la mayoría de los casos excelente. Por lo tanto, cabe preguntarse si en este subgrupo se podría obviar la cirugía, como ya ha ocurrido en otras enfermedades. Quizás uno de los problemas existentes es que se carece de técnicas de imagen que predigan con exactitud esta pCR.

ESQUEMAS DE QTNA EN FUNCIÓN DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CLAM

La mayoría de los estudios iniciales de QTNA emplearon esquemas basados en antraciclinas. Posteriormente, los taxanos se incorporaron al escenario adyuvante y neoadyuvante. Actualmente esta combinación es una de las más utilizadas en la práctica clínica diaria. Estos estudios se realizaron en población no seleccionada, con perfil tumoral heterogéneo.

Sin embargo, es conocido que el cáncer de mama es también un grupo heterogéneo de enfermedades que actualmente se clasifica en función del perfil biológico tumoral en subtipos intrínsecos genómicos. Dos de estos subtipos, los denominados *HER2-enriched* (caracterizado por la amplificación del oncogén HER2) y el *basal like* (que se correlaciona estrechamente con algunos de los tumores triple negativos) son muy sensibles al tratamiento neoadyuvante, el cual puede conseguir altas tasas de pCR. La incorporación de los nuevos tratamientos de diana molecular ha sido crucial para mejorar estas tasas de pCR en los tumores HER2 positivos. Varios estudios han evaluado el impacto de añadir trastuzumab a distintos esquemas de quimioterapia, algunos de ellos basados en antraciclinas, en el escenario neoadyuvante, variando la duración del tratamiento y el momento de inicio de la terapia anti-HER2. El estudio NOAH fue el primer ensayo de fase III que demostró que añadir trastuzumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de

crecimiento epidérmico HER2) a la QTNA incrementaba de forma estadísticamente significativa y de forma segura la tasa de pCR y la supervivencia libre de evento en pacientes con CLAM con sobreexpresión de HER2.

La incorporación de los nuevos tratamientos de diana molecular ha sido crucial para mejorar estas tasas de pCR en los tumores HER2 positivos.

En un intento de mejorar las tasas de pCR en esta población, se han evaluado combinaciones de quimioterapia y trastuzumab con nuevos agentes anti-HER2, que persiguen un bloqueo del receptor más completo. Por ejemplo, el bloqueo dual de HER2 con trastuzumab y lapatinib (un inhibidor oral de tirosina quinasa de EGFR y HER2) en combinación con QTNA incrementó las tasas de pCR en comparación con el grupo control (51,3 % vs. 29,5 %).

Otra manera de conseguir un bloqueo más completo de HER2 es mediante la asociación de trastuzumab y pertuzumab (un anticuerpo monoclonal que se une a HER2 en un lugar distinto al que lo hace trastuzumab) con docetaxel o sin él. Este esquema mejoró las tasas de pCR (45,8 %) sin incrementar significativamente la toxicidad. Merece la pena resaltar que en este estudio, una rama sin quimioterapia y solo con los dos anticuerpos anti-HER2 (pertuzumab y trastuzumab) consiguió pCR en el 17 % de las pacientes, lo que lleva a considerar que hay un grupo pequeño, pero real, de pacientes que podría curarse sin quimioterapia. El problema radica en identificar ese subgrupo. Los resultados de este estudio han permitido la aprobación de pertuzumab en el escenario neoadyuvante.

En el estudio de fase II TRYPHAENA, que se diseñó para evaluar la seguridad cardíaca de pertuzumab, también se observó que añadir pertuzumab al esquema TCH supuso una tasa de pCR (ypT0/is ypN0) de 51,9 %.

TRATAMIENTO HORMONAL NEOADYUVANTE

A pesar de que la mayoría de estudios que evalúan el tratamiento sistémico primario se han llevado a cabo con quimioterapia, el tratamiento hormonal puede ser una opción válida en algunos subgrupos de pacientes, particularmente en las mujeres posmenopáusicas con tumores luminales. Este tratamiento ofrece como

ventajas una menor toxicidad, lo que facilita mantenerlo en el tiempo y tratar pacientes no subsidiarias de quimioterapia por edad o comorbilidad. A su vez, permite rescatar con quimioterapia aquellos casos con una mala respuesta a hormonoterapia.

Se dispone de distintas opciones en lo que se refiere a la terapia hormonal. *Tamoxifeno* es un modulador selectivo del receptor de estrógeno empleado en mujeres premenopáusicas, aunque también se puede utilizar en posmenopáusicas. Los inhibidores de la aromataasa (anastrozol, letrozol y exemestano), por su parte, ejercen su efecto en la glándula suprarrenal y disminuyen la producción de estrógeno en mujeres posmenopáusicas. Existen estudios comparativos entre ellos: anastrozol y exemestano consiguen tasas de respuesta similares a las de tamoxifeno, mientras que letrozol es superior. En cualquier caso, cualquiera de los tres inhibidores es superior a tamoxifeno en lo que se refiere a la probabilidad de obtener cirugías conservadoras.

Aunque la quimioterapia sigue siendo el tratamiento más empleado en el escenario neoadyuvante, un estudio de fase II llevado a cabo en pacientes posmenopáusicas con tumores hormonosensibles demostró que la QTNA basada en antraciclinas y taxanos era equivalente a anastrozol o exemestano, tanto en respuestas objetivas como en porcentajes de cirugía conservadoras. A pesar de esto no se dispone de estudios de fase III que comparen ambas estrategias.

Dado que las tasas de pCR en tumores luminales son muy bajas e independientes del tratamiento empleado, se necesitan otros parámetros que permitan establecer la eficacia de esta estrategia. En un intento de desarrollar una herramienta útil para predecir la eficacia del tratamiento hormonal más allá de la expresión de receptores hormonales, se comparó la eficacia de letrozol y tamoxifeno neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE(+) en estadios II y III. Para ello, se analizó el estatus de los receptores, el índice de proliferación Ki-67, el grado histológico, la respuesta tumoral y el estatus axilar postratamiento. En función de estos factores pronósticos se desarrolló un índice denominado PEPI (*Preoperative Endocrine Prognostic Index*). Aquellas pacientes con tumores en estadios II y III en las que se consiguió una subestadificación (estadio I o 0) con el tratamiento hormonal tuvieron una supervivencia libre de recaída del 100 % comparadas con el resto ($p < 0,001$). Adicionalmente, PEPI se asoció de forma independiente con la supervivencia libre de recaída y con la supervivencia global. Aquellos tumores que se subestadificaron y lograron un PEPI 0 tuvieron un riesgo tan bajo de recaída que probablemente no se beneficien de recibir quimioterapia adyuvante. Por lo tanto, PEPI podría identificar aquellas pacientes que precisan quimioterapia adyuvante por haber obtenido una mala respuesta con hormonoterapia neoadyuvante.

El tratamiento hormonal neoadyuvante puede ser una opción válida en algunos subgrupos de pacientes, particularmente en las mujeres posmenopáusicas con tumores luminales.

El tratamiento hormonal neoadyuvante es una opción válida en mujeres con tumores que sobreexpresan receptores hormonales, especialmente en mujeres ancianas con tumores irrecesables o no candidatas a cirugía conservadora de entrada o en pacientes con contraindicaciones para recibir quimioterapia.

Por su parte, el grupo ACOSOG comparó la eficacia de los tres inhibidores de aromatasa en pacientes posmenopáusicas con tumores hormonosensibles en estadio II y III. Aunque letrozol y anastrozol consiguieron más tasa de respuesta, no hubo diferencias en la tasa de cirugías conservadoras entre los tres brazos. Con los tres fármacos mejoraron los resultados quirúrgicos. De manera adicional, se determinó (PAM50) que es una firma genómica que permite identificar los subtipos intrínsecos de cáncer de mama y estimar el riesgo de recaída. PAM50 identificó un grupo de pacientes que no respondió a hormonoterapia porque en realidad eran tumores no luminales (*HER2 enriched or basal like*). Los tumores luminales A fueron los que mayores tasas de PEPI 0 (mejor subgrupo) obtuvieron.

Por lo tanto, el tratamiento hormonal neoadyuvante con inhibidores de aromatasa es una opción válida en mujeres posmenopáusicas con tumores que sobreexpresan receptores hormonales, especialmente en mujeres ancianas con tumores irreseccables o no candidatas a cirugía conservadora de entrada o en pacientes con contraindicaciones para recibir quimioterapia.

ALGORITMO DE MANEJO DEL CLAM

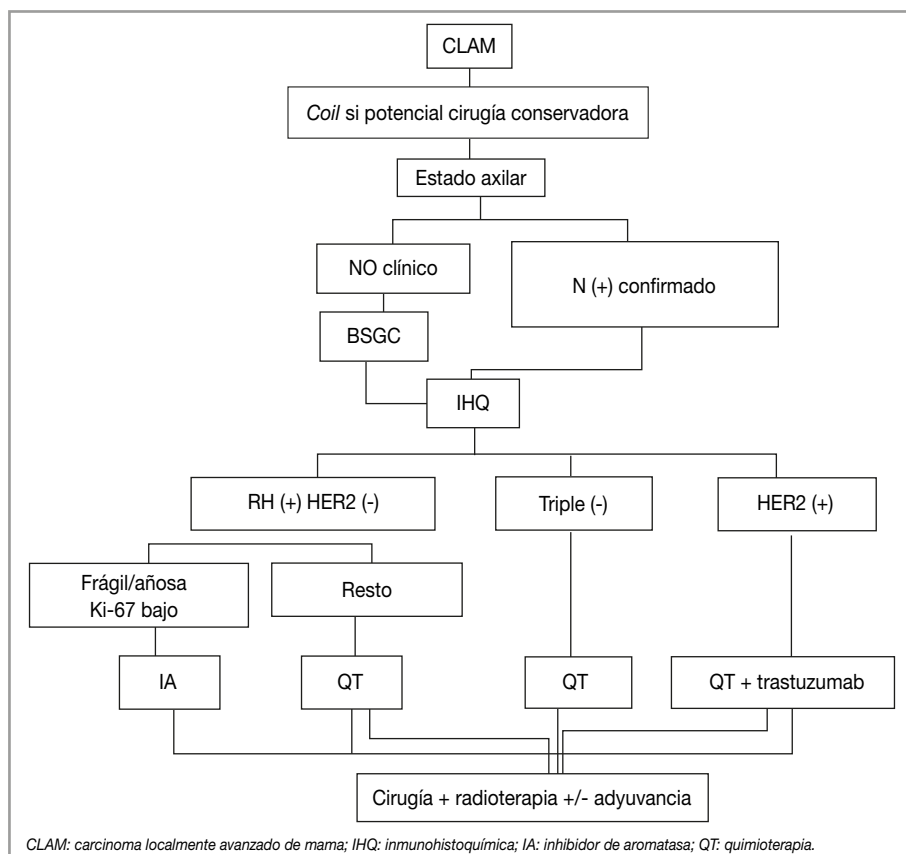


Figura 30.2. Algoritmo de manejo del carcinoma de mama localmente avanzado.

BIBLIOGRAFÍA

- Asoglu O, Muslumanoglu M, Igcib A, Ozmen V, Karanlik H, Ayalp K, et al. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Acta Chir Belg.* 2005;105:62-8.
- Atocha Romero A. Predicción de la respuesta al tto con doxorubicina o docetaxel en cáncer de mama mediante modelos pronósticos unigénicos y poligénicos (tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid; 2009.
- Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, Pockaj BA, Khouri N, Hylton NF, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: A National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol.* 2008;26:791-7.
- Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, et al. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2008;371(9606):29-40.
- Cortazar P, et al. Meta-analysis Results from the Collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). *Cancer Res.* 2012;72(24 Suppl):Abstract nr S1-11.
- Cristofanilli M, González-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):41-8. Erratum in: *J Clin Oncol* 2013; 31(23):2977. Buchholz, Thomas A [corrected to Buchholz, Thomas A].
- De la Cruz Mora MA. Tratamiento del Carcinoma localmente avanzado. En: Lombardía Prieto J, Rodríguez Prieto I, Carreira Gómez MC. *La mama paso a paso.* Madrid: Ergon; 2002. p. 359-61.
- 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;14;365(9472):1687-717.
- Edge S. Cáncer de mama. *ACS Surgery. Principles and Practice. Focus on Gynecology.* Vol 1. 2013. p. 22-4.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual (7th Edition).* New York, NY: Springer; 2010.
- Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, 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.
- Esserman LJ, Berry DA, Demichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: Results from the I-SPY 1 TRIAL-CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3242-9.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4. Epub 2014 Mar 20.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH. 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.
- 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.

- Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*. 2007;110:2420-7.
- Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2004;40(2):205-11.
- Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
- Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244-54.
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-22.
- Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.
- Viola G, Sergi D, Conti F, López M. Neoadjuvant endocrine therapy for locally advanced breast cancer. *Clin Ter*. 2007;158(5):441-52.

Carcinoma inflamatorio de mama

M.Á. Lorenzo Liñán, J. M. Rodríguez Alonso, M. Á Lorenzo Campos

Introducción

Presentación clínica y diagnóstico

Estudios complementarios

Estudios de imagen mamaria

Biopsia y diagnóstico anatomopatológico

Estudio de extensión

Pronóstico

Diagnóstico diferencial

Tratamiento

Quimioterapia

Cirugía

Radioterapia

Hormonoterapia

Tratamientos futuros

INTRODUCCIÓN

Haagensen, en su clásico tratado sobre patología mamaria, lo considera como la forma más agresiva de presentación del cáncer de mama y define los criterios básicos para su diagnóstico tal y como los conocemos en la actualidad.

El carcinoma inflamatorio de mama (CIM) se considera como una forma especial de presentación del cáncer de mama en la que existen signos inflamatorios locales en ausencia de signos generales de infección.

El carcinoma inflamatorio de mama (CIM) se considera como una forma especial de presentación del cáncer de mama en la que existen signos inflamatorios locales en ausencia de signos generales de infección.

Desde principios del siglo xx autores como Lee y Tannenbau (1924) o Taylor y Meltzer (1938) conocían su existencia. Describieron el término “inflamatorio” y lo definieron como: “El carcinoma que invade los espacios linfáticos de la dermis [...]. La mama afecta generalmente aumenta de tamaño y este aumento con mayor frecuencia es difuso [...]. A medida que progresa la enfermedad la piel adquiere un color rojo intenso o purpúreo y la palpación demuestra induración e infiltración de los tejidos. Las áreas inflamadas presentan un borde sobreelevado, erisipelatoide”. En 1986

el sistema TNM de estadificación del cáncer de mama considera el CIM como una entidad independiente (T4d) y lo diferencia claramente de aquellos tumores mamarios que se extienden y afectan a la pared torácica o/y piel (T4a, T4b, T4c).

Epidemiológicamente es un carcinoma de baja incidencia, cuya frecuencia oscila entre el 1-6 % de todos los cánceres de mama. Determinados lugares del norte de África y Este de Europa presentan incidencias mayores, y algunas regiones de Túnez presentan una altísima frecuencia, tanto para mujeres nativas como para inmigrantes europeas, llegando su incidencia hasta el 55 %, lo que hace suponer la existencia de algún agente etiológico no conocido hasta el momento.

Afecta a mujeres de cualquier edad, pero por lo general más jóvenes que la población habitual de cáncer de mama. La media de edad a su diagnóstico, en los trabajos publicados, se encuentra en torno a los 58 años y en el 10 % de mujeres de raza negra la edad de presentación es inferior a los 50 años.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

A diferencia del resto de los cánceres de mama, el CIM se define y diagnostica por sus síntomas y signos clínicos. La paciente nota sensibilidad y dolor en la mama y descubre al poco tiempo que esta se hace firme y aumenta de tamaño, la piel aparece eritematosa y edematosa (piel de naranja). Haagensen consideraba que para establecer el diagnóstico era preciso que el eritema afectara a más de un tercio de la superficie mamaria, concepto que persiste en la actualidad y se considera como el signo más específico de este proceso. En la figura 31.1 se muestra la imagen típica de un CIM.

A diferencia del resto de los cánceres de mama, el CIM se define y diagnostica por sus síntomas y signos clínicos.



Figura 31.1. Caso tipo: mama agrandada de tamaño y enrojecimiento mayor de un tercio.

Pocas veces la exploración muestra la presencia de masa o tumor palpable en la mama afectada. El engrosamiento cutáneo impide en la mayoría de los casos su palpación. Por el contrario, la palpación de la axila es positiva o muy positiva en más del 90 % de las pacientes. Se estima que en un 2 % de los casos, en el momento del diagnóstico (primera consulta) la enfermedad se limita a la mama. En el resto ya tienen afectación axilar o de ganglios locorreregionales (supraclaviculares, mamaria interna), o presentan metástasis a distancia.

La presencia de émbolos tumorales en los linfáticos dérmicos, que clásicamente se consideraba como imprescindible para el diagnóstico, actualmente puede no ser necesaria. Lucas y col. (1978) establecieron para el CIM una clasificación basada en la presencia de infiltración de los linfáticos cutáneos:

- *Grupo A:* clínica típica con confirmación patológica de émbolos tumorales (CIM verdadero).
- *Grupo B:* clínica típica sin confirmación patológica de células cancerígenas en linfáticos dérmicos (CIM falso).
- *Grupo C:* presencia de émbolos tumorales sin signos clínicos típicos (CIM oculto).

Todos los casos, independientemente del grupo al que pertenezcan, presentan mal pronóstico y se comportan de forma similar. A la conclusión que llegan los autores es que la presencia de células tumorales en los linfáticos de la dermis no es necesaria para su diagnóstico, ya que se encuentran en menos del 75 % de los casos, y son responsables de muchos de los signos y síntomas presentes e indican un peor pronóstico. El acuerdo general actual es que los datos clínicos descritos por Haagensen son suficientes para su diagnóstico. La biopsia de piel, por tanto, no es de uso obligatorio, aunque puede ser de ayuda en algunos casos dudosos.

La presencia de células tumorales en los linfáticos de la dermis no es necesaria para su diagnóstico, ya que se encuentran en menos del 75 % de los casos, y son responsables de muchos de los signos y síntomas presentes e indican un peor pronóstico.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Estudios de imagen mamaria

El estudio debe comenzar por la *mamografía* (Mx) de ambas mamas (Figura 31.2). Aunque sin signos específicos o patognomónicos, muestra una semiología muy ca-

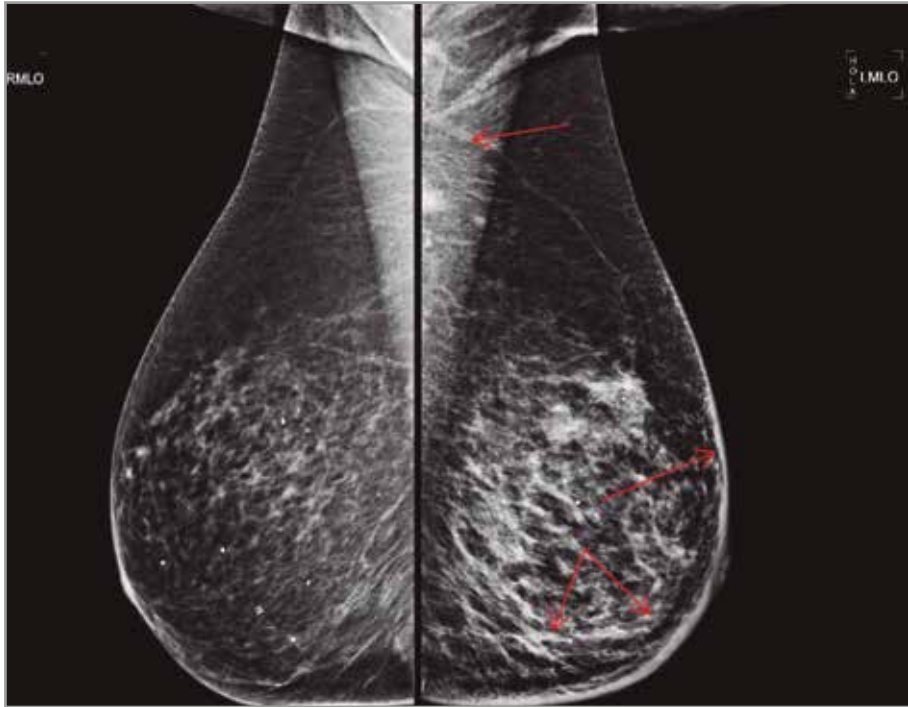


Figura 31.2. Mamografía CIM de la paciente de la figura 1: las flechas muestran el engrosamiento cutáneo y una adenopatía claramente patológica a nivel axilar.

racterística: engrosamiento cutáneo e incremento difuso de la densidad del parénquima mamario, mama aumentada de tamaño respecto a la contralateral y, con frecuencia, presencia de adenopatías axilares patológicas.

La *ecografía* siempre debe complementar a la Mx, ya que permite la demostración del tumor subyacente, presente en más del 70 % de los casos y visible solo en el 15 % de Mx por el aumento de la densidad del parénquima. Además, es de uso obligatorio, ya que es la más valiosa para conocer el estado de los ganglios regionales.

La resonancia magnética (RM) de la mama ha sido objeto de numerosos estudios y controversias en este proceso. Hoy nadie discute su utilidad, al ser más sensible que la mamografía y ecografía en la detección de lesiones dentro del parénquima mamario. Por otra parte, es el mejor método para conocer la respuesta de la enfermedad a la quimioterapia.

Los hallazgos más frecuentes son el engrosamiento cutáneo y la presencia de masas irregulares con realce interno heterogéneo, ambos presentes hasta en el 97 % de los casos. Estas imágenes son características de CIM, pero no específicas, ya que también se muestran en otros procesos como las mastitis inflamatorias, linfomas primarios de mama, cáncer localmente avanzado (CLAM), etc.

En la figura 31.3 se muestra la RM de la misma paciente de la figura 31.1, y se observan los hallazgos típicos del CIM: presencia de una tumoración nodular de bordes espiculados, habitualmente grande y de carácter multifocal-multicéntrica, engrosamiento cutáneo y edema con trabeculación sobre axila.

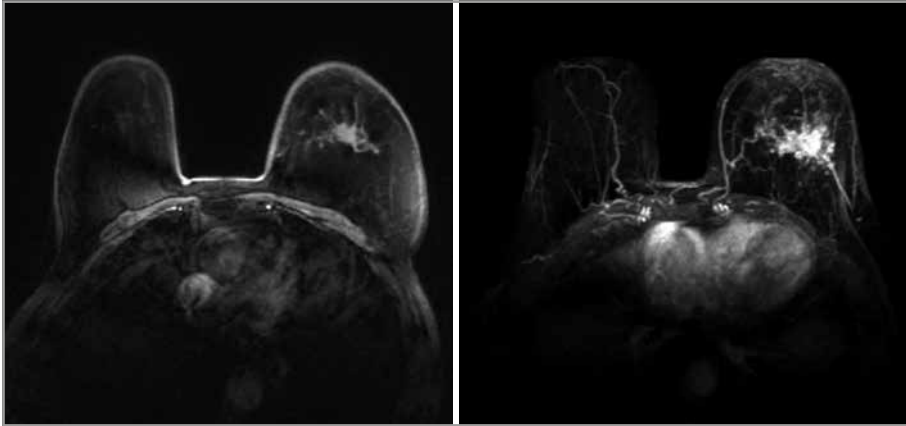


Figura 31.3. El tumor se muestra con toda claridad, así como su extensión. Obsérvese el engrosamiento cutáneo de la mama izquierda en la imagen izquierda.

BIOPSIA Y DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Como ya hemos comentado, no es necesario demostrar la presencia de émbolos tumorales en la dermis de la mama para el diagnóstico de CIM. Sin embargo, ante la sospecha clínica, es obligada la realización de una *biopsia con aguja gruesa* (BAG) –directa si el tumor es palpable o guiada por ecografía– para establecer su diagnóstico histológico y perfil molecular. La *biopsia de piel no es de uso obligatorio* y debe ser reservada para casos dudosos, para establecer el diagnóstico diferencial.

Histológicamente el CIM no muestra ningún tipo ni subtipo en particular. Generalmente se trata de un carcinoma ductal invasivo pobremente diferenciado (grado III). Biológicamente es un tumor de crecimiento rápido, con receptores hormonales negativos y, en la mayoría de los casos, con sobreexpresión HER2, Ki-67 mayor del 15 %, sobreexpresión del p53, E-Cadherina, EGFR, IL-8, MIB1, MUC1 positivo, etc., todos ellos en relación con la angiogénesis y a considerar en tratamientos futuros. En la clasificación molecular actual se trataría de un HER2 no luminal, aunque hay casos que pueden mostrar otro perfil biológico.

El CIM no muestra ningún tipo ni subtipo en particular. Generalmente se trata de un carcinoma ductal invasivo pobremente diferenciado (grado III).

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

A diferencia del cáncer de mama no inflamatorio, el 90 % de los casos presenta ganglios axilares afectados en el momento del diagnóstico, y entre el 20-30 % metástasis a distancia (estadio IV). Por ello es necesario en todos los casos el estudio de extensión sistémico mediante tomografía y/o gammagra-

Es necesario en todos los casos el estudio de extensión sistémico mediante tomografía y/o gammagrafía ósea, junto a una analítica que incluya pruebas de función hepáticas y marcadores tumorales (CEA y Ca 15.3).

fía ósea, junto a una analítica que incluya pruebas de función hepáticas y marcadores tumorales (CEA y Ca 15.3). El PET-TC, de uso polémico en el cáncer de mama en general, es de gran utilidad para el diagnóstico temprano de lesiones a distancia y para una correcta valoración de los ganglios regionales en el CIM. Muchos centros hospitalarios, que disponen de él, lo han incorporado a su arsenal diagnóstico rutinario. También, como ocurre con la RMN, es de gran utilidad en la valoración de la respuesta tras el tratamiento oncológico.

PRONÓSTICO

A pesar de los adelantos de los últimos años en cuanto al diagnóstico y tratamiento, el pronóstico del CIM sigue siendo pobre, con una supervivencia media de entre el 32 y el 42 % a los 3 años. El grupo del MD Anderson Cancer Center presentó en 2003 los resultados de una serie de 635 casos de CLAM, en los que se incluían casos de CIM, llegando a la conclusión de que la supervivencia global del CIM era de 42 meses frente a los 60 meses del resto de tumores avanzados, lo que demuestra su agresividad y mal pronóstico. Los factores pronósticos que influyen de manera significativa en su mala evolución son la presencia de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico, el eritema extenso y la ausencia de receptores de estrógenos.

Por otro lado, una respuesta completa tras quimioterapia (QT) neoadyuvante, la ausencia de signos inflamatorios tras 3 ciclos de terapia neoadyuvante y el eritema limitado al inicio de tratamiento son signos de buen pronóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse fundamentalmente con procesos inflamatorios o infecciosos que afecten a la glándula mamaria o a la piel y con tumores primarios de cualquier etiología:

- *Mastitis agudas* de origen bacteriano: se acompañan generalmente de fiebre desde el inicio. Aparecen más frecuentemente durante la lactancia (mastitis puerperal) o se acompañan de absceso o fistulas periareolares. La evolución tras el tratamiento con antibiótico suele ser favorable, lo que sugiere que se trata de una mastitis y no de un CIM.
- *Dermatitis y fibrosis mamaria postradioterapia*: edema y coloración eritematosa de la piel tras la administración reciente de radioterapia. Si existen dudas, se procederá a la biopsia cutánea, con las limitaciones referidas anteriormente.
- *Linfomas primarios de mama, leucemias o angiosarcoma postradioterapia*: son procesos poco frecuentes que pueden simular un CIM y en los que solo la biopsia confirmará el diagnóstico.

- *Carcinoma localmente avanzado* (CLAM): tumor con el que habitualmente se confunde debido a su afectación extensa de la mama y enrojecimiento de la piel. Se diferencian por su crecimiento más lento y porque en la mamografía de este tipo de cáncer es habitual la presencia de un nódulo denso y espiculado, típica imagen de carcinoma de mama, catalogado normalmente como BI-RADS 5. Tienen, además, otras posibilidades terapéuticas, menor capacidad metastásica y mejor pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de esta enfermedad ha cambiado ostensiblemente a lo largo del tiempo. A mediados del siglo pasado el CIM solo se trataba con medidas locales, cirugía y/o radioterapia. En esa época la supervivencia media oscilaba en torno a los 20 meses en los mejores casos, con un fracaso local o sistémico de más del 90 %, y solo un 5 % de supervivencia a 5 años.

Con la llegada de la quimioterapia sus resultados han mejorado, aunque no lo suficiente si se compara con otros cánceres de mama. En la actualidad, la supervivencia media para el CIM se encuentra entre el 30 y el 40 % a los 5 años, que contrasta con la del 80-100 % del resto de cáncer de mama.

Actualmente existe un acuerdo general para el tratamiento de este tumor, basado en su tratamiento individualizado, multidisciplinar y apoyado en cuatro pilares.

Como ocurre en el cáncer de mama localmente avanzado (estadio IIIA, IIIB), la terapia sistémica debe ser de inicio (QT neoadyuvante) con un nivel de evidencia IB. Concluida esta fase se aplicará el tratamiento locorregional mediante cirugía, en primer lugar, seguida de la radioterapia (RT) y, en ocasiones, de quimioterapia de consolidación si fuese necesario. Si se trata de un HER2 positivo el trastuzumab (Herceptin®) debe ser utilizado. Si los receptores hormonales son positivos, se utilizarán además tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas durante 5 años según el estado hormonal de la paciente.

Tratamiento individualizado, multidisciplinar y apoyado en cuatro pilares: terapia sistémica de inicio (QT neoadyuvante), tratamiento locorregional quirúrgico, seguida de RT y, en ocasiones, de quimioterapia de consolidación.

Quimioterapia

Investigadores del MD Anderson sentaron las bases del tratamiento actual. Entre los años 1974-2001 trataron a 242 pacientes con varios esquemas de poli-quimioterapia que incluían: 5-fluorouracilo (5-FU)/antraciclinas (doxorrubicina) y ciclofosfamida (esquema FAC) como terapia de inducción seguida en unos casos por RT y en otros por cirugía, y posteriormente QT complementaria con el mismo protocolo anterior o con ciclofosfamida/metrotexate/5-FU (esquema CMF). Otros protocolos incluían vincristina, taxanos (paclitaxel –Taxol®–), etc. En todos estos grupos la tasa de respuesta global fue cercana al 80 %, con respuesta clínica completa en el 12 % de los mismos. No se encontraron diferencias

para la supervivencia global, ni supervivencia libre de enfermedad, ni riesgo de recidiva local. La supervivencia media fue de 37 meses. Las pacientes que tuvieron respuestas tras la terapia de inducción consiguieron una supervivencia global media a los 5 años del 40 % y del 51 % para los de respuesta completa. Para las pacientes sin respuesta, la supervivencia global a los 5 años fue del 7 %.

Las conclusiones fueron que el tratamiento del CIM debe incluir en todos los casos antraciclinas. Estudios posteriores también mostraron que los taxanos mejoran además esta respuesta, son, por tanto, de uso obligado actualmente.

El esquema actual podría ser el siguiente:

- Pacientes HER2 negativo: epirrubicina/ciclofosfamida/docetaxel.
- Pacientes HER2 positivo: epirrubicina/ciclofosfamida/docetaxel + trastuzumab.

Cirugía

La mastectomía radical modificada (MRM) es la técnica de elección en este tipo de tumor y se recomienda, sobre todo, si hay una buena respuesta a la terapia sistémica (nivel de evidencia IB). No se recomienda la mastectomía preservadora de piel por el alto porcentaje de afectación de los linfáticos dérmicos, que impediría la extirpación con márgenes libres de tumor.

La mastectomía radical modificada es la técnica de elección. Sin embargo, la biopsia selectiva del ganglio centinela no está indicada.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) tampoco está indicada. En unos casos por el alto porcentaje de afectación ganglionar presente desde el inicio, y en otros por el bajo porcentaje de identificación del GC debido a la infiltración tumoral del mismo y el elevado número de falsos negativos (hasta el 40 % en algunas series).

También resulta polémica la reconstrucción mamaria. Aunque no está contraindicada de forma absoluta, lo recomendable es diferirla al menos 1 año desde la RT, y preferentemente utilizando colgajos miocutáneos para su realización.

Si la enfermedad no responde a QT, es poco probable que se obtengan márgenes quirúrgicos libres, por lo que la paciente no es buena candidata para cirugía. En tal caso, pueden recibir QT adicional o RT, y posteriormente rescatarse para cirugía.

La radioterapia está indicada siempre tras el tratamiento quirúrgico.

Radioterapia

Como tratamiento único no se recomienda. Tampoco su administración antes de la cirugía. Está indicada siempre tras el tratamiento quirúrgico, incluso cuando hay respuesta clínica completa a la QT de inducción.

La RT debe llevarse a cabo sobre el lecho de la mastectomía y en todas las regiones linfáticas regionales: axila, región supraclavicular y mamaria interna.

El grupo del MD Anderson propone un programa agresivo, dos veces por día y una dosis total de hasta 66 G, con una duración de entre 5 y 8 semanas. El uso de RT junto con capecitabina (825 mg/m² dos veces al día) se está investigando actualmente.

La RT hiperfraccionada acelerada se ha usado en casos de enfermedad agresiva. Actualmente, algunos centros la reservan para las pacientes con la enfermedad residual significativa después de la QT neoadyuvante, pacientes con márgenes positivos tras la cirugía y pacientes menores de 45 años.

Hormonoterapia

Se beneficiarán de ella todas las pacientes cuyos tumores tengan RE y RP positivos. Además, aquellas pacientes de edad avanzada con contraindicación para QT y con receptores hormonales positivos pueden beneficiarse de HT primaria (neoadyuvante) para el control inicial de la enfermedad. En estos casos se puede optar por utilizar letrozol durante 6 meses y valorar el grado de respuesta al mismo.

En la figura 31.4 mostramos un esquema del tratamiento actual del CIM.

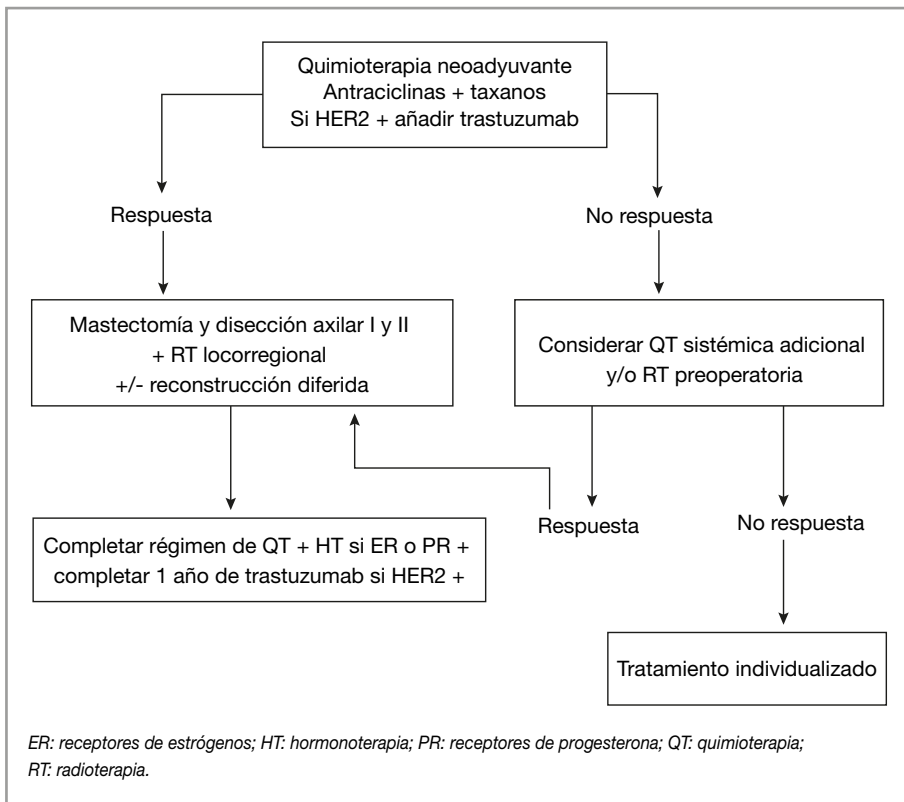


Figura 31.4. Algoritmo del tratamiento del carcinoma inflamatorio de mama.

TRATAMIENTOS FUTUROS

El CIM se distingue de otras neoplasias mamarias debido a la particularidad de su manifestación clínica, su agresividad y su mal pronóstico. El objetivo actual de la investigación clínica se dirige a encontrar un tratamiento específico y dirigido. Varias hipótesis se barajan en este sentido:

1. *Agente dirigido contra genes o proteínas intensamente expresados en células tumorales para inhibirlos*, de ese modo se bloquea su capacidad tumoral o metastásica. El grupo del profesor Ueno investiga actualmente, con resultados prometedores, la actuación contra el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), sobreexpresado en un 30 % de las muestras de tejido del CIM, relacionado con un peor pronóstico. En este sentido, diversos estudios han mostrado que el uso de lapatinib, inhibidor oral de la tirosina quinasa (enzima que interrumpe la vía del complejo ECFR/HER2), presenta una tasa de respuesta del 50 % sobre la afectación cutánea. Su asociación con taxanos obtiene una respuesta completa patológica del 17 %, lo que hace que la Organización Europea para el Tratamiento del Cáncer esté considerando su utilización en CIM con expresión HER2 como sustituto del trastuzumab en tumores HER2 positivos.
2. Como hipótesis alternativa se plantea que el potencial letal del CIM no se encuentre en el propio tumor sino en el microentorno, y que sean el *sistema inmunológico de la paciente o los factores inflamatorios locales* los que induzcan a las células tumorales a actuar de una manera más agresiva. En esta línea se investiga la acción de la ciclooxigenasa 2 (COX2), y otras alternativas como el aceite de pescado y las estatinas en el control de inflamación.
3. Como tercera vía se explora la aplicación de *fármacos experimentales* a pacientes que previamente hayan recibido la terapia habitual y aún tengan células tumorales circulantes o micrometástasis en la sangre o médula ósea. La eliminación de estas células supondría prevenir la recurrencia local y metastásica y mejoraría el pronóstico de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson WF, Schairer C, Chen BE, Hance KW, Levine PH. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Dis.* 2005;22:9-23.
- Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25:1871-88.
- Fernández SV, Robertson FM, Pei J, Aburto-Chumpitaz L, Mu Z, Chu K, et al. Inflammatory breast cancer (IBC): clues for targeted therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:23-33.
- Haagensen CD. *Enfermedades de la mama.* 3.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987.
- Lacerda L, Reddy JP, Liu D, Larson R, Li L, Masuda H. Simvastatin radiosensitizes differentiated and stem-like breast cancer cell lines and is associated with improved local control in inflammatory breast cancer patients treated with postmastectomy radiation. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3:849-56.

- Lucas F, Pérez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*. 1978;41:1595-605.
- Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, Hayashi N, Yu TK, Liu J. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist*. 2011;16:1111-9.
- Puente Vázquez J. Carcinoma Inflamatorio de mama. En: Díaz-Rubio E, Martín Jiménez M, editores. *Tratado de cáncer de mama*. Madrid: You & Us; 2008. p. 131-43.
- Singleary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3628-36.
- Tsai CJ, Li Jing, González-Angulo AM, Allen PK, Woodward WA, Ueno NT. Outcomes after Multidisciplinary Treatment of Inflammatory Breast Cancer in the era of neoadjuvant HER2-directed therapy. *Am J Clin Oncol*. 2014. PMC 3880388.
- Woodward WA, Debeb BG, Xu W, Buchholz TA. Overcoming radiation resistance in inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2010;116:2840-5.
- Yamauchi H, Woodward W, Valero V, Álvarez RH, Lucci A, Buchholz TA, et al. Inflammatory breast cancer: What we know and what we need to learn. *The Oncologist*. 2012;17:891-9.

Cáncer de mama asociado al embarazo

D. Martínez Ramos, L. Simón Monterde

Introducción/definición

Epidemiología

Factores de riesgo

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Exploración física

Pruebas de imagen

Estudio anatomopatológico

Estudio de extensión

Características anatomopatológicas

Tratamiento

Finalización de la gestación

Cirugía

Radioterapia

Quimioterapia

Hormonoterapia

Pronóstico

INTRODUCCIÓN/DEFINICIÓN

Ha pasado casi un siglo y medio desde que, en 1869, Klotz describiera la asociación del cáncer de mama con el embarazo y la lactancia. Se trata esta de una situación especialmente dramática, con una elevada carga emocional y familiar, donde deben ponerse en equilibrio las necesidades de un tratamiento enérgico de la enfermedad neoplásica de la madre con los potenciales riesgos que estos tratamientos pueden representar para el feto. Por tanto, el abordaje biopsicosocial en el seno de un equipo multidisciplinar –necesario en cualquier paciente con cáncer de mama– alcanza su máxima expresión en el caso de la paciente con cáncer de mama asociado al embarazo.

De forma habitual, se define el cáncer de mama asociado al embarazo como aquel que ocurre durante el periodo gestacional o durante el primer año tras el parto o la lactancia. No obstante, algunos autores han encontrado que las modificaciones que se producen en la mama, así como el diferente pronóstico observado podría alargarse hasta los 2, 5 o, incluso, los 10 primeros años tras el parto, por lo que esta definición ha sido puesta en entredicho. Como se verá más adelante, esta definición tiene importantes implicaciones en el ámbito de la investigación, puesto que supone la inclusión de unas pacientes u otras en diversos estudios.

El cáncer de mama asociado al embarazo se define como aquel que ocurre durante el periodo gestacional o durante el primer año tras el parto o la lactancia.

Sea como fuere, sobre lo que sí parece existir consenso es que esta asociación entre cáncer de mama y embarazo será progresivamente más frecuente en el futuro. Por un lado, se ha visto en diferentes estudios poblacionales que el cáncer de mama se diagnostica cada vez a edades más tempranas y, por otra parte, la edad a la que se tiene el primer embarazo es cada vez mayor, muchas veces durante la década de los 30 o, incluso, de los 40 años. Por tanto, ambas situaciones (mayor edad de gestación y menor edad en el diagnóstico de cáncer)

harán, previsiblemente, aumentar el número de casos de cáncer de mama asociado al embarazo.

Dado que el tratamiento del cáncer de mama diagnosticado durante el periodo de lactancia no presenta diferencias con respecto al de las mujeres no embarazadas, este capítulo se centrará prioritariamente en el cáncer de mama diagnosticado específicamente durante el embarazo.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama asociado al embarazo es una situación poco habitual, con una frecuencia que oscila entre 1 de cada 3.000 y 1 de cada 10.000 embarazos, y constituye el 0,2-3,8 % de los cánceres de mama. Según las series, el cáncer de mama es el primer o segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado durante el embarazo, después del de cérvix. Se estima que se diagnostican alrededor de 30.000 casos nuevos de cáncer de mama asociado al embarazo al año en el mundo. Alrededor del 10 % de las pacientes con cáncer de mama de menos de 40 años

en el momento del diagnóstico estarán embarazadas. La media de edad de las mujeres diagnosticadas de cáncer asociado al embarazo es de 33 años.

Es poco habitual. Su frecuencia oscila entre 1 de cada 3.000 y 1 de cada 10.000 embarazos, y constituye el 0,2-3,8 % de los cánceres de mama.

FACTORES DE RIESGO

No se conocen factores de riesgo para el cáncer de mama durante el embarazo que sean diferentes a los de aquellas mujeres no embarazadas. De hecho, los factores genéticos o ambientales son similares a aquellos de las mujeres no gestantes cuando se ajusta por edad. Es sabido que las pacientes con mutaciones de los genes *BRC1* y *BRC2* presentan un mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente en edades más tempranas. Sin embargo, no se ha demostrado que las pacientes con mutaciones *BRC* presenten un mayor riesgo de cáncer de mama durante el embarazo.

Parece ser que el factor más importantemente asociado en el caso particular de las mujeres embarazadas es la historia familiar de cáncer de mama. De este modo, los antecedentes familiares de cáncer de mama serían más frecuentes en este grupo de pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación más habitual del cáncer de mama durante el embarazo es como una masa palpable no dolorosa. De manera más frecuente, es la propia paciente la que se nota la tumoración. También se manifiesta, en ocasiones, como el crecimiento de un nódulo previamente conocido. La telorrea puede ser un signo característico. Otra forma menos frecuente de presentación es como carcinoma inflamatorio, cuyo diagnóstico diferencial con la mastitis resulta primordial. En el periodo posnatal se describe el rechazo de la lactancia por parte del lactante como un signo típico de cáncer de mama.

Otras formas de presentación menos frecuentes serían las ocasionadas por la sintomatología secundaria a metástasis sistémicas o como síndromes paraneoplásicos. Pocas veces se diagnostican en el contexto de programas de cribado (*screening*) mamográfico, ya que, por edad, estas pacientes no suelen haber sido incluidas todavía en estos programas.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

Los cambios que se producen de manera fisiológica en el tejido mamario durante el embarazo dificultan el diagnóstico clínico de un posible cáncer de mama. La ingurgitación e hipertrofia mamarias propias de este periodo hacen más difícil la palpación de tumoraciones, tanto por parte de la paciente como de los profesionales

Los cambios que se producen de manera fisiológica en el tejido mamario durante el embarazo dificultan el diagnóstico clínico de un posible cáncer de mama.

sanitarios. Este es uno de los motivos del retraso diagnóstico que se produce en muchos casos y, consecuentemente, de que los cánceres se diagnostiquen en estadios más avanzados que en la población general. El cáncer de mama durante el embarazo se asocia también con mayor frecuencia de metástasis al diagnóstico y un peor pronóstico que el cáncer de mama no asociado al embarazo.

Por todo ello, si bien es verdad que cerca del 80 % de las masas descubiertas durante el embarazo serán benignas, es importante realizar un estudio pormenorizado de todas ellas y, si la sospecha es fundada, proceder al estudio histopatológico mediante biopsia.

Pruebas de imagen

Ecografía

Es la primera prueba que se recomienda en una mujer embarazada con sospecha de cáncer de mama. La ecografía debe ser tanto mamaria, para el estudio del tumor primario, como axilar, para el estudio de la posible afectación metastásica ganglionar. Se trata de una prueba barata, no ionizante, segura para el feto, que puede repetirse cuantas veces sea necesaria, y con una elevada sensibilidad y especificidad.

Mamografía

Aunque la mamografía supone un riesgo demostrado de radiación al feto, resulta una prueba segura durante la gestación, puesto que la radiación transmitida al feto es escasa cuando se utiliza un protector abdominal (0,004 Gy) y es especialmente útil para valorar la posible bilateralidad o multicentricidad tumoral. No obstante, debe tenerse en consideración que la mayor cantidad de líquido, la mayor densidad glandular y la pérdida de contraste graso disminuirán significativamente su eficacia, aumentan la tasa de falsos negativos y contribuyen, por tanto, al retraso diagnóstico.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Su uso en mujeres embarazadas es más discutible. Puede ser útil en caso de que exista una alta sospecha clínica de cáncer de mama, pero no se haya podido llegar a un diagnóstico con ecografía o mamografía. No obstante, los contrastes utilizados, especialmente el gadolinio, resultan potencialmente tóxicos para el feto, puesto que atraviesan la barrera placentaria (categoría C de la FDA [Food and Drug Administration] durante el embarazo). Por otro lado, no existen es-

tudios bien diseñados de la utilidad de la RMN durante el embarazo para el diagnóstico de cáncer de mama. En estas circunstancias parece recomendable restringir el uso de la RMN en caso de mujeres embarazadas con cáncer de mama, aunque su uso no esté formalmente contraindicado.

Estudio anatomopatológico

Cualquier lesión mamaria detectada durante el embarazo que no cumpla con todos los criterios de benignidad, clínicos o radiológicos, debe ser biopsiada para su estudio anatomopatológico. Asimismo, incluso la manifestación como carcinoma inflamatorio debe ser tenida en cuenta cuando se establece el diagnóstico de mastitis durante el embarazo o en el posparto.

Cualquier lesión mamaria detectada durante el embarazo que no cumpla con todos los criterios de benignidad, clínicos o radiológicos, debe ser biopsiada para su estudio anatomopatológico.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Actualmente el estudio citológico no se considera una prueba adecuada para el diagnóstico del cáncer de mama durante el embarazo, puesto que los cambios hiperproliferativos que se producen en el tejido mamario pueden disminuir notablemente su eficacia.

Biopsia

Es el estudio considerado como el estándar ante la sospecha de un cáncer de mama. Según las características de la lesión, esta biopsia será incisional percutánea o escisional. El uso de anestésicos locales se ha demostrado seguro durante el embarazo, tanto para la madre como para el feto, por lo que debería ser la modalidad elegida para estos procedimientos. Las características proliferativas de las mamas durante el embarazo y la lactancia hacen necesario que el anatomopatólogo sea conocedor del estado gestacional de la paciente en el momento de analizar la pieza, para disminuir así el número de falsos positivos y negativos. Si bien es verdad que en mamas lactantes se han descrito fistulas lácteas como complicación de las biopsias, esta complicación es infrecuente y, en caso de producirse, suele ser autolimitada y no suele ser necesaria la supresión de la lactancia.

Estudio de extensión

Aparte de la necesaria anamnesis dirigida a posibles signos y síntomas de enfermedad diseminada, hay que valorar si es necesario un estudio de extensión mediante pruebas de imagen antes de finalizar la gestación. Si, por las caracte-

rísticas del tumor, el riesgo de metástasis a distancia es bajo, puede retrasarse este estudio de extensión para después del parto. Por el contrario, si se considera imprescindible el estudio de posibles metástasis durante el embarazo, este estudio deberá dirigirse a las metástasis torácicas, hepáticas, cerebrales u óseas. Así, se debería realizar una radiografía de tórax, una ecografía abdominal y una RMN sin contraste (ósea y cerebral). La gammagrafía ósea puede realizarse también, pero es necesaria una adecuada e intensa hidratación para evitar la acumulación de radioisótopos en la vejiga. La PET (tomografía por emisión de positrones) no es una prueba considerada estándar para el estudio de extensión. Asimismo, el antígeno carcinoembrionario (CEA), el CA 15.3 y la fosfatasa alcalina resultan de escasa utilidad, puesto que se elevan de forma normal durante el embarazo. Por último, resulta fundamental el estudio anatomopatológico de la placenta tras el parto, debido a que también puede ser un lugar de asiento de metástasis en el cáncer de mama. No obstante, no se han descrito metástasis por cáncer de mama en los fetos.

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

El tipo histológico encontrado más frecuentemente en estas lesiones es, como en las mujeres no embarazadas, el carcinoma ductal infiltrante. El carcinoma lobulillar y otros tipos histológicos son mucho menos habituales. Parece ser más frecuente en mujeres embarazadas la presentación como carcinoma inflamatorio, aunque no existe consenso en la bibliografía sobre esta cuestión. Suelen ser tumores diagnosticados en estadios más avanzados y, por tanto, con mayor afectación ganglionar en la axila y mayor frecuencia de metástasis a distancia. La mayoría de estos tumores son de alto grado y la invasión linfovascular es frecuente. Aunque no se han visto diferencias significativas con los tipos histológicos encontrados en el cáncer de mama no asociado al embarazo, parece que habría dos fenómenos que podrían considerarse como característicos: la cancerización de los lóbulos y la presencia de nidos de carcinoma mucinoso. Con respecto a los receptores estrogénicos y progestágenos de las mujeres embarazadas con cáncer de mama, se ha encontrado mayor frecuencia de negatividad cuando se compara con las mujeres de la misma edad no embarazadas (70 % frente al 40-60 %). No parecen existir diferencias en cuanto a la expresión del oncogén HER2/neu, aunque los resultados de diferentes estudios también son contradictorios.

Existen tres teorías en la literatura especializada que intentan explicar por qué el cáncer de mama asociado al embarazo presenta mayor agresividad que en las mujeres no embarazadas. Por un lado, la *teoría vascular* atribuye esta agresividad a una mayor hipervascularización, tanto sanguínea como linfática, de las mamas durante el embarazo y el posparto. En segundo lugar, la *teoría hormonal* se basa en un mayor estímulo hormonal que se produce durante el embarazo. Por último, la *teoría inmunológica*, quizá la más probable con los datos disponibles, se centra en las alteraciones de la inmunidad propias del embarazo, donde se ha visto un descenso significativo de los linfocitos T y de inmunoglobulinas.

TRATAMIENTO

Hasta hace relativamente pocos años se consideraba que el cáncer de mama asociado al embarazo era una enfermedad incurable, cuyo abordaje debía basarse únicamente en medidas paliativas. Afortunadamente, estos conceptos han ido cambiando y en la actualidad es posible hablar de tratamientos que pueden conseguir tanto la curación de la enfermedad en la madre embarazada como la preservación de la gestación con seguridad para el feto.

La estrategia terapéutica vendrá determinada por varios factores; los más importantes son la biología del tumor, el estadio tumoral, la edad gestacional y los propios deseos de la paciente. La decisión terapéutica debería ser tomada siempre en el seno de equipos multidisciplinares para abordar un problema médico, psicológico, bioético e incluso religioso de primera magnitud. Los protocolos que se adjuntan en este capítulo pueden servir de orientación, pero no incluyen todas las posibles situaciones clínicas, que deberán, por tanto, individualizarse. Cabe decir que es fundamental iniciar el tratamiento cuanto antes, ya que posponerlo por el motivo que fuere podría condicionar negativamente el pronóstico (Tabla 32.1).

La estrategia terapéutica vendrá determinada por varios factores; los más importantes son la biología del tumor, el estadio tumoral, la edad gestacional y los propios deseos de la paciente.

TABLA 32.1
OPCIONES DE TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LOS TRIMESTRES DE GESTACIÓN

	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre
Cirugía	<ul style="list-style-type: none"> – MRM (± reconstrucción) – Mastectomía simple + BSGC 	<ul style="list-style-type: none"> – MRM (± reconstrucción) – Mastectomía simple + BSGC – Cuadrantectomía + LA o BSGC 	<ul style="list-style-type: none"> – MRM (± reconstrucción) – Mastectomía simple + BSGC – Cuadrantectomía + LA o BSGC
Quimioterapia	Contraindicada	Posible preoperatoria y postoperatoria	Posible preoperatoria y postoperatoria
Radioterapia	Contraindicada	Contraindicada	Contraindicada
Hormonoterapia	Contraindicada	Contraindicada	Contraindicada
Otras opciones	Aborto y tratamiento habitual	Adelantar parto y completar tratamiento adyuvante	Adelantar parto y completar tratamiento adyuvante
BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar; MRM: mastectomía radical modificada.			

Finalización de la gestación

La finalización del embarazo no parece mejorar, por sí misma, el pronóstico de la mujer embarazada con cáncer de mama. Algunos estudios demostraron, incluso, una peor supervivencia en las pacientes que decidieron finalizar su gestación que en aquellas que llevaron su embarazo a término, aunque las mujeres de estos estudios no fueron ajustadas por estadio tumoral. Sin embargo, la decisión de finalizar la gestación es una decisión individual o de pareja, que la paciente debe valorar tras haber sido convenientemente informada.

Cirugía

Principios generales

La cirugía se considera actualmente como el tratamiento de elección en el caso de pacientes embarazadas con cáncer de mama. Se trata de una opción segura en cualquier momento del periodo gestacional y los anestésicos actuales parecen ser también seguros para el feto.

Se considera actualmente como el tratamiento de elección en el caso de pacientes embarazadas con cáncer de mama.

No obstante, algunas cuestiones deben tenerse en consideración. Es especialmente importante extremar las precauciones para evitar la hipoxia, la hipotensión, la hipoglucemia, la fiebre, el dolor, las infecciones o la trombosis, dado que estos eventos podrían tener importantes repercusiones sobre el desarrollo fetal. La tocometría postoperatoria identificará cualquier actividad uterina que pudiera ser enmascarada por la analgesia. Es importante también la profilaxis con heparinas

de bajo peso molecular por el mayor riesgo de trombosis, tanto por la neoplasia como por la gestación.

En principio, la elección del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama durante el embarazo debería seguir los mismos principios que para mujeres no embarazadas.

Mastectomía o cirugía conservadora

Históricamente, la mastectomía fue considerada como el tratamiento quirúrgico estándar en la mujer embarazada con cáncer de mama. Sin embargo, actualmente no puede considerarse que el embarazo *per se* sea un criterio suficiente para someter a una paciente a una mastectomía. Si bien es verdad que, debido al frecuente retraso diagnóstico, la media de tamaño tumoral en estos casos es cercana a 3,5 cm (lo que hará menos probable optar por técnicas conservadoras).

De manera general, aunque la evidencia científica es limitada, todos los datos orientan a que la cirugía conservadora puede ser realizada de manera segura durante la gestación, tanto cuando se considera la recurrencia local como la supervivencia global. Sin embargo, para poder realizar una cirugía conservadora tendrán que va-

lorarse, por una parte, las características biológicas del tumor y de la paciente (características histológicas, tamaño del tumor, tamaño de la mama, etc.) y, por otra, la edad gestacional del feto, puesto que esto condicionará la posibilidad de administrar o no tratamientos adyuvantes como quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.

Así las cosas, cuando el diagnóstico de cáncer de mama se realiza durante el *primer trimestre* del embarazo las opciones de tratamiento son francamente reducidas. Tanto la quimioterapia, como la radioterapia y hormonoterapia están contraindicadas. El aborto no debe ser considerado como un procedimiento terapéutico en estos casos, pero finalizar la gestación puede ser una opción que facilite el resto del tratamiento. No obstante, en caso de que la mujer opte por querer continuar la gestación hay que valorar la mastectomía como la opción más plausible, ya que optar por una cirugía conservadora en este periodo supone tener que posponer la necesaria radioterapia a después del parto (varios meses todavía). Este retraso en la administración de la radioterapia está relacionado con una peor supervivencia y con mayor tasa de recurrencias locales.

En los cánceres de mama diagnosticados durante el *segundo y tercer trimestre* podrá optarse con mayor seguridad por una cirugía conservadora. De manera práctica, debe tenerse en cuenta que la mayoría de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama durante el embarazo recibirán quimioterapia, motivo por el cual se retrasará la aplicación de la radioterapia unos 6 meses. Por ello, una opción planteada frecuentemente será practicar una cirugía conservadora, administrar la quimioterapia indicada y posponer la radioterapia hasta después del parto.

Mastectomía y reconstrucción inmediata

Como se ha visto más arriba, aunque la cirugía conservadora es una opción que se ha de tener en cuenta en mujeres embarazadas, muchas pacientes requerirán de una mastectomía para el tratamiento óptimo de su cáncer.

En una Reunión de Consenso Europeo celebrada en 2010 se llegó a la recomendación de no realizar una reconstrucción inmediata durante el embarazo y realizar la reconstrucción protésica tras el parto. Esta recomendación se basó en la falta de evidencia científica sólida y en la escasez de estudios disponibles. Sin embargo, varios grupos de trabajo, incluyendo el Instituto Europeo de Oncología en Milán, han comunicado buenos resultados con la reconstrucción inmediata tras la mastectomía en pacientes embarazadas. La recomendación de estos grupos consiste en hacer una reconstrucción inmediata mediante la colocación de un expansor, para recambiarlo por la prótesis definitiva tras el parto, una vez se haya normalizado la anatomía de la mama contralateral. Este procedimiento tiene pocas complicaciones y no alarga el tiempo quirúrgico en exceso. Según los autores, la reconstrucción inmediata con prótesis definitiva no debería recomendarse por los previsibles cambios que se producirán en la mama contralateral durante el periodo posparto, con las dificultades consecuentes de simetrización. Por otra parte, la reconstrucción con tejido autólogo aumenta el tiempo quirúrgico en exceso, tiene una mayor pérdida sanguínea y un mayor riesgo de complicaciones, lo que puede repercutir negativamente también sobre el feto.

Biopsia selectiva del ganglio centinela

Aunque existe escasa experiencia todavía, según los datos disponibles, parece que la biopsia selectiva del ganglio centinela puede hacerse con seguridad durante el embarazo. De hecho, se ha comunicado el uso de tecnecio con éxito en diferentes ocasiones. La dosis estimada que se absorbe en el epigastrio, ombligo e hipogastrio en mujeres no embarazadas tras inyectar 92,5 MBq de tecnecio Tc^{99m} coloidal es muy baja. Se ha estimado que la dosis en el abdomen es de 0,00045 Gy. Estas dosis no serían, por tanto, tóxicas para el feto. La dosis eliminada por la orina también es muy baja, lo que indica que la radiación a nivel sistémico es escasa, sin repercusión sobre el feto. Como norma, se prefiere la administración del trazador en el mismo día (*one-day protocol*) para disminuir el tiempo de radiación. De todas formas, son necesarios más estudios clínicos para evaluar la sensibilidad y especificidad de la técnica en el embarazo, la eficacia de la placenta para desviar el radiofármaco de la circulación fetal y observar la presencia o no de malformaciones a largo plazo.

Por el contrario, los colorantes azules (azul isosulfán, azul patente, azul de metileno) están asociados con reacciones alérgicas y anafilácticas graves en la madre, lo que podría tener importantes repercusiones en el feto. Además, algunos de ellos tienen también importantes efectos teratogénicos. Por ello, debería evitarse la detección del ganglio centinela con colorantes durante el embarazo.

Con respecto a los nuevos trazadores magnéticos como Sentimag[®] (Sienna⁺[®]), no existen hasta la fecha estudios que evalúen su eficacia en mujeres gestantes o madres lactando, por lo que parece prudente reservar su utilización en estos casos.

Radioterapia

La radioterapia, obligatoria tras cualquier cirugía conservadora y en otras circunstancias concretas, está formalmente contraindicada durante el embarazo por sus posibles efectos nocivos sobre el feto, tales como retrasos de crecimiento, anomalías neurológicas, mutaciones cromosómicas, etc. Aunque con la metodología adecuada se han demostrado tasas muy bajas de radiación del contenido uterino, estas son lo suficientemente significativas para que se recomiende diferir al posparto la eventual radioterapia. Otra opción en estos casos, siempre que la maduración fetal lo permita, consiste en adelantar la fecha del parto para poder administrar la radioterapia de forma precoz.

Quimioterapia

Desde un punto de vista práctico para el cirujano, debe considerarse que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama y embarazo serán candidatas a tratamientos sistémicos. Aunque existen evidentes dificultades para el cálculo

de las dosis (mayor volumen plasmático, mayor función hepatorenal, menor concentración de albúmina, menor motilidad gástrica y la actuación del líquido amniótico como un tercer espacio), en general, la mujer embarazada recibirá las mismas dosis que la mujer no gestante, pero ajustando las dosis al cambiante peso materno.

La quimioterapia debe evitarse durante el *primer trimestre* de la gestación debido al riesgo elevado de abortos, recién nacidos muertos, malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas. En caso de que la administración de quimioterapia durante el primer trimestre fuera imprescindible (por ejemplo, con enfermedad diseminada) puede recomendarse a la paciente la interrupción del embarazo para poder iniciar el tratamiento precozmente.

En el *segundo y tercer trimestre* de gestación, la mayoría de datos disponibles informan de una baja incidencia de malformaciones y complicaciones. Además, posponer la quimioterapia varios meses, hasta después del parto, se asocia con una reducción significativa de la supervivencia, por lo que no parece una opción razonable. No obstante, hay que considerar que, aunque el riesgo de malformaciones sea bajo, la administración de quimioterapia durante estos trimestres de gestación se asocia, en el 50 % de los casos, con un retraso del crecimiento intrauterino, con prematuridad y con bajo peso al nacer. Por ello, si resulta necesario administrar quimioterapia durante el embarazo, es conveniente realizar una ecografía ginecológica complementaria para confirmar el correcto desarrollo del feto. Para evitar posibles complicaciones, algunos autores proponen –como en el caso de la radioterapia– acelerar la maduración fetal y adelantar el parto para iniciar cuanto antes el tratamiento sistémico.

El régimen quimioterápico utilizado con mayor frecuencia es el FAC (fluoracilo, adriamicina, ciclofosfamida). Debe evitarse el uso de metotrexato durante toda la gestación por su potencial efecto teratogénico y abortivo. De igual modo, debe evitarse también la quimioterapia durante las 3-4 semanas previas al parto para evitar la mielosupresión neonatal y las potenciales complicaciones de sepsis y muerte, así como la trombopenia o neutropenia materna. La lactancia materna está contraindicada mientras dure el tratamiento con quimioterapia, ya que algunos fármacos, como ciclofosfamida o doxorubicina, se excretan por la leche. Asimismo, debe evitarse, en la medida de lo posible, la utilización de trastuzumab por su asociación con complicaciones importantes del desarrollo (anhidramnios, distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, fallo multiorgánico, entre otros).

Hormonoterapia

La administración de hormonoterapia no se contempla durante el embarazo y deberá, por tanto, diferirse hasta después del parto. El tamoxifeno en la mujer gestante puede ocasionar sangrado ginecológico, aborto espontáneo, malformaciones, problemas en el parto y muerte fetal. Además, en mujeres premenopáusicas no se indican los inhibidores de la aromataasa.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo se ha considerado habitualmente como infausto. No obstante, datos recientes señalan que este pronóstico no sería muy diferente del que tienen pacientes en el mismo estadio evolutivo y de la misma edad pero no embarazadas. De este modo, el pronóstico estaría determinado, fundamentalmente, por el estado evolutivo de la enfermedad en el momento del diagnóstico y no por el embarazo en sí mismo. Sin embargo, existen ciertos resultados contradictorios y que conviene comentar. Así, algunos autores encontraron que el pronóstico de estas pacientes cuando se compara con mujeres no embarazadas, ajustado por estadio y por edad, era peor en caso de embarazos, con una menor supervivencia. Otros autores, por el contrario, no encontraron diferencias significativas. Quizá, la explicación a esta controversia haya que buscarla en la definición del cáncer de mama asociado al embarazo y, por tanto, en la inclusión de pacientes en los estudios. De hecho, la mayoría de ellos incluyeron los cánceres diagnosticados durante el año siguiente al parto, mientras otros hacen referencia al periodo exclusivamente gestacional. Intentando extraer conclusiones de estos análisis, parece ser que el pronóstico del cáncer de mama asociado al embarazo, cuando se considera el año siguiente al parto, resulta peor que en las pacientes no gestantes. Sin embargo, queda por determinar el pronóstico de estas pacientes cuando se analizan de manera separada las diferentes etapas de la gestación.

Con respecto a un segundo embarazo de una superviviente de un cáncer de mama asociado al embarazo, la mayoría de trabajos coincide en que no empeoraría el pronóstico o, incluso, podría llegar a mejorarlo. No obstante, en estos estudios puede haberse producido un sesgo conocido como “efecto de salud de la madre”, según el cual serían las pacientes de mejor pronóstico las que finalmente deciden quedarse embarazadas nuevamente. En cualquier caso, se recomienda esperar al menos 2 años desde el tratamiento oncológico para un nuevo embarazo, puesto que es en este periodo cuando se producirán la mayor parte de las recurrencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Amant F, Loibl S, Neven P, van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379:570-9.
- Azim HA, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:834-42.
- Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton 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;138:549-59.
- Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. *Int J Womens Health*. 2014;6:935-43.
- Kalogerakos K, Sofoudis C, Tzonis P, Koutsouradis P, Katsoulis G. Breast cancer and pregnancy; overview of international bibliography. *J BUON*. 2013;18:308-13.

- Keinan-Boker L, Lerner-Geva L, Kaufman B, Meirow D. Pregnancy-associated breast cancer. *IMAG*. 2008;10:722-7.
- Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, Azim HA Jr, Sarno MA, Galimberti V, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast*. 2013;22:657-60.
- Martínez-Ramos D, Ferraris C, Greco M, Grosso I, Rudy Conti A. Carcinoma de mama durante el embarazo. *Cir Esp*. 2007;82:305-7.
- Monteiro DL, Trajano AJ, Menezes DC, Silveira NL, Magalhães AC, Miranda FR, et al. Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59:174-80.
- Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramírez MM, Milbourne A, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16:3414.
- Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, Azim HA Jr, Amant F. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg*. 2014;11:279-284.

Cáncer de mama en el varón

I. Larrañaga Blanc, E. García Olivares, J. Rivero Déniz, E. Veloso Veloso

Introducción

Epidemiología

Anatomía, fisiología y desarrollo de la mama masculina

Factores de riesgo

Presentación clínica

Diagnóstico y estadificación

Diagnóstico diferencial

Anatomía patológica

Tratamiento del cáncer de mama masculino

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento adyuvante

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Pronóstico

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en el varón constituye una enfermedad poco frecuente y con mal pronóstico, fundamentalmente debido al estadio avanzado en que suele ser diagnosticado, la mayor parte de las veces porque ni los pacientes ni los médicos piensan en la posibilidad de su existencia.

La referencia más antigua se encuentra en el papiro de Edwin Smith (1600 a. C.). La primera descripción en el mundo occidental se atribuye a John Aderne (1307-1390), cirujano durante la Guerra de los Cien Años, que describió el cáncer de mama en un sacerdote.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer mamario masculino representa entre el 0,5 y el 1 % de todos los cánceres de mama diagnosticados anualmente en los países anglosajones y del 0,38 al 0,90 % de todos los cánceres masculinos. En los últimos 25 años parece haber habido un incremento de 0,86 a 1,06 por cada 100.000 habitantes. La proporción hombre/mujer es de 1/120 aproximadamente y parece afectar con más frecuencia a varones judíos y de raza negra.

Representa entre el 0,5 y el 1 % de todos los cánceres de mama.

Se presenta en sujetos de edad avanzada, aunque puede afectar a hombres de todas las edades, siendo la edad promedio en el momento del diagnóstico unos 10 años por encima de la edad de presentación del cáncer femenino, es decir, entre los 59 y 69 años.

ANATOMÍA, FISIOLOGÍA Y DESARROLLO DE LA MAMA MASCULINA

El tejido mamario, idéntico en varones y hembras hasta la pubertad, está representado por una matriz (fragmentos de tejido glandular y galactóforo en estado germinal) rodeada por tejido adiposo y conectivo.

Durante la pubertad la mama del varón permanece rudimentaria, mientras que en la mujer inicia un rápido desarrollo, diferenciándose bajo la influencia hormonal. Fundamentalmente los estrógenos, pero también los progestágenos, prolactina, corticoides y hormona del crecimiento estimulan la proliferación del tejido glandular, mientras que los andrógenos contrarrestan este efecto.

La mayoría de los varones, durante el período puberal, presenta un aumento más marcado de testosterona que de estrógenos. Entre los 12 y 16 años, el área retroareolar de jóvenes sanos es idéntica al de las mujeres durante la telarquía. En la pubertad tardía se produce la involución y atrofia de ductos y estroma; como resultado de este proceso, la mama de un hombre adulto está constituida por tejido adiposo, conductos atróficos subareolares y tejido fibroso. Los ligamentos de Cooper, presentes en la mama femenina, están ausentes en el hombre.

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de mama en el varón comparte los mismos factores de riesgo que el cáncer de mama en la mujer posmenopáusica (Tabla 33.1).

- *Historia familiar y genética*: aproximadamente entre un 15 a un 20 % tiene historia familiar. Los *BRCA1* y *BRCA2*, sobre todo este último, predisponen al cáncer de mama. Algunas enfermedades genéticas se han asociado al cáncer de mama, como el síndrome de Cowden, Li-Fraumeni o síndrome de Lynch.
- *Alteraciones en la proporción estrógenos/andrógenos*: el exceso de secreción estrogénica resultado de las terapias hormonales, disfunciones hepáticas, obesidad, consumo de marihuana, enfermedades tiroideas o síndrome de Klinefelter se consideran factores de riesgo para el cáncer de mama en el varón. Del mismo modo, las alteraciones en los testículos como orquitis o criptorquidia podrían asociarse a mayor riesgo de padecer cáncer de mama por la menor producción de andrógenos.

Entre un 15 a un 20 % de los pacientes varones con cáncer de mama tiene historia familiar.

TABLA 33.1
FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

<i>Edad</i>	
<i>Factores genéticos</i>	Bien establecidos: <ul style="list-style-type: none"> – Historia familiar – <i>BRCA2</i> >> <i>BRCA1</i>
	Posibles: <ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de Cowden – Síndrome de Li-Fraumeni – Síndrome de Lynch – Mutaciones en <i>PALB2</i>
<i>Condiciones asociadas a la proporción de estrógenos/andrógenos alteradas</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de Klinefelter – Uso externo de estrógenos o testosterona – Disfunción hepática – Obesidad – Orquitis/epididimitis/criptorquidia
<i>Estilo de vida sedentario</i>	
<i>Exposiciones</i>	1. Bien establecidas: <ul style="list-style-type: none"> – Radiación
	2. Posibles: <ul style="list-style-type: none"> – Campos electromagnéticos – Calor – Compuestos orgánicos volátiles o químicos

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer de mama en el varón habitualmente se diagnostica en estadios avanzados. Por lo general se presenta en forma de tumoración subareolar no dolorosa con invasión del complejo areola-pezones hasta en el 50 % de los casos (Figura 33.1).

Puede ir asociado con cambios en la piel, retracción cutánea y ulceración. El crecimiento de estos tumores es rápido y la telorrea sanguinolenta es frecuente (14 %). Las adenopatías axilares están presentes en el momento del diagnóstico en el 45-50 %.

Habitualmente se diagnostica en estadios avanzados y, por lo general, se presenta en forma de tumoración subareolar no dolorosa.

Como en el cáncer de mama femenino, la aparición de síntomas generales como anemia, astenia, anorexia, etc. se produce generalmente en pacientes con metástasis a distancia y enfermedad generalizada. La mama izquierda se afecta más frecuentemente y entre el 1 y el 4 % puede ser bilateral.



Figura 33.1. Tumoración retroareolar derecha con retracción cutánea y deformación del complejo areola-pezones.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Debido a que el cáncer de mama en el varón tiene una baja incidencia, el retraso diagnóstico en estos pacientes es frecuente, y hasta un tercio de los casos presenta metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

El proceso diagnóstico ante una masa en la mama del varón es similar al de la mujer e incluye (Figura 33.2):

- *Mamografía:* el nódulo retroareolar sin microcalcificaciones es la forma de presentación más común.
- *Ecografía:* aporta signos de sospecha, como la presencia de un nódulo de bordes irregulares, mal definidos o de estructura heterogénea.
- *BAG de la lesión y PAAF de las adenopatías sospechosas:* se debe realizar, siempre que sea posible, para el estudio citológico, anatomopatológico y de receptores hormonales y HER2.

- *Resonancia magnética*: su papel rutinario en el diagnóstico del cáncer de mama en el varón no queda claro.

El sistema de estadificación se basa, al igual que en la mujer, en el TNM.

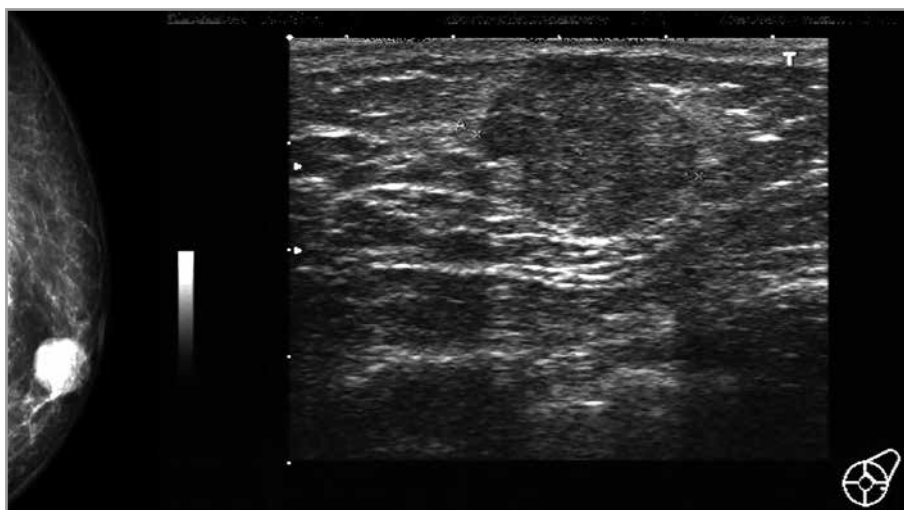


Figura 33.2. Estudios de imagen (mamografía y ecografía) de un cáncer de mama de varón.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del cáncer de mama en el varón incluye los siguientes procesos:

- Ginecomastia y pseudoginecomastia: suele ser bilateral y no se asocia con cambios en la piel, fijación a tejidos profundos o adenopatías.
- Infecciones: incluyen abscesos mamarios o de la piel. Típicamente son dolorosos y se asocian a síntomas inflamatorios.
- Lipomas: suelen ser asintomáticos. Son las tumoraciones más frecuentes.
- Hiperplasia pseudoangiomatosa estromal: es una proliferación estromal benigna. Se presenta como una tumoración dura, bien definida, no calcificada.
- Tumores de las células de la granulosa: se presentan de forma muy parecida al carcinoma de mama.
- Tumor desmoide: son tumores localmente agresivos.
- Enfermedad metastásica: es poco frecuente, pero pueden aparecer metástasis de otros tumores en la mama.
- Otros: schwannoma, miofibroblastoma, hemangiomas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aproximadamente el 90 % de los cánceres en el varón son carcinomas ductales infiltrantes. El porcentaje de carcinoma lobulillar es menor que en la mujer

El 90 % de los cánceres en el varón son carcinomas ductales infiltrantes.

(1,5 % frente a 15 %); por consiguiente, el lobulillar *in situ* es casi inexistente, mientras que el carcinoma ductal *in situ* aparece hasta en el 16 %. La enfermedad de Paget y el carcinoma inflamatorio son también muy raros en el hombre.

El subtipo más frecuente es el hormono-receptor positivo. Los pacientes jóvenes se asocian a tumores HER2 positivos y la raza negra a tumores triple negativos.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA MASCULINO

Tratamiento quirúrgico

El éxito del tratamiento depende fundamentalmente de un diagnóstico temprano y de un tratamiento precoz.

Técnicas sobre la mama

En estadios tempranos, la mastectomía simple es el tratamiento de elección debido al poco volumen mamario del varón, aunque se contempla la tumorectomía asociada a radioterapia posterior. La mastectomía subcutánea de tipo ahorradora de piel y pezón (*skin and nipple sparing mastectomy*) no se ha explorado todavía en el varón. Debido al interés creciente en el resultado estético final, hay autores que cuestionan la aplicación de métodos de reconstrucción/remodelación mamaria en el varón.

La mastectomía simple es el tratamiento de elección.

Los pacientes con enfermedad localmente avanzada o cáncer de mama inflamatorio son tratados, igual que en el caso de la mujer, con quimioterapia neoadyuvante y mastectomía posteriormente.

No queda claro el papel de la mastectomía profiláctica contralateral en los pacientes con factores de riesgo, ya que su incidencia es muy baja.

Técnicas sobre la axila

Está aceptada por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) la realización de biopsia del ganglio centinela si la axila es clínica y radiológicamente negativa. Aquellos pacientes con ganglio centinela negativo no necesitan más tratamiento quirúrgico sobre la axila. El tratamiento de los pacientes con ganglio centinela positivo es controvertido, siguiendo los mismos patrones que en la mujer.

Está aceptada la realización de biopsia del ganglio centinela si la axila es clínica y radiológicamente negativa.

En los casos con adenopatías clínica o ecográficamente positivas y con confirmación histológica, se realizará linfadenectomía axilar.

Tratamiento adyuvante

Las opciones de tratamiento adyuvante incluyen radioterapia, terapia hormonal, biológica y quimioterapia:

- *Radioterapia*: se incluyen pacientes con:
 - Cirugía conservadora de mama.
 - Mastectomía por enfermedad localmente avanzada o con márgenes afectados.
 - Enfermedad localmente avanzada.
 - Afectación de más de 4 ganglios axilares.
- *Terapia sistémica*: sigue los mismos principios que en la mujer, ya que no hay estudios específicos en varones. Se deberá ofrecer quimioterapia adyuvante a los hombres con cáncer de mama con riesgo de recurrencia de intermedio a alto, especialmente aquellos con ganglios positivos y receptores hormonales negativos.
- *Terapia hormonal*: aproximadamente el 85 % de los tumores en el varón son positivos para receptores estrogénicos y el 70 % para progesterona. Se recomienda el uso de terapia hormonal en pacientes con tumores hormonosensibles a pesar de los efectos secundarios que pueden causar, tales como calores repentinos e impotencia.
- *Terapia con anticuerpos monoclonales*: igual que en la mujer, en pacientes con expresión de HER2 se recomienda realizar terapia con anticuerpos monoclonales anti-HER2 (trastuzumab).

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Un 5-10 % de pacientes varones con cáncer de mama presenta metástasis en el momento del diagnóstico y hasta un 30 % desarrollará una enfermedad metastásica.

La orquiectomía como tratamiento para el cáncer avanzado, abogada por Farrow en 1942, y la supresión hormonal mediante adrenalectomía e hipofisectomía, se estableció como tratamiento estándar en buena parte del siglo xx. Sin embargo, actualmente, el tratamiento de la enfermedad en estadio IV no varía del aplicado en el cáncer de mama femenino.

PRONÓSTICO

El cáncer de mama en el varón se ha asociado clásicamente a un peor pronóstico que en la mujer, probablemente debido a su diagnóstico en fases tardías. Sin embargo, estudios recientes que comparan edad al diagnóstico, estadio y grado histológico no muestran diferencias en cuanto a la supervivencia entre ambos. Como ocurre en las mujeres, los hombres de raza negra tienen peor pronóstico.

El seguimiento de estos pacientes es similar al del cáncer de mama femenino, mediante exploración física y mamografías anuales. Sin embargo, el papel de

Es recomendable realizar un estudio genético para determinar anomalías en los genes BRCA.

esta última es incierto, ya que el riesgo de cáncer en la mama contralateral es bajo y escaso el número de varones tratados con técnicas conservadoras.

Es recomendable realizar un estudio genético para determinar anomalías en los genes *BRCA*, ya que estos pacientes tienen más riesgo de tener segundas neoplasias, sobre todo tumores gastrointestinales, pancreáticos, cutáneos y de próstata, por lo que se debe de realizar un *screening* adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2004;83:77-86.
- Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population-based study. *Cancer.* 2013;119:1611-7.
- Culell P, Solernou L, Tarazona J, Roma J, Martí E, Miguel A, et al. Male breast cancer: a multicentric study. *Breast J* 2007;13:213-5.
- Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl J, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137:465-70.
- Evans GF, Anthony T, Turnage RH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg.* 2001;181:96-100.
- Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, Intra M, de Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist.* 2007;12:512-5.
- Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* 2002;137:678-87.
- Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer.* 2004;101:51-7.
- Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, García SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer.* 2005;104:2359-64.
- Golshan M, Rusby J, Domínguez F, Smith BL. Breast conservation for male breast carcinoma. *Breast.* 2007;16:653-6.
- Hemminki K, Scelo G, Boffetta P, Møller H, Tracey E, Andersen A, et al. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:1288-92.
- Lattin GE Jr, Jesinger RA, Mattu R, Glassman LM. From the radiologic pathology archives: diseases of male breast: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2013;33:461-89.
- O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. *Cancer.* 2002;94:2836-43.
- Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment and survivorship. *Ann Oncol.* 2013;24:1434-43.
- Sierra García A. Consideraciones sobre el cáncer de mama masculino. A propósito de 20 casos estudiados. *Rev Senología Patol Mam.* 1991;4:248-52.
- Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1811-4.
- White J, Kearins O, Dodwell D, Horgan K, Hanby AM, Speirs V. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res.* 2011;13:219-26.

Tumores malignos infrecuentes de la mama

J. M. del Val Gil, A. Corominas-Cishek, L. Comín Novella

Introducción

Tumores epiteliales malignos infiltrantes de la mama

Carcinoma tubular

Carcinoma mucinoso o coloide

Carcinoma medular

Carcinoma cribiforme invasivo

Carcinoma papilar invasivo

Carcinoma micropapilar invasivo

Carcinoma metaplásico

Carcinoma adenoide quístico

Carcinoma de células acinares

Carcinoma de células escamosas

Carcinomas infiltrantes misceláneos

Tumores mesenquimales malignos infiltrantes

Angiosarcoma de mama

Liposarcoma de mama

Rabdiosarcoma de mama

Leiomiomas de mama

Osteosarcoma de mama

Tumores linfoproliferativos de la mama: linfoma maligno

Tumores metastásicos en la mama

Tumores mixtos de la mama

Tumor phyllodes

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de mama desde un punto de vista global se pueden clasificar en cinco grandes grupos:

1. Carcinomas (tumores epiteliales malignos).
2. Mesenquimales.
3. Linfoproliferativos.
4. Mixtos.
5. Metastásicos.

Dentro de los carcinomas, los ductales y lobulillares infiltrantes típicos son los más frecuentes y han sido tratados en esta guía. Teniendo en cuenta esta observación, se estudiarán aquellos tumores malignos de mama infrecuentes en cuanto a su presentación, pero que conviene conocer fundamentalmente de cara al pronóstico. Estos tumores serán los siguientes:

1. Tumores epiteliales malignos infiltrantes de mama poco frecuentes: carcinoma tubular, mucinoso o coloide, medular, cribiforme invasivo, papilar invasivo, micropapilar invasivo, metaplásico, adenoide quístico, de células acinares, de células escamosas e infiltrantes miscelaneos.
2. Tumores mesenquimales de la mama: angiosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma y osteosarcoma.
3. Tumores linfoproliferativos: linfoma maligno.
4. Tumores mixtos: *phylloides*.
5. Tumores metastásicos.

TUMORES EPITELIALES MALIGNOS INFILTRANTES DE LA MAMA

Carcinoma tubular

Se trata de un tumor infiltrante de mama poco frecuente. Supone alrededor del 2 % de todas las neoplasias malignas de la mama. Posee un potencial metaplásico limitado y la edad media de presentación es por debajo de los 60 años.

Clínicamente se presenta más frecuentemente como tumoración no palpable y que se diagnostica mediante mamografía como lesión nodular, irregular y raramente asociado a microcalcificaciones.

Desde el punto de vista histológico, suelen ser lesiones de menos de 1 cm de diámetro mayor, duras y espiculadas. Microscópicamente son proliferaciones glandulares bien diferenciadas o bien conductos formados por una capa simple de células epiteliales. La gran mayoría lleva asociado un carcinoma intraductal, y el diagnóstico diferencial hay que hacerlo fundamentalmente con una lesión benigna como es la adenosis tubular.

Los receptores hormonales de estrógenos y progesterona suelen ser positivos y el HER2 negativo. No hay acumulación de la proteína p53.

No suele haber afectación axilar y el pronóstico es excelente.

Carcinoma mucinoso o coloide

La frecuencia de presentación de este tipo de tumor está entre el 1 y el 4 % del total de neoplasias malignas de la mama, y, de ellos, menos de la mitad son mucinosos puros. La edad media de presentación suele ser en mujeres posmenopáusicas de más de 60 años.

Clínicamente suelen presentarse como nódulos y mamográficamente como masas mal definidas; raras veces con microcalcificaciones y otras veces tienen imágenes de benignidad, lobuladas y circunscritas. Ecográficamente son nódulos hipoecógenos.

Macroscópicamente son nódulos de hasta 3 cm de diámetro mayor, blandos gelatinosos, de superficie brillante al corte. Microscópicamente se caracterizan por pequeñas islas de células epiteliales uniformes y redondeadas, así como por la producción de mucina extracelular, y suelen acompañarse de focos de carcinoma intraductal. Los receptores de estrógenos y progesterona suelen ser positivos, el HERB2 negativo y no presenta acumulación de proteína p53.

La afectación axilar no es frecuente y rara vez metastatizan y, si lo hacen, suele ser en forma de embolias cerebrales de mucina o como pseudomixoma peritoneal.

En cualquier caso, su pronóstico es bueno.

Carcinoma medular

Suponen entre el 5-7 % de todos los tumores infiltrantes de mama y se presentan entre los 55 y 65 años con más frecuencia.

Desde el punto de vista clínico suelen ser masas palpables a veces con adenopatía axilar. Mamográficamente se presentan como nódulos bien definidos, de consistencia uniforme, sin calcificaciones y bordes escasamente delimitados, y en ecografía aparecen como nódulos bien delimitados, lobulillados e hipoecóicos.

Macroscópicamente se muestran como lesiones bien delimitadas, de coloración parda grisácea. Microscópicamente existen tres criterios morfológicos básicos para el diagnóstico: disposición y pleomorfismo nuclear, escaso estroma y margen tumoral expansivo no infiltrante. Suelen llevar asociados focos de carcinoma intraductal. Los receptores de estrógeno y progesterona suelen ser negativos y el HER2 escasamente positivo, con acumulación de p53.

El pronóstico suele ser favorable a pesar de su apariencia histológica agresiva.

Carcinoma cribiforme invasivo

Suponen entre el 5 y 6 % de todos los tumores infiltrantes de mama y habitualmente se presentan en pacientes de menos de 60 años.

Clínicamente aparecen como nódulos sin alteraciones mamográficas propias o con especulaciones con calcificaciones asociadas o sin ellas.

Macroscópicamente no tienen características propias. Microscópicamente presentan células que invaden el estroma de forma perforante o cribiforme; generalmente se mezclan con otros tipos histológicos y hay ausencia de células mioepiteliales.

Tienen un relativo buen pronóstico, con una supervivencia media a 10 años del 91 %.

Carcinoma papilar invasivo

Se trata de uno de los tumores infiltrantes menos frecuentes, ya que constituye solo entre el 1 y 2 % de todos ellos. Suelen aparecer en pacientes posmenopáusicas y más en pacientes de color, con frecuencia asociados a adenopatía axilar homolateral.

Clínicamente no tienen ningún dato específico; el nódulo es su síntoma más frecuente. Mamográficamente se presentan como múltiples nódulos lobulillados, hipoeocógenos en la ecografía.

Macroscópicamente sus características pueden ser variables, pero suelen estar bien delimitados, como un carcinoma ductal infiltrante específico. Microscópicamente suelen estar bien delimitados, evidenciando papilas finas con centro fibrovascular, con focos de carcinoma intraductal en más del 75 % de los casos. Los receptores hormonales suelen ser positivos.

En cuanto al pronóstico, es bueno si no hay afectación axilar.

Respecto al tratamiento quirúrgico, debemos reseñar que la tasa de recaídas locales va a ser elevada, por lo que hay autores que recomiendan realizar mastectomía.

Carcinoma micropapilar invasivo

La frecuencia de presentación es baja, sobre el 1 % de todos los infiltrantes; suele aparecer entre los 54 y 62 años de edad.

Clínicamente aparecen como nódulos y otras veces son hallazgos mamográficos no específicos, aunque alguna vez se asocian a microcalcificaciones de características sospechosas.

Desde el punto de vista macroscópico, suelen ser de unos 15 mm de diámetro mayor, sin ningún dato específico. Microscópicamente son acúmulos de células en forma de papilas o tubuloalveolares, en suspensión bien en un espacio abierto o en un fluido mucinoso o acuoso. Suele haber focos de carcinoma intraductal. Los receptores de estrógenos suelen ser positivos, los de progesterona poco positivos y el HERB2 positivo en un 36 %; el p53 en un 12 %.

El pronóstico depende de si hay o no afectación axilar.

Carcinoma metaplásico

Constituyen un grupo heterogéneo, que representan alrededor del 0,3 % de los carcinomas invasivos, y se presentan como lesiones palpables con crecimiento rápido. Mamográficamente no tienen especificidad alguna.

Anatomía patológica: macroscópicamente pueden estar bien definidos o con borde irregular, de tamaño considerable (sobre 4 cm). Microscópicamente se caracterizan por elementos epiteliales “mesenquimales” malignos. Hay dos subtipos principales utilizados para su clasificación: “sarcomatoide” monofásico y carcinoma “sarcomatoide” bifásico.

Tienen afectación axilar entre el 6 y 31 % y su pronóstico es similar al del carcinoma de mama infiltrante general.

Carcinoma adenoide quístico

Estos tumores se suelen presentar como masas en situación subareolar y periareolar de tamaño variable, que llegan a alcanzar los 10 cm de diámetro. Clínicamente se presentan lesiones bien definidas, no dolorosas.

Macroscópicamente son lesiones bien delimitadas, firmes y pálidas al corte. Microscópicamente se asemejan a los tumores adenoides quísticos de las glándulas salivares y pulmón. Las células tumorales suelen ser negativas para ER, PR y HER2.

Tienen muy buen pronóstico y rara vez metastatizan.

En cuanto al tratamiento, existe cierta discusión sobre si realizar cirugía conservadora o mastectomía, ya que el índice de recaídas con la cirugía conservadora es importante. Respecto a la axila, dado el bajo porcentaje de afectación axilar y su escaso valor pronóstico, ni la biopsia del ganglio centinela ni la disección axilar están recomendadas, salvo que haya adenopatías palpables.

Carcinoma de células acinares

Se han descrito menos de una veintena de casos en la bibliografía. Clínicamente se trata de mujeres de entre 30 y 80 años de edad que suelen presentar un nódulo palpable de diámetro variable de hasta 5 cm.

Microscópicamente se asemejan a los tumores de las glándulas paratiroideas, con células de diferenciación acinar serosa. El tumor suele combinar zonas sólidas, microquísticas y microglandulares, constituidas por células de citoplasma abundante y granular. Presentan positividad para antiamilasa, EMA y S100.

Se han descrito metástasis a distancia.

Carcinoma de células escamosas

Los carcinomas escamosos puros de la mama son excepcionalmente raros. Deben ser diferenciados de los carcinomas ductales con metaplasia escamosa focal, que suele ocurrir en el 4 % aproximadamente de los carcinomas mamarios y de carcinomas metastásicos. El carcinoma escamoso es una variante del carcinoma metaplásico. Se han descrito muy pocos tumores de este tipo, por lo que no se puede valorar adecuadamente su pronóstico.

Carcinomas infiltrantes misceláneos

El grupo de tumores descritos a continuación son muy poco frecuentes, ya que componen en conjunto menos del 2 % de los tumores infiltrantes de mama. Las manifestaciones clínicas y las imágenes mamográficas no presentan características específicas en ellos.

En este grupo se pueden distinguir los tipos de carcinomas que se describen a continuación.

Carcinoma secretor

Fue descrito en primer lugar en niños, pero puede afectar a adultos de todas las edades.

Macroscópicamente son bien circunscritos y de diámetro menor de 3 cm. Microscópicamente muestra bordes bien definidos con fibrosis periférica en la mayoría de los casos. Es un tumor de bajo grado con arquitectura tubular y microquística. La mayoría de los carcinomas secretores son triple negativos (ER, EP y HER2). En niños el pronóstico es bueno, pero en adultos los estudios hasta la fecha demuestran que es menos favorable.

Carcinoma apocrino

Se definen como carcinomas que muestran características citológicas e inmunohistoquímicas de células apocrinas en más del 90 % de las células tumorales. Suponen menos de 1 % de carcinomas mamarios en todas las series publicadas. Las células neoplásicas son similares a las células apocrinas benignas, sin embargo suelen ser pleomórficas de núcleos grandes y nucleolos prominentes. La mayoría son negativos para ER, PR y bcl-2.

Carcinoma rico en lípidos y rico en glucógeno (células claras)

Solo han sido descritos casos aislados de estas variantes.

Los ricos en glucógeno están compuestos por células poligonales con bordes bien definidos, de citoplasma claro y núcleo hiperromático. Típicamente se encuentra en relación con carcinoma intraductal de tipo células claras. Es importante distinguirlo del carcinoma renal de células claras metastásico. Suelen ser positivos para CK7 y ER; negativo para CD10, S100 y vimentina.

El *carcinoma rico en lípidos* presenta citoplasma claro y vacuolado. El contenido lipídico puede ser demostrado en secciones de corte en congelación y las tinciones de glucógeno y mucina son negativas.

Carcinoma neuroendocrino

Los tumores primarios neuroendocrinos de la mama se definen por la expresión de los marcadores neuroendocrinos en más del 50 % de las células tumorales. Incluyen los carcinomas neuroendocrinos sólidos, carcinomas de células pequeñas (*oat cell*) y carcinomas neuroendocrinos de células grandes. La presencia de componente *in situ* (CID) puede ayudar a diferenciar entre primario y metastásico.

Parecen tener peor pronóstico que los carcinomas convencionales de mama.

El tratamiento y seguimiento de todos estos tipos de tumores malignos infiltrantes de mama en general debe basarse en los principios quirúrgicos de los tumores infiltrantes más frecuentes de la mama y por todos conocidos. Sin embargo, hay casos concretos, como el papilar invasivo y el adenoide quístico que, como se ha visto, tienen algunas particularidades.

TUMORES MESENQUIMALES MALIGNOS INFILTRANTES

Angiosarcoma de mama

Se trata de una neoplasia maligna de la mama, poco frecuente (menos del 0,05 % de los tumores primarios de la mama), pero a la vez es uno de los más frecuentes entre los sarcomas en esta localización.

La forma clínica más frecuente es la que aparece en la dermis tras radioterapia mamaria o en la extremidad superior con linfedema tras una mastectomía radical.

Cuando se presenta sin radioterapia o cirugía previa, suele ser una masa indolora en el interior del parénquima mamario, aunque se han visto casos de crecimiento difuso mamario sin masa palpable.

Se han propuesto sistemas de clasificación según el grado histológico, pero no se ha confirmado su valor pronóstico.

Se trata de una neoplasia muy agresiva, que depende sobre todo del grado de diferenciación, de forma que cuanto menor sea el grado de diferenciación mayor será la agresividad tumoral.

La mamografía es poco reveladora en estos casos.

Si en el estudio de extensión no se detectan metástasis, el tratamiento debe ser quirúrgico y alcanzar márgenes cutáneos negativos.

La afectación ganglionar axilar es muy poco frecuente, debido a que este tumor metastatiza por vía hematógena, haciéndolo generalmente en pulmones y esqueleto, y menos frecuentemente en vísceras abdominales, cerebro y mama contralateral.

Existe riesgo elevado de recidiva local tras la resección; el tiempo medio de recidiva es a los 8 meses y la supervivencia media de 2 años.

Liposarcoma de mama

Estos tumores se originan en el tejido adiposo de la mama y como los del resto del organismo pueden ser bien diferenciados, mixoides, pleomórficos, de células redondas o indiferenciado.

Pueden crecer *de novo* o en algunos casos se han descrito dentro de los tumores *phylloides*. Son particularmente agresivos cuando se manifiestan en mujeres embarazadas. Tienen tamaño variable (se ha descrito alguno que alcanzaba hasta 19 cm) y suelen ser unilaterales. Microscópicamente mantiene las características de los liposarcomas de otras localizaciones; los de bajo grado son los más frecuentes en la mama. La mastectomía no es necesaria si se puede realizar una tumorectomía con márgenes libres.

El pronóstico es favorable en los liposarcomas de bajo grado y se han recogido casos de metástasis en los más agresivos.

Rabdomiosarcoma de mama

Se trata de otro de los tumores raros de la mama que se compone de estriaciones transversales e imita a las del músculo esquelético no neoplásico, por lo que puede ser confundido con una lesión benigna.

Los factores pronósticos más importantes son el tamaño tumoral, márgenes de resección libres, grado de diferenciación, presencia o no de necrosis, celularidad, índice mitótico y pleomorfismo.

La mamografía en estos casos es inespecífica y, a veces, se puede confundir con un fibroadenoma. Ecográficamente aparece como una masa sólida hiperecogénica sin formación de sombras.

La base del tratamiento es la cirugía, consiguiendo márgenes libres de al menos 1 cm y a poder ser de hasta de 3 cm.

Leiomioma de mama

Los leiomiomas de la mama son idénticos a los de otras localizaciones. Son tumores que suelen afectar a mujeres en la quinta década de la vida.

La clínica suele ser un nódulo de largo tiempo de evolución y un tamaño variable de entre 1 a 9 cm.

Mamográficamente sugiere tumor *phylloides* y macroscópicamente muestra márgenes bien circunscritos.

Microscópicamente se identifica una proliferación de células musculares lisas con ocasionales imágenes de focos de necrosis.

El pronóstico es bueno, siempre que se realice una tumorectomía con márgenes amplios. No metastatiza a ganglios axilares.

Osteosarcoma de la mama

El osteosarcoma es un tumor maligno de partes blandas que contiene tejido osteoide maligno y no está asociado a tumores bifásicos. Es diagnosticable cuando se estudia la lesión en casi su totalidad, por que el tejido osteoide maligno puede ocupar cerca del 100 % de un tumor *phylloides*.

Los casos recogidos afectan a pacientes de entre 27 y 89 años de edad y es unifocal en la mayoría de los casos. La mamografía suele ser interpretada como fibroadenoma.

Macroscópicamente son tumores bien circunscritos con cavitación central en los tumores de gran tamaño.

El pronóstico varía dependiendo del tamaño de la lesión: a menor tamaño mejor pronóstico. La recurrencia local y las metástasis a distancia son mayores del 50 % en los tumores de peor diferenciación.

TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS DE LA MAMA: LINFOMA MALIGNO

El linfoma primario mamario puede presentarse como una masa indistinguible clínicamente de un carcinoma. La gran mayoría suele tener fenotipo de células B; los más comunes son el linfoma B difuso de células grandes, linfoma folicular y linfoma MALT.

Microscópicamente la infiltración de las células linfoides neoplásicas se pueden ver organizadas como filas únicas que recuerdan al carcinoma lobulillar de “tipo clásico”.

Solo se considera primario cuando el linfoma está confinado a la mama y se descartan clínicamente otras lesiones ipsilaterales o contralaterales, y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

El tratamiento quirúrgico en estos casos se debe limitar a la biopsia excisional, ya que la cirugía agresiva radical no tiene justificación, puesto que pueden ser tratados con quimioterapia sistémica con resultados similares al resto de linfomas.

TUMORES METASTÁSICOS EN LA MAMA

Los tumores metastásicos en la mama son muy poco frecuentes, pero bien reconocidos en la literatura especializada. Los más frecuentemente descritos son linfoma, melanoma y carcinomas de pulmón, estómago y ovario.

La historia clínica es esencial para el diagnóstico, pues la histología puede coincidir con algún tipo de tumor primario de mama.

Los carcinomas primarios de mama también pueden metastatizar a la mama contralateral o ipsilateral.

El tratamiento quirúrgico más aceptado en estos casos es la escisión simple, por lo que conocer antes de la cirugía la procedencia de esa metástasis evitará una agresividad injustificada. El tratamiento quirúrgico debe ser lo más conservador posible, ya que va a ser un tratamiento paliativo.

TUMORES MIXTOS DE LA MAMA

En este grupo se considerará el más frecuente de ellos que es el tumor *phylloides*.

Tumor *phylloides*

Se trata de una tumoración de la mama, encuadrada en la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del grupo de tumores fibroepiteliales (bifásicos) de la mama, poco frecuente, generalmente benigna, de crecimiento rápido, que suele adquirir gran tamaño, de características similares al fibroadenoma, pero con un componente de tejido conjuntivo predominante.

En 1838, Johannes Müller, en Berlín, describió este tipo de tumoración con el nombre de “cistosarcoma *phylloides*”, por su apariencia carnosa y sus proyecciones en forma de hoja. Posteriormente, Lee, en 1931, describió un caso de comportamiento metastásico.

Se presenta con una frecuencia de menos del 1 % de todos los tumores de mama. La edad media de presentación suele ser los 40 años (unos 15-20 años más tarde que los fibroadenomas).

Macrocópicamente, los tumores *phylloides* 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 carnososo, de patrón lobulado y con profundos espacios en hendidura que semejan yemas foliáceas. Los tumores más grandes pueden exhibir espacios quísticos y mostrar zonas focales de hemorragia y/o necrosis.

Microscópicamente, se trata de tumores mixtos (estromales y epiteliales), de patrón de crecimiento intracanalicular que recuerdan al fibroadenoma, 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. En dependencia de la celularidad estromal, actividad mitótica y atipia celular, se ha elaborado, fundamentalmente por autores como Azzopardi y Salvadori, una clasificación de los tumores *phyllodes* en tres grandes grupos:

- Benignos.
- *Borderline*, situación intermedia.
- Malignos (cistosarcoma *phyllodes*): con atipia celular, actividad mitótica superior a 5 mitosis por cada 10 campos, hiper celularidad del estroma, necrosis tumoral y bordes infiltrativos, aunque el criterio mayor de malignidad va a ser la aparición de metástasis a distancia.

Cada uno de estos grupos va a tener un comportamiento distinto en cuanto al pronóstico, recurrencias y sobre todo a la actitud terapéutica a seguir.

Los tumores malignos, dentro de un rango de graduación, muestran evidente pleomorfismo nuclear, con elevada celularidad, sobrecrecimiento estromal y márgenes tumorales infiltrativos. En un intento de predecir el comportamiento biológico de los tumores (recidivas y/o metástasis) se han utilizado varios sistemas de graduación histológica (índices de puntuación y nomogramas) y de marcadores biológicos que incluyen el CD10, CD117 (c-kit), CD34, p53, receptores hormonales, marcadores de proliferación, angiogénesis y los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Dentro de los criterios histológicos, los parámetros graduables de más peso estadístico son el grado de atipia nuclear (leve, moderada, severa), el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (mayor de 10 por mm²), el sobrecrecimiento estromal (definido como al menos 1 campo de 40x sin elementos epiteliales) y el estado de los márgenes quirúrgicos (negativo o positivo).

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.

El diagnóstico se basa en la clínica, que pone de manifiesto una tumoración firme, bien definida, indolora, móvil, generalmente grande, redondeada o multinodular, de crecimiento rápido y con un tamaño medio de unos 10 cm. La piel no suele estar afectada salvo que exista circulación colateral, y no se suelen palpar adenopatías axilares.

Las técnicas de imagen, mamografía y ecografía, tienen en este caso una importancia secundaria, debido a que proporcionan imágenes similares a las que se observan en un fibroadenoma. La resonancia magnética no es útil en el diagnóstico diferencial.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los tumores *phylloides* muestra las características de un tumor mixto con una combinación de placas epiteliales ductales, núcleos desnudos y microfragmentos de estroma, pero estos últimos son fusocelulares y con mucha mayor densidad celular. Los tumores *phylloides* malignos presentan mayor grado de atipia y actividad mitótica. En cualquier caso, la citología por punción-aspiración con aguja fina es muy poco específica, siendo más recomendable en el diagnóstico la biopsia, y mejor diferida que intraoperatoria.

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. 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, se debe 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.

Considerando la clasificación histológica de estos tumores, se puede orientar la técnica quirúrgica más adecuada:

- *Forma benigna*: resección local con márgenes libres de 2 cm.
- *Forma borderline*: resección local con margen adecuado de 2 cm o mastectomía simple.
- *Forma maligna*: mastectomía simple o mastectomía radical (solo en el caso excepcional de que hubiese evidencia de afectación axilar).

Se valorará la posibilidad de reconstrucción mamaria inmediata o diferida.

En cuanto a las recidivas, en la mayoría de los casos podía estar indicada una mastectomía, si la relación volumen mama/volumen tumor lo justificase.

Algunos autores aconsejan la radioterapia cuando existen factores de alto riesgo de recidiva.

En cuanto al pronóstico, el único factor predictivo, estadísticamente significativo, van a ser los márgenes de resección. Los marcadores histológicos tienen un valor limitado.

Existen unos factores predictivos de *recurrencia local* como son: celularidad, atipia celular, actividad mitótica, márgenes afectados, nódulos satélites fibroepiteliales e historia anterior de fibroadenoma, y otros de *metástasis a distancia*: tamaño de la lesión, necrosis tumoral y gran crecimiento estromal.

En el seguimiento de estas pacientes es muy importante la exploración física a los 4 o 6 meses de la intervención, para descartar la recidiva local y, posteriormente, una vez al año durante 2 años.

En cuanto a las pruebas complementarias, mamografía y ecografía, las consideramos importantes al menos a los 6 meses del tratamiento quirúrgico, y posteriormente de acuerdo con cada situación en concreto.

Cuando se trata de un tumor *phylloides* maligno, los controles serán los habituales para cualquier otro tumor maligno de la mama.

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández Lázaro JA, Amaya Lozano JL, Correa Antúnez MI. Tumores malignos infrecuentes de la mama. En: Cirugía de la mama. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cap. 34. Madrid: Arán Ediciones; 2006. p. 301-8.
- Fletcher C. Diagnostic Histopathology of Tumors. 4th ed. Vol. 2, cap. 6. Philadelphia: Ed. Christopher D M Fletcher; 1957. p. 1129-2013.
- Martínez-Rodríguez AJ, Inocente JM, Fernández-Sanguino L, Ramón N, Gómez-Pastrana F, Calero F. Osteosarcoma primario de mama. Prog Obstet Ginecol. 2003;46(3):136-40.
- Moinfar F. Essential of Diagnostic Breast Pathology. A Practical Approach. Cap. 6. Berlín: Ed. Gabriele Schöder; 2007. p. 420-5.
- Schnitt SJ, Guidi AJ. Anatomía Patológica, marcadores y estadificación del cáncer de mama invasivo. En: Lippman H, Morrow M, Osborne K, Enfermedades de la mama. Cap. 34. Madrid: Editorial Marbán; 2009. p. 409-41.
- Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram base on histological criteria and surgical margins. J Clin Pathol. 2012;65(1):69-76.
- Tavassoli F, Eusebi V. Tumor Atlas of the mammary gland. AFIP. In: Atlas of Tumor Pathology. Washington DC: Ed. Steven Silverberg; 2009. Cap. 10, p. 217-38; cap. 13, p. 291-311; cap. 18, 391-3.
- Tresserra F, Ardiaca C, Vázquez S. Clasificación anatomopatológica. En: Manual de práctica clínica en senología. Cap. 8. Madrid: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2010. p. 30-33.

Papel de la cirugía en la paciente con cáncer de mama en estadio IV

G. de Castro Parga, J. M. Ramia Ángel, V. Vigorita, R. de la Plaza Llamas

Introducción

Papel de la cirugía locorregional en la enfermedad metastásica primaria

Evidencias sobre la cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásico

Estudios retrospectivos y metaanálisis

Recomendaciones de las guías de consenso

Estudios prospectivos

Conclusiones y propuesta de algoritmo de actuación

Cirugía de las metástasis de cáncer de mama

Metástasis hepáticas

Metástasis óseas

Metástasis pulmonares

Metástasis cerebrales

INTRODUCCIÓN

En los países occidentales, aproximadamente un 3-10 % de todos los cánceres de mama se presenta con metástasis a distancia en el diagnóstico inicial (enfermedad metastásica primaria). Por otro lado, dependiendo de factores pronósticos, hasta un 30 % de las pacientes con cáncer de mama N0 y hasta un 70 % de las N+ desarrollarán metástasis a distancia durante el curso de su enfermedad (enfermedad metastásica secundaria). Estas últimas tienen peor supervivencia, progresan más rápidamente y mueren más pronto, lo cual podría ser explicado por diferencias clínico-patológicas del tumor, patrones metastásicos,

uso de terapia paliativa o quimiorresistencia de las células tumorales en una fase más tardía de la enfermedad.

Aproximadamente un 3-10 % de todos los cánceres de mama se presenta con metástasis a distancia en el diagnóstico inicial.

Una vez que aparecen las metástasis a distancia, el cáncer de mama es una enfermedad tratable, pero habitualmente ya no se considera curable. La evolución esperable de estas pacientes es de una mediana de supervivencia con tratamiento de unos 18-24 meses; menos de un tercio de ellas sobreviven más de 5 años. Factores determinantes de esta supervivencia son el número y localización de las metástasis y la posibilidad de poder ofrecer a la paciente un tratamiento diana para

su enfermedad (pacientes con RRHH y HER2). La mayor eficacia de los tratamientos sistémicos ha contribuido a mejorar esta supervivencia en los últimos años, y también se ha descrito que la cirugía de las metástasis puede ser beneficiosa en pacientes seleccionadas.

En los siguientes apartados se abordará el tema desde dos puntos de vista: el papel de la cirugía locorregional y el de la cirugía de las metástasis.

PAPEL DE LA CIRUGÍA LOCORREGIONAL EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA PRIMARIA

El dogma prevalente hasta la actualidad es que se trata de una enfermedad incurable. La supervivencia viene determinada por la carga de la enfermedad metastásica y el tratamiento locorregional no influye en esta. El tratamiento estándar es sistémico y a nivel local solo se recomienda la cirugía para la prevención y paliación de síntomas (ulceración, sangrado o infección).

Se han descrito *potenciales beneficios* que se podrían obtener con la exéresis del tumor primario:

- Efecto inmunomodulador eliminando la inmunosupresión inducida por el tumor.
- Reducción de la masa tumoral que podría aumentar la efectividad de los tratamientos sistémicos.
- Eliminación de un foco de “resiembrar” de nuevas metástasis al disminuir las células tumorales circulantes (CTC).
- Eliminación de células madre tumorales que posibilitarían el desarrollo de líneas celulares quimiorresistentes.
- Mejora psicológica al cumplir el deseo personal de la paciente.

También se han descrito *potenciales desventajas* de la cirugía: la exéresis podría ser perjudicial porque estimularía el crecimiento de las metástasis por inducción de la angiogénesis, podría interrumpir la “quiescencia” de las células tumorales y también provocar una disminución de la respuesta inmune inherente a los actos anestésico y quirúrgico.

El papel de la cirugía locorregional en el cáncer de mama metastásico es, por tanto, un tema controvertido sobre todo en esta época en la que la mayor eficacia de los tratamientos sistémicos está permitiendo una mayor supervivencia de estas pacientes.

Se han descrito potenciales beneficios que se podrían obtener con la exéresis del tumor primario, pero también potenciales desventajas de la cirugía.

EVIDENCIAS SOBRE CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Estudios retrospectivos y metaanálisis

Cuando se analiza la bibliografía existente sobre el tema, se debe destacar que hasta la fecha la mayor parte de la evidencia disponible se basa en estudios retrospectivos, con diferentes esquemas terapéuticos utilizados, con información incompleta sobre características clínico-patológicas y de las cirugías realizadas, y que obtienen resultados divergentes (unos demuestran beneficio y otros no). Lo que sí es bien reconocido en todos ellos es un *sesgo de selección*: se ofrece la cirugía a pacientes más jóvenes, con menos comorbilidades, menor carga de enfermedad metastásica, localizaciones metastásicas más favorables (óseas mejor que viscerales), que han tenido respuesta a un tratamiento primario o que han sido diagnosticadas en estadio IV postoperatoriamente.

En 2010 Ruitkamp y cols. publicaron una *revisión sistemática* en la que se analizaban 10 estudios retrospectivos (Tabla 35.1). En 7 estudios la cirugía se asoció estadísticamente con una mayor supervivencia, y en los 3 restantes trabajos se evidenció una tendencia para mayor sobrevida. La cirugía del tumor primario resultó ser un factor independiente para la mejora de la supervivencia en el análisis multivariante de los estudios individuales. Los *factores relacionados con una mayor supervivencia* fueron: cirugía con márgenes libres, edad joven, tumores primarios de menor tamaño y afectación de un solo sitio metastásico.

En el metaanálisis de Petrelli y cols. de 2012, la *cirugía del tumor primario* resultó ser un *factor independiente para la mejora de la supervivencia* en análisis multivariante (HR [hazard ratio]: 0,69, $p < 0,0001$), lo que supone una reducción del 30 % del riesgo de mortalidad. En el estudio de metarregresión, el beneficio de supervivencia fue independiente de la edad, tipo de cirugía, márgenes, extensión, lugar de la enfermedad metastásica (MTT) y del estatus de HER2. También esta mejor supervivencia fue directamente proporcional a la tasa de pacientes expuestas a terapias sistémicas y radioterapia (confirmando el beneficio del abordaje multidisciplinar) e inversamente correlacionada con la tasa de estatus de receptores positivos (RE+) de la población incluida.

TABLA 35.1
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS SOBRE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES EN ESTADIO IV

<i>Autor y referencia</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Años de inclusión</i>	<i>p cirugía vs. no cirugía</i>	<i>Resultados análisis multivariante de supervivencia global (HR para mortalidad, 95 % IC con cirugía)</i>	<i>Características asociadas a mayor supervivencia global</i>
Khan et al. <i>Surgery, 2002</i>	16.023	1990-1993	< 0,0001	HR (OS) = 0,61 (R0)	Cirugía, tratamiento sistémico, número de sitios metastásicos
Gnerlich et al. <i>Ann Surg Oncol, 2007</i>	9.734	1988-2003	< 0,0001	HR (OS) = 0,63	
Ruiterkamp et al. <i>Eur J Surg Oncol, 2009</i>	728	1993-2004	< 0,0001	HR (OS) = 0,62	Cirugía, edad, 1 sitio metastásico, no enfermedades concomitantes
Cady et al. <i>Ann Surg Oncol, 2008</i>	622	1970-2002	< 0,0001	HR: no especificada	Edad joven, receptores hormonales+, solo metástasis óseas
Fields et al. <i>Ann Surg Oncol, 2007</i>	409	1996-2005	< 0,0001	HR (OS) = 0,53	Cirugía, solo metástasis óseas
Blanchard et al. <i>Ann Surg, 2008</i>	395	1973-1991	< 0,0001	HR (OS) = 0,71	Cirugía, receptores hormonales+, 1 sola localización metastásica
Rapiti et al. <i>J Clin Oncol, 2006</i>	300	1977-1996	0,0002	HR (OS) = 0,60 (R0)	Edad < 60, no N3, receptores hormonales+, no metástasis viscerales, cirugía con márgenes negativos
Babiera et al. <i>Ann Surg Oncol, 2006</i>	224	1997-2002	0,091	HR (OS) = 0,50 (ns)	Solo 1 localización metastásica, HER2+, raza caucásica
<i>HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OS: Overall survival; ns: no significativo; SNC: sistema nervioso central.</i>					

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 35.1
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS SOBRE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES EN ESTADIO IV (CONTINUACIÓN)

Autor y referencia	Número de pacientes	Años de inclusión	p cirugía vs. no cirugía	Resultados análisis multivariante de supervivencia global (HR para mortalidad, 95 % IC con cirugía)	Características asociadas a mayor supervivencia global
Leung et al. <i>J Surg Res</i> , 2008	157	1990-2000	0,06	HR: no especificada	Quimioterapia
Bafford et al. <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2009	147	1998-2005	0,093	HR (OS) = 0,47	Receptores hormonales+, HER2+, no metástasis SNC

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OS: Overall survival; ns: no significativo; SNC: sistema nervioso central.

En 2013, Harris y cols. en un metaanálisis sobre 10 estudios retrospectivos (28.693 pacientes con 58 % de resecciones del tumor primario) confirmaron un *impacto favorable de la cirugía en la supervivencia a 3 años (40 vs. 22 %)*. Sugieren mejores resultados con una cirugía óptima con márgenes negativos, y un mayor beneficio en pacientes con metástasis óseas y enfermedad oligometastásica.

Con respecto a los subtipos moleculares de cáncer de mama, Neuman y cols. en 2010, analizando una cohorte completamente tratada en la época de la terapia molecular diana, observaron una tendencia hacia la mejora de la supervivencia en pacientes afectas de un cáncer de mama metastásico a las que se les reseca el tumor primario. La cirugía se asoció con mejora en supervivencia en pacientes con RRHH+ o HER2+, pero no se observó mejora de la supervivencia en pacientes con enfermedad triple negativa.

De la evaluación de los estudios retrospectivos y metaanálisis se podría suponer que la cirugía puede resultar más beneficiosa para mejorar la supervivencia de las pacientes más jóvenes, con tumores de menor tamaño, menor afectación nodal, oligometastásicas o con metástasis óseas, con respuesta a quimioterapia sistémica y en las que haya posibilidad de terapia diana (hormonoterapia +/- terapia anti-HER2).

El *timing* o programación de la intervención es un tema no bien aclarado en la literatura especializada. Rao y cols. sugieren que se debería intervenir en un intervalo de tiempo de entre 3-9 meses después del diagnóstico, evidenciando una mayor supervivencia de progresión en relación con una mayor frecuencia de márgenes libres y de quimioterapia preoperatoria en estas pacientes.

La cirugía puede resultar más beneficiosa para mejorar la supervivencia de grupos seleccionados de pacientes.

Sobre el tipo de cirugía, las indicaciones deberían ser similares a la cirugía en tumores del mismo tamaño en pacientes no metastásicas.

En cuanto al tipo de cirugía, las indicaciones deberían ser similares a la cirugía en tumores del mismo tamaño en pacientes no metastásicas. Es decir, que la resección puede ser efectuada mediante un abordaje conservador o una mastectomía, siempre que la intención sea una resección completa con márgenes negativos (R0). La resección con márgenes afectados tiene tasas de supervivencia menores. La radioterapia mejora la supervivencia sola o asociada a cirugía R0 o con márgenes positivos.

Con respecto al *manejo de la axila*, en varios estudios se analizó el efecto de una linfadenectomía axilar y se encontró en todos ellos una tendencia hacia mejor supervivencia global pero sin significación estadística. En general, se asume que la linfadenectomía axilar puede incluirse en la estrategia terapéutica para el control locorregional de la enfermedad cuando hay evidencia clínica de afectación ganglionar (PAAF/BAG [punción-aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa]), ya que una enfermedad axilar no controlada podría ser un foco de “resiembrar” de enfermedad metastásica.

Recomendaciones de las guías de consenso

En las últimas ediciones de reconocidas guías internacionales de manejo del cáncer de mama metastásico (CMM) se recomienda la cirugía de los tumores primarios en los siguientes términos:

- ABC 1, 2012: “El verdadero valor acerca de la resección del tumor primario en las pacientes con cáncer de mama en estadio IV es actualmente desconocido. Sin embargo, en pacientes seleccionadas puede ser considerado. Hay que subrayar que algunos estudios sugieren que la cirugía tiene valor solo si es efectuada con la misma radicalidad (márgenes libres y abordaje similar de la enfermedad axilar) que en pacientes con enfermedad no metastásica. Están actualmente en desarrollo estudios prospectivos para confirmar el papel de la cirugía en el CMM, las mejores candidatas y el *timing* de la intervención”.
- ESMO, 2014: “A pesar de que hasta hoy no existen estudios randomizados, muchos estudios retrospectivos sugieren un beneficio significativo en términos de supervivencia después de la escisión del tumor primario (con márgenes libres) en las pacientes con enfermedad metastásica primaria”.
- NCCN, 2015: “El abordaje inicial en pacientes con CMM y tumor primario intacto es el tratamiento sistémico. Se considera la cirugía después del tratamiento sistémico en aquellas pacientes que requieren paliación de los síntomas o con complicaciones inminentes, como ulceración cutánea, sangrado, exteriorización y dolor. Generalmente la cirugía debería ser realizada solo si se puede obtener una exéresis completa del tumor y si las localizaciones metastásicas no tienen un compromiso vital inminente. Alternativamente la radioterapia debería ser considerada como opción a la cirugía. Se recomienda la realización de estudios prospectivos aleatorizados para eliminar el sesgo de selección y definir el riesgo/beneficio de la cirugía del tumor primario en estas pacientes”.

Estudios prospectivos

En la tabla 35.2 se describen las características de los estudios prospectivos aleatorizados que se están llevando a cabo para determinar el verdadero valor de la cirugía de los tumores mamarios en las pacientes con enfermedad metastásica primaria. Hasta la fecha solo se ha concluido el reclutamiento de dos de ellos (series india y turca) y sus resultados iniciales fueron presentados el Simposio Anual de Cáncer de Mama de San Antonio de 2013. Ambos trabajos obtuvieron unos resultados similares, evidenciando una falta de incremento de supervivencia global en las pacientes del brazo de cirugía comparadas con las pacientes expuestas únicamente a tratamiento sistémico. Todavía será necesario esperar a la finalización de todos estos ensayos para dilucidar con claridad el papel definitivo de la cirugía en estas pacientes.

TABLA 35.2

ESTUDIOS PROSPECTIVOS ALEATORIZADOS PARA EVALUACIÓN DEL PAPEL DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES EN ESTADIO IV

País	Reclutación	Número de pacientes	Tratamiento inicial	Radioterapia postoperatoria	Objetivo final
India	2005-2012	350	Tratamiento sistémico	Sí indicada	Tiempo hasta progresión
Turquía	2008-2012	271	Cirugía	Si cirugía conservadora	Supervivencia
EE. UU. y Canadá	2011-2016	880	Tratamiento sistémico	Indicación estándar	Supervivencia
Holanda	2011-2016	516	Cirugía	Márgenes+ o paliación	Supervivencia a 2 años
Austria	2010-2019	256	Cirugía	Indicación estándar	Supervivencia
Japón	2011-2016	410	Tratamiento sistémico	No especificado	Supervivencia

CONCLUSIONES Y PROPUESTA DE ALGORITMO DE ACTUACIÓN

A la vista de los mejores resultados del tratamiento multidisciplinar se está cambiando el paradigma de ver el estadio IV como una enfermedad crónica más que una situación terminal. Se necesita esperar los resultados de los estudios controlados aleatorizados para tener conclusiones basadas en la evidencia y determinar las indicaciones, *timing* y biología

Si no hay datos para determinar las indicaciones, timing y biología más favorable para la cirugía del tumor primario, la cirugía multimodal puede ser discutida y propuesta a determinadas pacientes para mejorar la supervivencia.

más favorable para la cirugía del tumor primario en pacientes en estadio IV. Mientras tanto la cirugía incluida en un esquema multimodal (tratamiento sistémico +/- radioterapia) puede ser discutida y propuesta individualmente a pacientes adecuadas para tratar de mejorar la supervivencia.

Un esquema para el manejo de estas pacientes podría ser el del siguiente algoritmo (Figura 35.1):

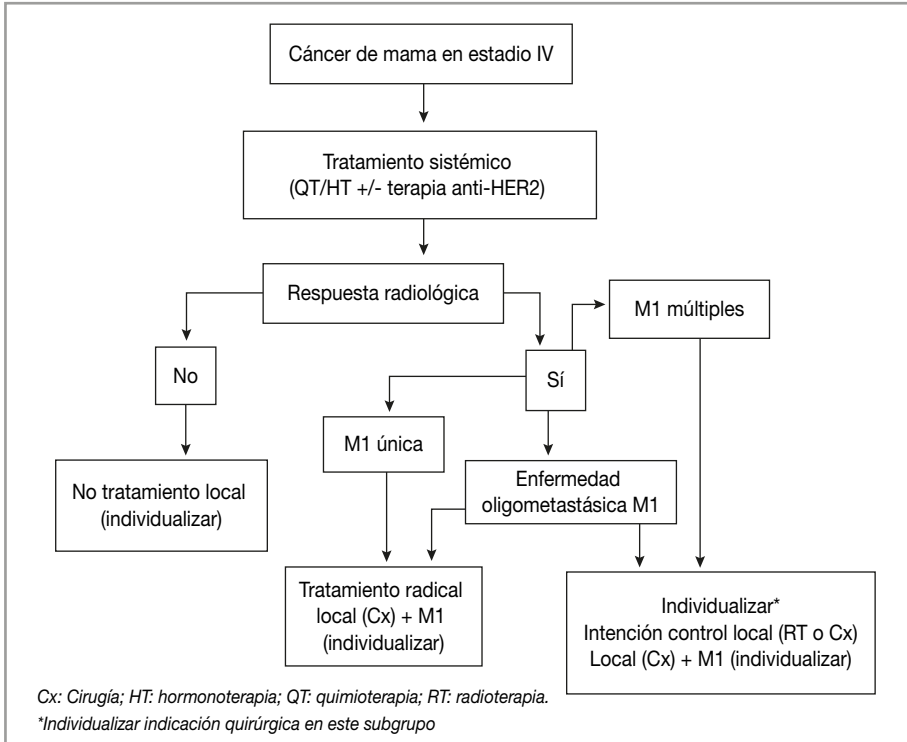


Figura 35.1. Propuesta de algoritmo.

CIRUGÍA DE LAS METÁSTASIS DE CÁNCER DE MAMA

Aunque el cáncer de mama puede producir metástasis en cualquier órgano, por su frecuencia e importancia pronóstica se ha realizado una revisión de las metástasis hepáticas, óseas, pulmonares y cerebrales.

Metástasis hepáticas

El cáncer de mama es la segunda neoplasia que más muertes causa en el mundo y la neoplasia más frecuente en mujeres (1,67 millones de nuevos casos en 2012). El 6-25 % de las pacientes con cáncer de mama presenta metástasis hepáticas (MHCM), pero solo el 5-12 % de las pacientes con MHCM tiene esa única locali-

zación de las metástasis. En el resto, las MHCM representan una de las múltiples localizaciones de una enfermedad diseminada y probablemente incurable. La mitad de las mujeres con CMM desarrollan MHCM. La presencia de MHCM implica un mal pronóstico; solo las metástasis cerebrales presentan una supervivencia inferior a las MHCM, y las localizadas en otros órganos (pulmón, hueso, pleura) presentan mejor supervivencia. Un 20 % de las muertes por cáncer de mama son atribuibles a la afectación metastásica hepática.

Las MHCM pueden ser asintomáticas o causar síntomas no específicos: ascitis, ictericia, pérdida de peso, dolor abdominal, etc. Los siguientes factores pronósticos clínico-analíticos se han considerado negativos en presencia de MHCM: ictericia, alteración del perfil hepático, ascitis, hepatomegalia, mal estado general, edad (> 70 años), grado tumoral, hipoalbuminemia y receptores hormonales. El CA 15.3 suele estar elevado en las pacientes con MHCM, pero no es un predictor de supervivencia. Las pacientes con MHCM son derivadas de forma ocasional a las unidades de cirugía hepática para evaluar su resección, primordialmente por dos razones: primero, como ya hemos citado, por la multifocalidad habitual del cáncer de mama metastásico y este hecho clásicamente se ha considerado una contraindicación a la resección hepática; y, además, porque existe la idea de que un tratamiento local, como es la resección hepática, no puede ser curativo en una enfermedad frecuentemente diseminada como es el cáncer de mama.

Por todo ello, aunque la cirugía de las MHCM está admitida como opción terapéutica, se realizan probablemente muchas menos hepatectomías de las que se debieran practicar. Se ha publicado un número reducido de series de MHCM que incluyen un limitado número de pacientes y con una mediana de 2 resecciones de MHCM/año por centro (rango: 1-7).

Los criterios para que una MHCM sea resecada se han ido modificando. Inicialmente fueron: ausencia de enfermedad extrahepática, un buen *performance status*, hepatectomías de bajo riesgo, respuesta objetiva o estabilización tras 3 meses de quimioterapia y/u hormonoterapia. Ciertos autores han demostrado que la presencia de metástasis óseas no empeora estadísticamente la supervivencia obtenida tras resección de las MHCM, por lo que actualmente no se considera una contraindicación absoluta. Tampoco hay consenso en pacientes con enfermedad extrahepática intraabdominal (carcinomatosis o ganglios en hilio hepático). La drástica disminución en la morbimortalidad tras una cirugía hepática ha cambiado el criterio sobre qué hepatectomías se deben realizar.

En las series publicadas más relevantes de MHCM, los datos obtenidos son: la edad media presenta un rango muy variable (44 a 58 años); los cánceres de mama son histológicamente carcinoma ductal invasivo en el 90 % de las enfermas (rango: 78-100 %), con ER positivo en el 58 % (rango: 18-75 %) y PR en el 35 % (rango: 13-75 %); la mediana de MHCM es de 2, con un 37-75 % de pacientes con MHCM únicas; la mediana del tamaño de la MHCM es de 30 mm; las MHCM son sincrónicas (0-29 %), y el intervalo posmastectomía es de 40 meses (rango: 23-77).

El 6.25 % de las pacientes con cáncer de mama presenta metástasis hepáticas, pero solo el 5-12 % de pacientes tiene esa única localización de las metástasis.

Es llamativo el largo intervalo entre el diagnóstico de MHCM y su resección, que oscila de 3 a 8 meses. Esto se debe a que, tras el diagnóstico, es frecuente que se inicien múltiples tratamientos, habitualmente quimioterapia, antes de decidir remitir a las enfermas para resección hepática. En la serie de Adam y cols., las pacientes ya diagnosticadas reciben una media de 8 ciclos (rango: 2-22) antes de ser remitidas a cirugía.

La tasa de laparotomías exploradoras sin resección por hallazgos no esperados (carcinomatosis, múltiples lesiones hepáticas no visualizadas, multifocalidad, adenopatías retroperitoneales, enfermedad intraabdominal no conocida, etc.) varía del 1,9 al 55 %. La ecografía intraoperatoria llega a encontrar MHCM no conocidas en el 50 % de las pacientes. La mejora en la calidad de los estudios radiológicos y el empleo del PET (tomografía por emisión de positrones) han disminuido esta incidencia en las publicaciones más recientes.

La tasa de hepatectomías mayores varía ampliamente según las series (media 50 %, rango: 22-64 %). La tasa media de R0 es 83 % (rango: 66-100 %). Es llamativo que la supervivencia obtenida en pacientes R0 y R1 en la serie de Adam y cols. es muy similar (43 vs. 42 %). La morbilidad postoperatoria es del 0-44 % (media: 21 %) y la mortalidad del 0-6 %, que podemos considerar bajas si tenemos en cuenta que la mayor parte de las pacientes han sido tratadas con múltiples ciclos de QT (quimioterapia) y pueden presentar diversos grados de lesiones histológicas hepáticas asociadas a quimioterapia.

La cirugía de las MHCM incrementa la supervivencia en pacientes seleccionadas. En las series publicadas oscila entre los 15 a 74 meses (media: 40 meses).

La cirugía de las MHCM incrementa la supervivencia en pacientes seleccionadas. En las series publicadas oscila entre los 15 a 74 meses (media: 40 meses). La supervivencia media a 3 años es del 35-71 %, y a los 5 años, del 21% al 80 % (media: 40 %).

Estos resultados no pueden considerarse satisfactorios, ya que en un 50 % de las pacientes hay aparición de nueva enfermedad hepática y/o extrahepática en un periodo de 10 a 16 meses. Así, la tasa de supervivencia libre de enfermedad es del 34-42 % a los 3 años y del 12-22 % a los 5 años. El empleo de distintos regímenes de quimioterapia preoperatoria y postoperatoria acompañada o no de QT intraarterial es probablemente la causa del amplio rango de estos resultados. La supervivencia media en las pacientes con MHCM no tratadas es de 3 a 8 meses, similar a la obtenida en las no intervenidas.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad es del 34-42 % a los 3 años y del 12-22 % a los 5 años.

El porcentaje de recidiva hepática tras resección de MHCM es del 33-69 %, siendo este el primer lugar de recurrencia en el 13-83 % de las pacientes. Es más frecuente cuando hay enfermedad bilobar y según el grosor de la zona de contacto entre tumor y tejido sano tras neoadyuvancia. Esta elevada tasa de recidiva hepática ha llevado a plantearse la utilidad de la quimioterapia intraarterial. La tasa de rehepatectomías en las series publicadas es baja (0-13 %), aunque las supervivencias obtenidas en segundas y terceras resecciones son buenas. La cirugía debe entenderse siempre como una parte del tratamiento asociado a la quimioterapia,

ya que estamos ante una enfermedad diseminada. Se ha propuesto que la cirugía realmente causa un efecto citorreductor y permite a la quimioterapia ser más eficiente.

Múltiples variables se han estudiado como factores pronósticos en las MHCM, de las que citaremos las más frecuentemente estudiadas: edad, características del tumor primario, estadio tumoral TNM, control del tumor primario, estatus hormonal, periodo libre entre cirugía de mama y diagnóstico de MHCM (> 1 año y > 4 años), ausencia de enfermedad extrahepática, ganglios linfáticos hiliares positivos, número y tamaños de las MHCM, intervalo entre cirugía mamaria y hepatectomía, tipo de hepatectomía, cirugía R0 vs. R1-R2, tumor hormonodependiente, quimioterapia preoperatoria y quimioterapia intraarterial.

Los resultados obtenidos difieren ampliamente entre series. Los factores estadísticamente significativos en los análisis multivariante son: respuesta a la quimioterapia prehepatectomía, no ser candidato a rehepatectomía y R0-R1 vs. R2 o R0 vs. R1-R2. La estabilización de las MHCM con quimioterapia, a diferencia de lo que ocurre con las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, debe considerarse un factor pronóstico negativo. Es fundamental que se lleguen a identificar claramente los factores pronósticos, ya que nos permitiría seleccionar qué pacientes se deben intervenir y en cuáles la resección hepática no presenta un beneficio terapéutico.

Como tratamientos alternativos a la cirugía, se ha empleado la ablación por radiofrecuencia (RFA), como complemento a la resección quirúrgica o como tratamiento único. En la revisión de 2008 de Illing y cols. se recogen 164 pacientes tratadas con RFA; la mortalidad obtenida es del 0 % y la morbilidad del 1,8 %, con una supervivencia del 42 % a los 30 meses. Las ventajas de las RFA es ser menos invasiva que la cirugía, una menor estancia media, que se puede repetir, y una morbilidad baja. Se ha llegado a obtener un 92 % de necrosis completa de las lesiones, pero aparecen un 50-60 % de nuevas metástasis en el seguimiento. La RFA se ha postulado que puede servir además como "test de tiempo". La RFA está actualmente indicada en pacientes no candidatas a cirugía o lesiones no resecables (adyacentes a estructuras vitales, no opción a R0, enfermedad bilobar extensa sin reserva hepática suficiente). Otras técnicas, como la *termoterapia intersticial inducida por láser*, también se han empleado y se dice que es menos invasiva y más económica. También se ha utilizado la *quimioembolización transarterial*, con una supervivencia a los 3 años del 13 %.

Los defensores de estas técnicas postulan que puede existir una teórica disminución de la recidiva intrahepática relacionada con la ausencia de producción de factores de crecimiento poshepatectomía. Sin embargo, estos tratamientos deben entenderse como un complemento a la resección y no como primera opción.

Otras opciones terapéuticas no quirúrgicas son: quimioterapia, hormonoterapia y cuidados paliativos. Todos estos tratamientos obtienen resultados medio-

El porcentaje de recidiva hepática tras resección de MHCM es del 33-69 %.

La cirugía debe entenderse siempre como una parte del tratamiento asociado a la quimioterapia, ya que estamos ante una enfermedad diseminada.

Como tratamientos alternativos a la cirugía se ha empleado la ablación por radiofrecuencia.

ces (Hoffmann). La quimioterapia actual (inhibidores de las aromatasas, taxanos, trastuzumab y otros agentes biológicos) prolonga la supervivencia pero no es curativa, y permite alcanzar una máxima supervivencia de 24 meses y una supervivencia actuarial a los 5 años entre el 0-8,5 %.

La resección quirúrgica de las MHCM es un tratamiento válido y efectivo en pacientes seleccionadas.

Como conclusión, la resección quirúrgica de las MHCM es un tratamiento válido y efectivo en pacientes seleccionadas. No hay factores pronósticos claros que orienten acerca de qué pacientes se beneficiarán de la hepatectomía y si se deben operar en presencia de enfermedad extrahepática resecable. Solo estudios más amplios permitirán llegar a determinar qué pacientes se deben intervenir y cuáles no.

Metástasis óseas

El sitio más frecuente de metástasis de cáncer de mama es el hueso (MOCM). Aunque su existencia aislada no empeora claramente el pronóstico vital, si puede disminuir considerablemente la calidad de vida de las pacientes afectas. Las MOCM pueden causar dolor, fracturas patológicas, compresión nerviosa o hipercalcemia grave.

Los tratamientos empleados en las MOCM son: hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia, terapia con radionúclidos, bisfosfonatos y cirugía. Los estudios aleatorizados realizados con bisfosfonatos han demostrado que disminuyen el dolor, reducen el riesgo de complicaciones relacionadas con las MOCM y además retrasan su aparición. El más efectivo es el ácido zoledrónico, que se administra por vía intravenosa, y el segundo es el ibandronato, que se administra por vía oral. En 2010, en un ensayo clínico con 2.046 pacientes que comparaba ácido zoledrónico con denosumab, este obtuvo mejores resultados. Actualmente se están estudiando otros nuevos fármacos.

El sitio más frecuente de metástasis de cáncer de mama es el hueso.

Los tratamientos empleados en las MOCM son: hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia, terapia con radionúclidos, bisfosfonatos y cirugía.

El tratamiento quirúrgico de las MOCM se reserva para los fracasos de los otros tratamientos citados o cuando las MOCM producen una disminución de la calidad de vida. Más que extirpar la MOCM, se tiende a la estabilización del hueso afectado. Existen series cortas de resección de MOCM localizadas en el esternón con intención curativa. La supervivencia media tras el diagnóstico de MOCM es de 50 meses.

Metástasis pulmonares

Las publicaciones sobre metástasis pulmonares de cáncer de mama (MPCM) son artículos retrospectivos que comunican los resultados obtenidos con cirugía de las MPCM y/o se comparan con los logrados tras tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. En estas series, los resultados de supervivencia obtenidos con la resección son siempre superiores a los tratamientos adyuvantes.

Los factores pronósticos positivos observados son: intervalo libre de enfermedad superior a 12, 24 o 36 meses (diferente según las series publicadas), resección completa de las MPCM, metástasis única y MPCM mayores de 2 cm. Basándose en estos datos se ha intentado definir qué pacientes se benefician de la cirugía; así, aquellas con MPCM únicas, con un largo intervalo libre y resección completa es en las que se obtiene mejor supervivencia.

La supervivencia media tras la resección oscila entre 36 y 79 meses, con una supervivencia a los 5 años entre el 31 y el 80 %, y del 8 al 60 % a los 10 años. Esta diferencia en los resultados obtenidos hace pensar que el tipo de enfermas tratadas son poco comparables.

Los resultados de supervivencia obtenidos con la resección son siempre superiores a los tratamientos adyuvantes.

En las MPCM únicas, con un largo intervalo libre y resección completa, se obtiene mejor supervivencia.

Metástasis cerebrales

Un 10-30 % de las pacientes con cáncer de mama desarrolla metástasis cerebrales (MCCM), observándose un incremento de su incidencia en los últimos años. El pronóstico de estas enfermas es malo, la respuesta a los tratamientos adyuvantes, escasa y la disminución de la calidad de vida, muy importante.

Los factores de riesgo para la existencia de MCCM son: edad menor de 50 años, existencia de otros dos focos de metástasis extracraneales, HER2 positivo, receptores hormonales triple negativo, tumores de alto grado y mayores de 2 cm.

Se han descrito también factores pronósticos como son: edad, Karnofsky, tamaño del tumor primario, subtipo de cáncer de mama, HER2, estatus ER/PR, intervalo libre de enfermedad, número de MCCM, presencia de metástasis extracerebrales, radioterapia recibida mayor de 30 Gy y tipo de quimioterapia. Con estos factores, se ha realizado el índice GPA que informa del pronóstico de las pacientes con MCCM.

Los tratamientos empleados en las MCCM son esteroides, quimioterapia, radioterapia, cirugía radioguiada o cirugía convencional. La estrategia terapéutica tradicional ha sido el uso de corticoides y radioterapia, pero los nuevos tratamientos adyuvantes han prolongado la supervivencia de este tipo de pacientes, lo que implica que puedan llegar a sufrir un deterioro neurocognitivo grave. Por este motivo, la cirugía radioguiada se emplea actualmente cada vez con mayor frecuencia. Del mismo modo, se están realizando múltiples estudios con nuevos fármacos (trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab, lapatinib, capecitabina, etc.).

La supervivencia de las MCCM es muy baja: 20 % al año, 8 % a los 2 años y 1,3 % a los 5 años. Si no son tratadas, es inferior a las 4 semanas, de 4 a 6 meses con radioterapia o cirugía radioguiada y de 16 meses en aquellas lesiones únicas reseçadas.

La supervivencia a los 5 años oscila entre el 31 y el 80 %, y del 8 al 60 % a los 10 años.

Los tratamientos empleados en las MCCM son esteroides, quimioterapia, radioterapia, cirugía radioguiada o cirugía convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetis, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg.* 2006;244:897-908.
- Ali D, Le Scodan R. Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol.* 2011;22:9-16.
- Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1380-8.
- Belda T, Montalvá EM, López Andújar R, Rosell E, Moya A, Gómez I, et al. Papel de la resección quirúrgica en las metástasis hepáticas de carcinoma de mama: experiencia en los últimos 10 años en un hospital de referencia. *Cir Esp.* 2010;88:167-73.
- Caralt M, Bilbao I, Cortés J, Escartín A, Lázaro JL, Dopazo C, et al. Hepatic resection for liver metastases as a part of the oncosurgical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2804-10.
- Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast.* 2012;21:242-52.
- Cardoso F, Costa A, Norton L, E. Senkus, M. Aapro, F. André, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;10:1871-88.
- Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2011;47:2282-90.
- Durán HJ, Bellón JM. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Cir Esp.* 2007;82:3-10.
- Elias D, Maisonette F, Druet-Cabanac M, Ouellet JF, Guinebretiere JM, Spielmann M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg.* 2003;185:158-64.
- Elsberger B, Roxburgh CS, Horgan PG. Is there a role for surgical resections of hepatic breast cancer metastases. *Hepatogastroenterology.* 2014;61:181-5.
- Erdogan B, Cicin I. Medical treatment of breast cancer bone metastasis: from biphosphonates to targeted drugs. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:1503-10.
- Harris E, Barry M, Kell M. Meta-Analysis to Determine if Surgical Resection of the Primary Tumor in the Setting of Stage IV Breast Cancer Impacts on Survival. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2828-34.
- Hoffmann K, Franz C, Schirmacher P, Herfarth C, Eichbaum M, Buchler M, et al. Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identificación of prognostic factors. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1546-54.
- Illing R, Gillams A. Radiofrequency ablation in the treatment of breast cancer liver metastases. *Clin Oncol.* 2010;22:781-4.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Breast Cancer, version I; 2015.
- Neuman H, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV Breast Cancer in the Era of Targeted Therapy. *Cancer.* 2010;116:1226-33.
- Niikura N, Saji S, Tokuda Y, Iwata H. Brain metastases in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44:1133-40.
- Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol.* 2012;29:3282-90.
- Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literatura. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:9-16.
- Shien T, Doihara H. Resection of the primary tumor in stage IV breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;10(5):82-5.

Tratamiento sistémico de quimioterapia en estadios precoces de cáncer de mama

*S. de la Cruz Sánchez, F. Vicente García, E. Salgado Pascual,
J. J. Illarramendi Mañas*

Tratamiento adyuvante

Tratamiento neoadyuvante

Tratamiento hormonal adyuvante

Pacientes premenopáusicas

Pacientes posmenopáusicas

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Aunque aproximadamente el 90 % de los cánceres de mama se diagnostican en estadios tempranos, estudios prospectivos han demostrado que la mortalidad específica supera el 50 % a 30 años en pacientes tratadas exclusivamente con cirugía. Una de las hipótesis es la diseminación microscópica previa al tratamiento local, lo que apoya la necesidad de la administración de tratamiento sistémico adyuvante en algunas pacientes.

A principios de los años ochenta, las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tenían unas posibilidades de estar libres de recaída a los 5 años tras el diagnóstico que se situaban en torno al 70 %. En la actualidad la cifra se aproxima a casi el 90 %. Este beneficio no se ha alcanzado repentinamente, y en gran parte se debe al avance en las técnicas quirúrgicas y tratamientos adyuvantes de quimioterapia, tratamientos hormonales, terapias dirigidas (principalmente tratamientos anti-HER2) y radioterapia.

El tratamiento quimioterápico ha tenido un importante desarrollo en los últimos años, mejorando tanto en eficacia como en tolerancia. Uno de los primeros ensayos clínicos en demostrar el papel de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama fue el realizado por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-01, que administraba un tratamiento corto de thiotepa tras mastectomía radical, objetivando una reducción en el riesgo de recaída tumoral y beneficio en supervivencia global (SG) en pacientes premenopáusicas con afectación axilar. Posteriormente se han realizado otros estudios con diferentes agentes quimioterápicos y se ha demostrado en todos ellos beneficio clínico:

- NSABP B-05: melfalán adyuvante, con aumento de supervivencia libre de enfermedad (SLE).
- En los años ochenta: el Grupo de Milán estableció el tratamiento con CMF (ciclofosfamida-metotrexate-fluorouracilo) durante 6 meses como tratamiento estándar y se demostró beneficio tanto en SLE como SG.
- NSABP B-15: CMF durante 6 meses *vs.* doxorrubicina-ciclofosfamida (AC x 2 meses), con resultados equivalentes en eficacia, pero con mejor toxicidad favorable al esquema con antraciclinas (AC).
- Otros grupos desarrollaron esquemas con FAC (doxorrubicina, ciclofosfamida y 5FU) y FEC (epirubicina en vez de doxorrubicina), con similares resultados.
- En los noventa: paclitaxel demostró una alta actividad en cáncer de mama metastático, por lo que se realizaron varios estudios en el contexto de adyuvancia: NSABP B-28 (AC-T), NCII (AC-T), BCIRG 001 (docetaxel: TAC [docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida]). Todos estos estudios demostraron beneficio con la utilización de taxanos, tanto en SLE como en SG.
- Debido al riesgo de cardiotoxicidad descrito para las antraciclinas (doxorrubicina y epirubicina), el estudio US Oncology 9735 comparó un esquema de tratamiento que obviara la utilización de las mismas, empleando TC x 4 ciclos (docetaxel-ciclofosfamida) *vs.* el estándar AC, demostrando beneficio en el esquema sin antraciclinas tanto en SLE como en SG, en pacientes con ganglios negativos o tumores de bajo riesgo con afectación axilar. Este es-

quema sin antraciclinas no es eficaz en tumores de alto riesgo con afectación axilar, donde TC es inferior a la administración secuencial de AC-docetaxel según los resultados del estudio BCIRG-005.

Uno de los retos en la consulta de todos los días, y hacia el que se dirigen muchos de los esfuerzos en investigación en los últimos años, es el de poder detectar y/o recopilar la mayor información pronóstica y predictiva tumoral, de cara a seleccionar las pacientes que precisan la administración de un tratamiento adyuvante de las que no precisarían un tratamiento añadido al tratamiento local. Para ello necesitamos evaluar diferentes criterios:

- Estadio tumoral (clasificación TNM).
- Histología y fenotipo: luminal A (receptores hormonales (RH) positivos con bajo índice de proliferación Ki-67), luminal B-Ki 67 (RH positivos con Ki-67 alto), luminal B-HER2 (RH+ con sobreexpresión de HER2), fenotipo HER2 (RH negativos y HER2 +++/+++ o amplificación por FISH) y fenotipo triple negativo (RH negativos y HER2 negativo) –dentro de este último incluiríamos el fenotipo basal–.
- Factores de riesgo anatomopatológicos: invasión linfovascular, invasión perineural, etc.
- Edad y comorbilidades de las pacientes.

Sin embargo, a veces se necesitan herramientas que aportan una mayor información molecular del tumor, como las *plataformas genómicas* (OncotypeDx, MammaPrint, PAM50, etc.), que los clasifican en diferentes *scores* o categorías de riesgo. Se utilizan en tumores en estadios precoces con receptores hormonales positivos, sobre todo cuando no hay afectación axilar o micrometástasis, y complementan la información “clásica”. En función de la categoría de riesgo que atribuyan al tumor, orienta al oncólogo sobre la idoneidad de someter a hormonoterapia y quimioterapia o solo hormonoterapia a estas pacientes con cáncer de mama. Se encuentran en marcha diversos estudios prospectivos que confirmarán el papel de estas plataformas en la práctica diaria (TAILOR-X, MINDACT).

Por lo tanto, el tratamiento adyuvante de quimioterapia en tumores de mama en estadios precoces suele ser un esquema basado en la combinación de antraciclinas y taxanos. Su duración y cadencia varían según el esquema utilizado (secuencial, concomitante, dosis densas), así como variantes sin antraciclinas (TC [docetaxel-ciclofosfamida], CMF [ciclofosfamida-metotrexate-fluorouracilo]).

Los tumores con sobreexpresión de HER2, que representan aproximadamente un 15-20 % del total de cáncer de mama, son tumores con un peor pronóstico y mayor riesgo de recaída. La adicción de un anticuerpo monoclonal como

Uno de los retos en la consulta es poder recopilar la mayor información pronóstica y predictiva tumoral para seleccionar las pacientes que precisan la administración de un tratamiento adyuvante.

El tratamiento adyuvante de quimioterapia en tumores de mama en estadios precoces suele ser un esquema basado en la combinación de antraciclinas y taxanos.

Los tumores con sobreexpresión de HER2 tienen un peor pronóstico. La adicción de trastuzumab (Herceptin®) consiguió una reducción aproximada de un 50 % en el riesgo de recaída tumoral en estas pacientes.

el trastuzumab (Herceptin®) consiguió una reducción aproximada de un 50 % en el riesgo de recaída tumoral en estas pacientes. Los estudios principales que han demostrado el beneficio de este tratamiento son: NSABP B-31/NCCTG N9831, HERA y BCIRG 006:

- En un estudio combinado (análisis en conjunto) de NSABP B-31/NCCTG N9831, las mujeres cuyo tratamiento incluyó 1 año de trastuzumab experimentaron una disminución del 52 % en la mediana del riesgo de recaída de cáncer de mama, en comparación con las que solo recibieron quimioterapia.
- Del mismo modo, HERA demostró que las mujeres que recibieron trastuzumab durante 1 año, después de terminar una quimioterapia adyuvante, experimentaron una disminución de un 46 % en la mediana del riesgo de recaída, en comparación con las que no recibieron trastuzumab después de la quimioterapia.
- En BCIRG 006, un régimen de quimioterapia sin antraciclinas y con trastuzumab produjo una disminución de un 33 % en la mediana del riesgo de recaída, semejante a la disminución del 40 % en la mediana del riesgo de recaída observada cuando se administró trastuzumab en un régimen con antraciclinas. Este estudio demostró que la terapia sin antraciclinas puede ser una opción eficaz y bien tolerada.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante es aquella que se administra previamente al tratamiento quirúrgico, y principalmente se indica en tumores localmente avanzados o inflamatorios, aunque, cada vez más, las características biológicas e inmunohistoquímicas del tumor (fenotipo triple negativo/basal, sobreexpresión HER2) son uno de los criterios de indicación del tratamiento neoadyuvante. Las ventajas principales de este tratamiento son:

- Aumento estadísticamente significativo de la tasa de cirugías conservadoras en pacientes que de entrada eran candidatas a intervenciones más agresivas (con disminución del porcentaje de reintervenciones por márgenes afectados).
- Obtención de información pronóstica, que más adelante va a ayudar en el seguimiento de la paciente:
 - Aunque actualmente es un tema a debate, existen trabajos que correlacionan la obtención de respuesta completa patológica (RCp) con un beneficio en SLE y SG. Parece que este valor pronóstico se cumple principalmente en tumores triple negativos y fenotipo HER2. La RCp generalmente se define como la ausencia de enfermedad residual invasiva en la mama (ypT0/is, ypN0). No obstante, la presencia de carcinoma *in situ* (CIS) residual, ganglios afectados o enfermedad mínima residual no está bien definida.
 - La respuesta completa ganglionar (ypN0) tiene un valor muy importante en la evolución futura de la enfermedad.
- Otro factor que aporta el tratamiento neoadyuvante, que quizás más se valora, es el tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica.

- Además, permite realizar un test *in vivo*: los esquemas de quimioterapia neoadyuvante son muy similares a los utilizados en el contexto de la adyuvancia: antraciclina, taxanos, trastuzumab, platinos en triple negativos, etc. En tumores que no responden al tratamiento no solo aporta información pronóstica, sino que además permite modificar el esquema de quimioterapia hasta encontrar el idóneo.
- Es el escenario idóneo para la obtención de biomarcadores que ayuden a identificar el esquema de tratamiento idóneo para cada paciente, buscando la mayor eficacia con la menor toxicidad, así como biomarcadores predictores o pronósticos. Aunque en los últimos ensayos clínicos se han realizado muchos estudios de biomarcadores (ejemplo, PIK3CA, TOPO2A, MAPK, p53, etc.), aún no disponemos de marcadores útiles que nos ayuden a seleccionar a nuestras pacientes.
- Los diferentes estudios realizados no han mostrado diferencias en supervivencia (SLE y SG) entre quimioterapia neoadyuvante y quimioterapia adyuvante, ni se ha definido el esquema óptimo, aunque en las pacientes HER2 negativo la combinación de antraciclina y taxanos consigue las mejores RPC (aproximadamente el 30 %), principalmente en los tumores triple negativo/basal (Tabla 36.1). En cuanto a las pacientes HER2 positivo, está indicado añadir trastuzumab al esquema de quimioterapia neoadyuvante, con múltiples estudios que evalúan el papel del doble bloqueo anti-HER2 con fármacos como el pertuzumab o el lapatinib (Tabla 36.2).

Se han publicado otros dos estudios más recientes:

- GeparSixto: que evalúa el papel de la adición de carboplatino a esquemas de antraciclina y taxanos en tumores triple negativos y tumores HER2 (estos últimos junto con trastuzumab y lapatinib). Los resultados demostraron un aumento en RPC en tumores triple negativos (53,2 % vs. 36,9 %).
- GeparSepto: estudio FIII presentado en SABCS 2014, que objetivó un aumento de RCp en tumores triple negativo utilizando un esquema de nab-paclitaxel respecto a paclitaxel (RCp 38 % vs 29 %), aunque en el subgrupo de tumores triple negativos el porcentaje de respuesta completa patológica (RCp) se incrementaba de un 25,7 a 48,2 %. (Pendiente de publicación).

Por lo tanto, el tratamiento neoadyuvante es una opción terapéutica que tiene un papel importante, principalmente en tumores localmente avanzados, y sobre todo en histologías con fenotipo triple negativo y HER2.

El tratamiento neoadyuvante es una opción terapéutica que tiene un papel importante principalmente en tumores localmente avanzados, y sobre todo en histologías con fenotipo triple negativo y HER2.

TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE

Pacientes premenopáusicas

En cuanto al tratamiento adyuvante hormonal, en pacientes premenopáusicas el tamoxifeno (SERM) es el fármaco principal, con una duración de al menos 5 años.

TABLA 36.1
SUMARIO DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS CON NEOADYUVANCIA

Estudio	n	QT	cRR (%)	pCR (%)	CC (%)
NSAP-B18	1.523 I-III A	C → AC x 4 AC x 4 → C	80	13	67 frente a 60 (p = 0,002)
NSAPB-B27	2.411 I-III A	AC x 4 → AC x 4 → D x 4 → C C → AC x 4 → D x 4	90,7 frente a 85,5 (p < 0,001)	26,1 frente a 13,7 (p < 0,001)	
EORTC	698 I-III B	C → FEC x 4 FEC x 4 → C	49	4	37 frente a 21
ECTO	1.355 I-III	C → A x 4 → CMF x 4 C → AT x 4 → CMF x 4 AT x 4 → CMF x 4 → C	78	23	65 frente a 34 (p < 0,001)
ACCOG	363 T ≥ 3 cm o CMI	AC x 6 → Cir AT x 6 → Cir	71 frente a 61 (p = 0,06)	24 frente a 21 (p = 0,61)	20
GEPARDUO	913 T2-3N0- 2M0	AD2w x 4 → CIR AC x 4 → D x 4 → CIR	85 frente a 75 (p < 0,001)	14 frente a 7 (p < 0,001)	75 frente a 66 (p < 0,005)
AGO	631 IIA-III B	E2w X 3 → T2w x 3 ET x 4		18 frente a 10 (p = 0,03)	66 frente a 55 (p = 0,26)
GREEN	258 I-III B	Tw x 12 → FAC x 4 T x 4 → FAC x 4		28 frente a 15 (p = 0,02)	p = 0,05
ABERDEEN	162 IIA-III B	CAVP x 4 → CAVP x 4 → Cir CAVP x 4 → D x 4 → Cir	85 frente a 64 (p = 0,03)	31 frente a 15 (p = 0,06)	67 frente a 48 (p = 0,01)
GEPARTRIO	2.090 T ≥ 2 cm, T4 o N3	TAC → NX		7 frente a 2	

AC: doxorubicina más ciclofosfamida; AD: doxorubicina y docetaxel; AT: doxorubicina y paclitaxel; C: ciclofosfamida; CAVP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; CC: cirugía conservadora; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo; D: docetaxel; ET: epirubicina y paclitaxel; FAC: fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida; FEC: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; NX: vinorelbina y capecitabina; pCR: respuesta patológica completa; RR: porcentaje de respuestas; QT: quimioterapia; TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.

Fuente: Rev Senol Mamar. 2012;25:14.

En pacientes premenopáusicas el tamoxifeno es el fármaco principal, con una duración de al menos 5 años.

El empleo de SERM prolongado hasta 10 años disminuye un 15 % la mortalidad por cáncer de mama y aporta un beneficio de un 10 % en SG, basado en los estudios ATLAS (*Lancet*, 2013) y aTTom (ASCO, 2013), con más de 20.000 pacientes reclutadas, donde se demuestra el beneficio significativo tanto en tasa de recurrencia como en disminución de mortalidad a

TABLA 36.2
SUMARIO DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS HER2 POSITIVO

<i>Estudio</i>	<i>pCR (%)</i>
Buzdar	65 frente a 26 (p = 0,016)
NOAH	43 frente a 23 (p = 0,002)
GeparQuattro	31,7 frente a 15,7 (p < 0,001)
GeparQuinto	50,4 frente a 35,2 (p < 0,005)
NeoAltto	51,3 frente a 29,5 frente a 24,7 (p < 0,01)
Neosphere	45,8 frente a 29 (p = 0,031)

pCR: respuesta patológica.
Fuente: Rev Senol Mamar. 2012;25:14.

partir de los 10 años de tratamiento con SERM en todos los subgrupos. No obstante, parece que este tratamiento prolongado debe indicarse en pacientes con algún factor de riesgo asociado, vigilando los efectos secundarios de este fármaco como son los fenómenos tromboembólicos y el aumento de carcinoma de endometrio.

La actualización de los datos del estudio SOFT vuelve a recalcar el papel de la supresión de la función ovárica (SFO) en pacientes premenopáusicas. Se trata de un estudio con 3.000 pacientes premenopáusicas con una mediana de edad de 43 años, diagnosticadas de cáncer de mama luminal (RH+) en estadios precoces (35 % con afectación axilar), con un seguimiento de 67 meses. Se observó que las mujeres < 35 años que reciben quimioterapia y recuperan la función ovárica se benefician de manera significativa de la SFO, con un beneficio en SLE, tanto en combinación con SERM como con inhibidores de la aromataasa (IA). En los tumores de mejor pronóstico, que no precisan la administración de tratamiento de quimioterapia, no se observa este beneficio de la SFO. No obstante, los efectos adversos y toxicidad de esta maniobra necesitarán un seguimiento a largo plazo para ver si el beneficio en SLE impacta finalmente en la SG.

Pacientes posmenopáusicas

En cuanto a estas pacientes, los IA durante 5 años son el tratamiento estándar.

No obstante, otras estrategias terapéuticas como tratamientos más prolongados con IA en tumores con factores de riesgo dependen de los resultados de varios estudios inconclusos (MA 17R, NSABPB42, IDEAL, ABCSG-16). Es importante vigilar la toxicidad de este grupo de fármacos, principalmente los eventos óseos como osteoporosis y fracturas, precisando la utilización de bisfosfonatos y suplementos de calcio-vitamina D en muchas de las pacientes.

En pacientes posmenopáusicas, los inhibidores de la aromataasa durante 5 años son el tratamiento estándar.

BIBLIOGRAFÍA

- Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term follow up of breast cancer patients: the past 30-year report. *Cancer*. 1974;33(4):1145-50.
- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *JCO*. 2006;20:2019-27.
- Bonadonna G, Rossi A, Tancini G, Bajetta E, Marchini S, Brambilla C, et al. Ten year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1985;5(2):95-115.
- Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res*. 1992;52(8):2127-37.
- Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagi GN. Ten year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1989;12(2):123-8.
- Christy CJ, Thorsteinsson D, Grube BJ, Black D, Abu-Khalaf M, Chung GG, et al. Preoperative chemotherapy decreases the need for re-excision of breast cancers between 2 and 4 cm diameter. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(3):697-702.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, 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 randomized trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
- Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant vs sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2 normal, node positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3877-84.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. *Globocan 2012 v1.0, Cnacer Incidence and Mortality Worlwide: IARC CancerBase No. 11 (Internet)*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide eith and without interval reinduction therapy compared with 6 months of CMF in positive node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results form the NSABP B-15. *J Clin Oncol*. 1990;8(9):1483-96.
- Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg*. 1968;168(3):337-56.
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian supresión in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, 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;30;375(9712):377-84.
- Henderson JC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):976-83.
- Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *JCO*. 2005;23(36):9304-11.
- 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 of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1177-83.

- Mackey JR, Martín M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, et al. Adjuvant TAC in node positive breast cancer: 10 year follow up of the phase 3 BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):72-80.
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3686-96.
- Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Aranda I, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2200-10.
- Paradiso A, Schittulli F, Cellamare G, Mangia A, Mazzullo F, Lorusso V, et al. Randomized clinical trial of adjuvant FEC for patients with fast-proliferating, node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(19):3929-37.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *JCO.* 2008;26:778-85.
- Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3351-7.
- Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (Gepar-Sixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.

Tratamiento radioterápico en el cáncer de mama

M. Lloret Sáez-Bravo, P. C. Lara Jiménez, V. Vega Benítez, I. Gutiérrez Giner

Introducción

Radioterapia y técnicas de tratamiento

Radioterapia adyuvante a cirugía

Radioterapia tras cirugía conservadora

Radioterapia tras mastectomía

Radioterapia sobre áreas ganglionares

Radioterapia tras tratamiento sistémico

neoadyuvante y cirugía

Secuencia de la radioterapia postoperatoria

Radioterapia en recidivas

Radioterapia en recidiva local

Radioterapia en enfermedad metastásica

Radioterapia tras tratamiento sistémico

neoadyuvante sin respuesta

Radioterapia tras reconstrucción mamaria

Toxicidad de la radioterapia

Conclusiones

Resumen de las indicaciones de radioterapia en cáncer de mama

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) es parte integral del tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama. Su papel está ligado íntimamente a la cirugía, contribuyendo al control local de la enfermedad, si bien se ha demostrado también que incrementa la supervivencia de las pacientes.

El tratamiento del cáncer de mama ha ido evolucionando en los últimos años a medida que se ha ido avanzando en el conocimiento de la biología y de la historia natural del tumor. Varios hechos relevantes han cambiado el tratamiento de este cáncer, especialmente en relación con la RT:

1. La RT ha hecho posible el reemplazo de la mastectomía por la cirugía conservadora.
2. Los programas de *screening* implementados en los últimos años han tenido como resultado una mayor detección de cáncer de mama en estadios iniciales, por lo que la RT va a estar indicada en la mayor parte de los cánceres que se diagnostican actualmente.
3. Los tratamientos sistémicos neoadyuvantes, al reducir el tamaño del tumor en la mama, permiten la cirugía en tumores inicialmente avanzados o no susceptibles de cirugía conservadora debido a resultados estéticos desfavorables. La RT es también parte fundamental de la conservación de la mama en estos casos.
4. El desarrollo y la implantación de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) permiten el estudio de la situación ganglionar axilar de una manera mínimamente invasiva. Este hecho ha supuesto un cambio en el tratamiento de la axila, pasando del vaciamiento axilar a la realización de la BSGC, seguida de radioterapia en un elevado porcentaje de los casos.
5. Las características biológicas de los tumores agrupadas en subtipos moleculares los categorizan según pronóstico y respuesta a los tratamientos sistémicos, pero además pueden determinar el tipo de RT, por lo que será un factor que se debe considerar cuando se planifique este tratamiento.
6. Los avances tecnológicos en planificación –Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)– y control por imagen del tratamiento –Image Guided Radiation Therapy (IGRT)– permiten una mayor conformación de la dosis a los volúmenes tumorales en riesgo, minimizando los efectos secundarios.
7. Por último, los avances en el conocimiento de las bases biológicas permiten administrar dosis equivalentes de radiación en menos tiempo (hipofraccionamiento), aportando un beneficio a la calidad de vida de las pacientes.

RADIOTERAPIA Y TÉCNICAS DE TRATAMIENTO

La RT consiste en la administración de radiaciones ionizantes sobre un volumen tumoral en riesgo, preservando los tejidos sanos circundantes. En el tratamiento del cáncer de mama se pueden utilizar diferentes técnicas: RT externa, braquiterapia y RT intraoperatoria, solas o en combinación.

En la *RT externa (RTE)* la fuente de radiación está fuera del paciente. Se realiza generalmente mediante aceleradores lineales que producen haces de fotones de diferentes energías, lo cual permite una mayor versatilidad en la planificación dosimétrica. Tradicionalmente se utiliza la tridimensional (3D) (Figura 37.1), pero existen técnicas que se están introduciendo de forma progresiva, como la IMRT y la SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy), que permiten una mejor conformación de la dosis en el volumen a tratar, evitando la irradiación a dosis altas en tejidos sanos.

En la *braquiterapia* (del griego *braqui*: corto) la fuente de radiación está en contacto con la mama, por lo que es necesaria la colocación de catéteres en quirófano (implante intersticial, MammoSite, etc.) por los que avanzará la fuente radiactiva (Ir^{192}).

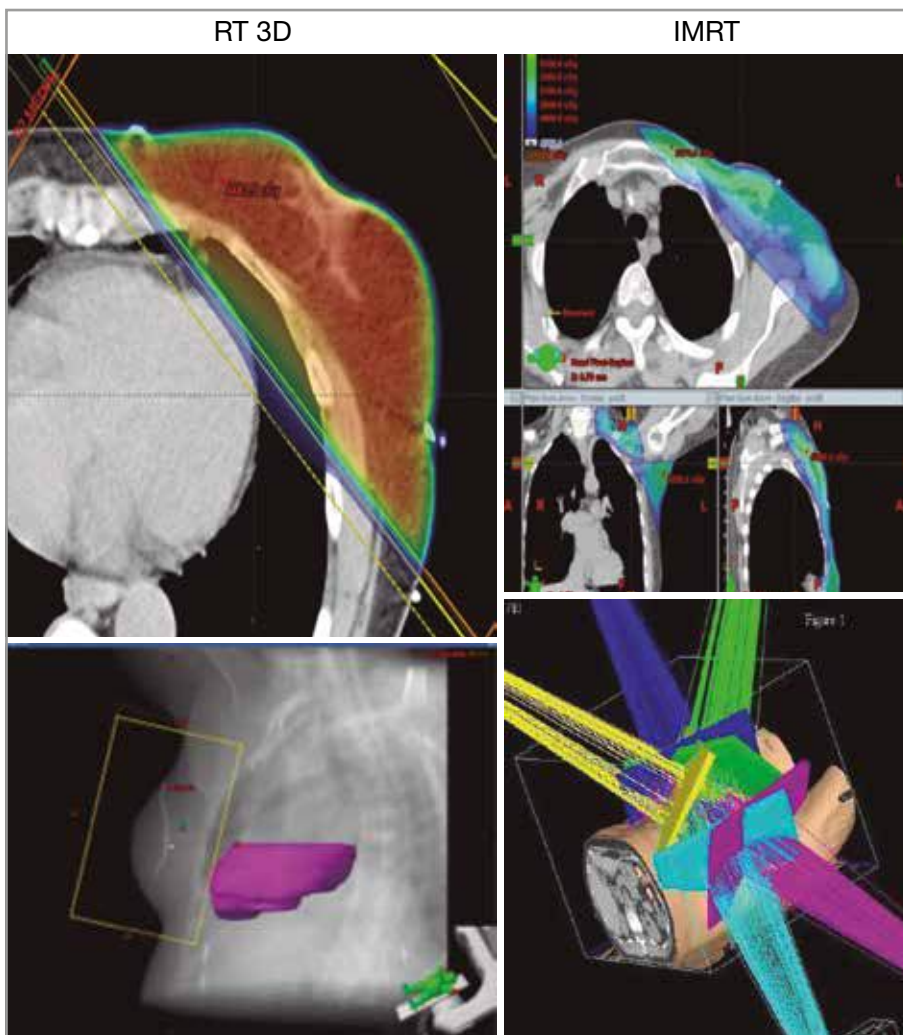


Figura 37.1. Planificación 3D y campos de irradiación de mama izquierda. Destacado en color rosa el corazón. Planificación IMRT y campos de irradiación de mama izquierda.

El volumen a tratar mediante esta técnica queda circunscrito al interior del volumen en riesgo. Por tanto, solo recibe tratamiento la zona que está implantada, con escasa irradiación de tejidos circundantes (Figura 37.2 y 37.3).

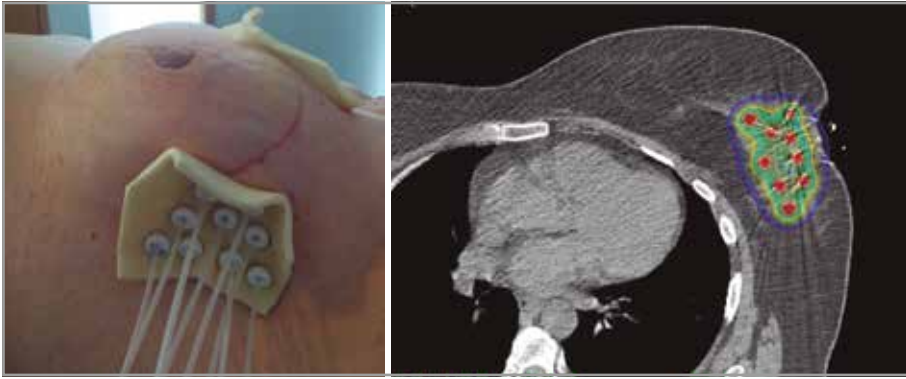


Figura 37.2. Planificación de irradiación parcial de mama derecha mediante braquiterapia. La conformación de la dosis se realiza sobre el lecho quirúrgico.



Figura 37.3. Braquiterapia de paciente portadora de prótesis mamaria, localización del tumor facilitada por los clips quirúrgicos y resultado estético.

En el caso de RT *intraoperatoria* (IORT), el tratamiento se realiza en el mismo acto quirúrgico, una vez reseca el tumor. La administración de IORT se realiza mediante equipos de kilovoltaje (fotones de 50 Kv) o electrones (Figura 37.4).

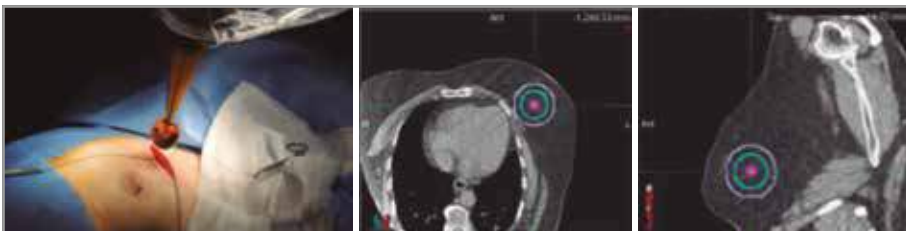


Figura 37.4. Aplicador de Intrabeam®. Planificación de irradiación parcial mediante Intrabeam®: delimitación del volumen de irradiación al target.

Tanto las técnicas de braquiterapia como las de IORT pueden ser usadas como tratamiento exclusivo (irradiación parcial de la mama) o como sobredosificación (*boost*).

La elección de estas técnicas dependerá de las características del tumor y de la paciente, y es el oncólogo radioterápico quien seleccionará la más adecuada en cada situación, teniendo en cuenta todos estos factores.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE A CIRUGÍA

Radioterapia tras cirugía conservadora

La mayoría de carcinomas *in situ* y de carcinomas infiltrantes en estadios iniciales se van a beneficiar del tratamiento quirúrgico conservador seguido de RT. Este tratamiento ha reemplazado a la mastectomía, con tasas de control local similares entre ambos tratamientos.

Se han publicado tres metaanálisis que examinan el papel de la RT tras cirugía conservadora (EBCTCG 2000; Clarke y cols., 2005; Darby y cols., 2011). El último publicado analizaba 17 estudios randomizados que incluían a 10.801 pacientes (Darby y cols., 2011). En la serie global, la RT redujo el riesgo de cualquier recurrencia locorregional o a distancia del 35 al 19,3 % ($p < 0,00001$) tras 10 años de seguimiento, así como el riesgo de muerte cáncer específica del 25,2 al 21,4 % ($p = 0,00005$). Estos resultados mostraron beneficio en todas las pacientes, independientemente del estatus ganglionar. La RT no solo contribuye al control local de la enfermedad, sino también en la supervivencia, de manera que por cada 4 recidivas que se evitan a 10 años se evita una muerte por cáncer a los 15 años.

El esquema de RT considerado como estándar consiste en la administración de 45-50 Gy (dosis total), en fracciones de 1,8-2 Gy/día, 5 días a la semana, durante 5 semanas (25 fracciones). Este esquema está siendo reemplazado por los llamados *esquemas de hipofraccionamiento*, que consisten en la administración de fracciones de 2,67 Gy/día, durante 3 semanas (15-16 fracciones). Estos esquemas están basados en estudios randomizados con más de 10 años de seguimiento (Tabla 37.1). La disminución del tiempo total de tratamiento se traduce en un aumento de la calidad de vida de la paciente, sin implicar un aumento de la toxicidad aguda ni tardía.

Dado que el 90 % de las recidivas locales ocurren en el lecho de la tumorectomía o en regiones peritumorales, en los últimos años se ha planteado la irradiación únicamente del lecho quirúrgico, *irradiación parcial acelerada de la mama*, como una opción frente a la RT de toda la glándula mamaria. Desde las Sociedades Europea y Americana de Oncología Radioterápica se han definido los criterios de las pacientes candidatas a irradiación parcial acelerada: edad ≥ 50 años, ductal

La mayoría de carcinomas in situ y de carcinomas infiltrantes en estadios iniciales se van a beneficiar del tratamiento quirúrgico conservador seguido de RT.

El esquema de RT considerado como estándar consiste en la administración de 45-50 Gy, en fracciones de 1,8-2 Gy/día, 5 días a la semana, durante 5 semanas (25 fracciones).

TABLA 37.1
ESTUDIOS DE FASE III CON ESQUEMAS DE HIPOFRACCIONAMIENTO EN CÁNCER DE MAMA

Estudio	Año	n	Estadio	Dosis RT (n.o ff), duración	SLRL	SA %
Whelan, 2010	2002-2010	612	pT1-2N0	50 Gy (25 ff), 5 semanas	93,3	84,0
		622		42,5 Gy (16 ff), 22 días	93,8	84,0
START-B (Haviland, 2013)	2008-2013	1.105	pT1-3N0	50 Gy (25 ff), 5 semanas	94,8	80,8
		1.110		40,6 Gy (15 ff), 3 semanas	96,2	84,1

ff: fracción; n: tamaño muestral; SA: supervivencia absoluta; SLRL: supervivencia libre de recaída local; RT: radioterapia.

infiltrante, tumor ≤ 3 cm, N0, sin invasión vascular, sin carcinoma intraductal extenso, márgenes libres. No consideran como criterios el grado de diferenciación, la proliferación tumoral (Ki-67) ni la sobreexpresión de HER2.

La mayoría de las series publicadas sobre irradiación parcial utilizan técnicas que permiten una mayor conformación de la dosis en la zona que se va a tratar, con una dosis menor a tejidos sanos, como son la RT intraoperatoria (IORT) y la braquiterapia (Tabla 37.2).

TABLA 37.2
PRINCIPALES ESTUDIOS DE IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA DE MAMA

Estudio	Pacientes	Dosis	Seguimiento medio	Recidiva local
TARGIT, 2014 (Intrabeam®)	3.451	20 Gy	29 meses	2,1 %
Mammosite (Khan, 2012)	1.499	34 Gy (10 fracciones)	59 meses	3,5 %
ELIOT (Leonardi, 2013)	1.822	21 Gy	71 meses	4,9 %

La braquiterapia nos permite irradiar el lecho quirúrgico completando el tratamiento en 4-5 días, dependiendo del esquema utilizado. El estudio de Polgar y cols. (2013) demuestra tasas de control local similares a la irradiación total de la mama con radioterapia externa (RTE).

Un paso más en el acortamiento del tratamiento es la IORT (1 día de tratamiento). Destaca el estudio TARGIT A: un estudio de fase III que muestra resultados equiparables entre la irradiación del lecho quirúrgico mediante Intrabeam® y la RTE de la mama.

El beneficio de la irradiación parcial no es solo la preservación de los tejidos sanos, sino también la disminución del tiempo de tratamiento (desde 1 día en la IORT a 5 días en la braquiterapia), lo que va a repercutir en la calidad de vida de las pacientes, por lo que esta técnica está empezando a imponerse como de elección en los casos que cumplen los criterios antes descritos.

En un intento de aumentar el control local de la enfermedad, se ha estudiado si un aumento de la dosis total al lecho quirúrgico, *boost*, se traduce en una disminución de las recidivas. En el ensayo EORTC 22881-10882 que incluye 5.569 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios I-II, menores de 70 años, con cirugía conservadora (tumorectomía + vaciamiento axilar) y RT adyuvante (50 Gy, 2 Gy/fracción) se analiza la repercusión del aumento de dosis en el control local (Bartelink y cols., 2001). Las pacientes con resección microscópica completa se aleatorizaron a recibir un *boost* de 16 Gy en el lecho tumoral frente a no recibir más RT adicional. En este estudio se consideraron márgenes libres cuando el tumor no tocaba la tinta china (≥ 1 mm). Con una mediana de seguimiento de 5,1 años, se observó un 7,3 % de recidivas locales en el grupo control frente al 4,3 % en el grupo de *boost* ($p < 0,001$). En el análisis por subgrupos, el beneficio del *boost* era especialmente relevante en pacientes menores de 50 años, aunque la reducción del riesgo era similar en todos los grupos de edad. Sobre la base de estos resultados se debe considerar la administración de un *boost* en aquellos tumores con márgenes próximos, especialmente en el subgrupo de mujeres menores de 50 años.

Se debe considerar la administración de un boost en aquellos tumores con márgenes próximos, especialmente en el subgrupo de mujeres menores de 50 años.

El riesgo de recidiva local va a depender de factores como la edad, el grado de diferenciación tumoral, los receptores hormonales y fundamentalmente los márgenes quirúrgicos. Se han llevado a cabo estudios randomizados en grupos de bajo riesgo de recidiva local para definir el papel de la irradiación. El estudio CALGB 9343 analizó pacientes ≥ 70 años con tumores T1, receptores de estrógeno positivo, tratadas con tumorectomía, y a las que se randomizó para recibir tamoxifeno con RT vs. tamoxifeno solo (Hughes y cols., 2013). Tras un seguimiento de 12,6 años se objetivó un mayor control local de la enfermedad en el brazo de RT, con una disminución del porcentaje de recidivas a 10 años del 8 %. El escaso número de casos randomizados no tenía poder estadístico para detectar diferencias en supervivencia. En el estudio de la RTOG 9.804 se analizaron pacientes con carcinoma ductal *in situ* de riesgo favorable ($< 2,5$ cm, márgenes > 3 mm), demostrando un aumento del control local en el subgrupo que habían recibido cirugía con RT vs. cirugía sola (0,9 vs. 6,7 %), tras 7 años de seguimiento (McCormick y cols., 2015).

Estos resultados confirman el valor de la RT adyuvante, independientemente de las características del tumor y de la edad de la paciente.

Radioterapia tras mastectomía

Se ha demostrado el beneficio de la irradiación del lecho de mastectomía y las áreas ganglionares tras mastectomía en pacientes de alto riesgo (EBCTCG, Clarke y cols., 2005). Los criterios de alto riesgo de recidiva local son tumores de gran tamaño (> 5 cm), con márgenes próximos o positivos y/o con afectación ganglionar y/o invasión extracapsular.

Se ha demostrado el beneficio de la irradiación del lecho de mastectomía y las áreas ganglionares tras mastectomía en pacientes de alto riesgo.

Alto riesgo de recidiva local en tumores de gran tamaño (> 5 cm), con márgenes próximos o positivos y/o con afectación ganglionar y/o invasión extracapsular.

La RT consigue en estas pacientes un aumento significativo del control locorregional, independientemente del tratamiento sistémico. En aquellas pacientes con afectación ganglionar tras mastectomía, la RT consigue una reducción del riesgo de recidiva local a 5 años del 23 al 6 %. Esto se traduce en una disminución de la mortalidad por cáncer de mama estadísticamente significativa ($p < 0,02$), del 61 % al 56 %.

Radioterapia sobre áreas ganglionares

La administración de RT sobre áreas ganglionares en las pacientes que presentan afectación ganglionar disminuye el riesgo de recidiva. Aún sin evidencia científica definitiva, los criterios utilizados para la irradiación de las áreas ganglionares eran la afectación de > 3 ganglios y/o la invasión extracapsular ganglionar. Sin embargo, los resultados del estudio EBCTCG-2005 mostraron el beneficio de la RT ganglionar también en presencia de 1-3 ganglios afectados. Efectivamente, en el análisis por subgrupos de este estudio, la reducción en la tasa de recidiva local a 5 años era similar entre las pacientes con 1-3 ganglios positivos y con > 3 ganglios (se disminuye en un 12 % y en un 14 %, respectivamente).

Existe evidencia demostrada del beneficio de la indicación de RT ganglionar, siempre que exista afectación ganglionar, independientemente del número de ganglios afectados.

Un metaanálisis posterior confirmó la disminución del riesgo de recidiva locorregional a 10 años ($p < 0,00001$), así como de la muerte causa-específica a los 15 años ($p = 0,01$) tras la administración de RT en pacientes con ganglios afectados (Darby y cols., 2011).

Por tanto, en el momento actual existe evidencia demostrada del beneficio de la indicación de RT ganglionar, siempre que exista afectación ganglionar, independientemente del número de ganglios afectados.

Además, con la implantación de la BSGC, la RT está adquiriendo un protagonismo mayor en el control de la enfermedad ganglionar. Así, a partir de la publicación de los resultados del estudio Z011 (Giuliano y cols., 2011), no se realiza vaciamiento axilar en las pacientes con ≤ 2 ganglios centinelas positivos, administrando RT en las áreas ganglionares para conseguir el control de la enfermedad ganglionar subclínica. El estudio AMAROS compara la linfadenectomía y la irradiación ganglionar en pacientes con ganglio centinela positivo, mostrando similares tasas de control local entre ambos tratamientos, con menor toxicidad en el brazo de RT (Donker y cols., 2014). Estos resultados apoyarían el tratamiento con RT ganglionar, obviando el vaciamiento axilar en otras situaciones con BSGC positiva, como en el caso de BSGC prequimioterapia y posquimioterapia.

Radioterapia tras tratamiento sistémico neoadyuvante y cirugía

La evidencia disponible sobre la eficacia de la RT en cuanto al control local, supervivencia causa específica y supervivencia global está basada en ensayos en

donde su indicación fue establecida a partir de los factores patológicos del tumor primario y de los ganglios regionales, no alterados por el tratamiento sistémico neoadyuvante (quimioterapia, hormonoterapia). Por tanto, todas las pacientes que reciben tratamiento sistémico neoadyuvante seguido de cirugía conservadora deberán recibir siempre RT adyuvante. Es más, incluso en pacientes con respuesta patológica completa tras quimioterapia y mastectomía se han detectado un 19 % de RL si se obvia la RT adyuvante (Buchholz y cols., 2002).

La técnica de RT utilizada en estos casos va a ser la RT externa. Al igual que en los estadios iniciales, se puede administrar mediante fraccionamiento clásico o utilizar hipofraccionamiento.

Todas las pacientes que reciben tratamiento sistémico neoadyuvante seguido de cirugía conservadora deberán recibir siempre RT adyuvante.

Secuencia de la radioterapia postoperatoria

La secuencia óptima para la administración del tratamiento adyuvante con quimioterapia y RT ha sido analizada en diferentes estudios. El metaanálisis de Hickey (2013) muestra que el retraso en la administración del tratamiento de radioterapia 2-7 meses después de la cirugía no tiene un impacto negativo en los resultados.

Por otro lado, no se ha evidenciado un incremento de los efectos adversos cuando se realiza el tratamiento de RT concurrente con trastuzumab, por lo que la administración concomitante de ambos tratamientos es segura y evita retrasos en el inicio de RT.

RADIOTERAPIA EN RECIDIVAS

Radioterapia en recidiva local

Se ha estimado la tasa de recidivas locales por año en un 0,5-2 %, siendo del 10-15 % a los 20 años. Las recidivas locales tienen un impacto desfavorable en la supervivencia, especialmente si son sintomáticas y/o si aparecen en los 5 primeros años. Es fundamental, por tanto, el diagnóstico de la recidiva en la fase asintomática, para poder ofertar un tratamiento radical. El tratamiento estándar de la recidiva local es la mastectomía, presentando un 10 % de segundas recidivas.

Sin embargo, en los últimos años se está produciendo un cambio en el planteamiento terapéutico de la recidiva local. Como ya se ha comentado previamente, la mayoría de las recidivas están próximas al lecho quirúrgico y, además, la mayoría de las recidivas se diagnostican precozmente, siendo menores de 2 cm. Teniendo en cuenta estas dos premisas, se ha propuesto la realización de un *segundo tratamiento quirúrgico conservador*. Como era de esperar, la ausencia de RT en este segundo tratamiento supuso tasas de segundas recidivas del 20-30 %. La experiencia actual con irradiación parcial de la mama en los tumores de riesgo favorable nos hace plantear la posibilidad de un segundo tratamiento conservador

Tras una recidiva local, la posibilidad de un segundo tratamiento conservador, preferiblemente con IORT o braquiterapia, es una alternativa a la mastectomía que ofrece excelentes resultados.

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 IORT. En los diferentes estudios publicados con estos tratamientos, la tasa de segundas recidivas se reduce a cifras por debajo del 10 %, con una toxicidad crónica aceptable (Hannouin-Levi y cols., 2011).

Por tanto, tras una recidiva local, la posibilidad de un segundo tratamiento conservador, preferiblemente con IORT o braquiterapia, es una alternativa a la mastectomía que ofrece excelentes resultados.

Radioterapia en enfermedad metastásica

La RT es una excelente opción terapéutica para paliar síntomas derivados de algunas metástasis, especialmente óseas y cerebrales. Se suelen utilizar esquemas de fraccionamiento cortos, incluso en sesión única, que han demostrado similares resultados (8 Gy en una fracción, 20 Gy en 4-5 fracciones, 30 Gy en 10 fracciones).

En los últimos años está surgiendo el concepto del paciente oligometastásico, es decir, aquel que se presenta con un número limitado de metástasis (< 4-5). En estos casos, la RT puede tener un papel relevante, ya que los avances tecnológicos pueden permitir la irradiación de la metástasis a dosis ablativas consiguiendo erradicar la enfermedad. Hablamos de técnicas complejas de RT como la SRS (*Stereotactic Radiosurgery*), que permite el tratamiento de metástasis cerebrales y la SBRT (*Stereotactic Body Radiation Therapy*), que permite la irradiación de metástasis en cualquier localización, fundamentalmente en pulmón, hígado y huesos. Son tratamientos que se administran en pocas fracciones, con gran conformación de la dosis sobre el tejido que se va a irradiar y, por tanto, con toxicidad limitada para el paciente. Existen actualmente estudios de fase II que demuestran la alta efectividad de estos tratamientos de RT en pacientes metastásicos con tasas de respuesta completa entre el 70 y 90 % a 2 años (Figura 37.5).

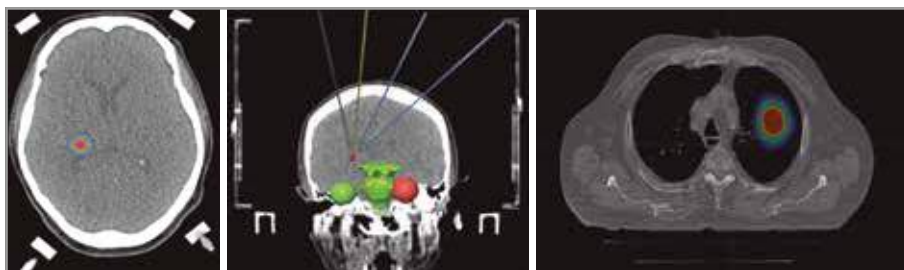


Figura 37.5. Irradiación de metástasis cerebral mediante técnica compleja SRS (radiocirugía) e irradiación de metástasis pulmonar mediante SBRT.

Radioterapia tras tratamiento sistémico neoadyuvante sin respuesta

Existen situaciones en las que el tumor no responde al tratamiento sistémico, por lo que persisten criterios de irreseccabilidad (T4 y/o N2). En estas situaciones de poca respuesta del tratamiento sistémico, la probabilidad de diseminación metastásica es muy elevada, por lo que la realización de un tratamiento mutilante como la mastectomía no estaría justificada. La administración de altas dosis de radiación podría conseguir un aumento del control locorregional de la enfermedad y evitar la mastectomía. Se han llevado a cabo estudios que demuestran un mayor control de la enfermedad a medida que se aumenta la dosis administrada. Los esquemas de RT que utilizan hiperfraccionamiento permitirían aumentar la dosis total administrada, con mayor control de la enfermedad locorregional y una toxicidad aceptable. Estos esquemas consisten en la administración de 2 fracciones pequeñas (< 2 Gy/fracción) al día, separadas > 6 horas, durante 7 semanas. En la serie de Carmona y cols. (2012) se incluyen 184 pacientes con más de 20 años de seguimiento, tratadas con RT hiperfraccionada sobre la mama (81,6 Gy, 1,2 Gy/fracción, x 2 fracciones/día, en 7 semanas), consiguiendo un control local de la enfermedad superior al 80 %.

RADIOTERAPIA TRAS RECONSTRUCCION MAMARIA

Es posible que tras realizarse una reconstrucción mamaria exista indicación de RT, bien de forma inmediata o tras recidiva local. Cuando la RT se hace sobre mamas con prótesis, puede afectarse la cosmesis, con mayor probabilidad de retracción, dolor e incluso rotura protésica que obligue a su recambio. Sin embargo, esto no debe ser motivo para alterar la indicación de RT.

La irradiación parcial de la mama mediante braquiterapia puede ser una alternativa en estos casos, al reducir notablemente la dosis de radiación que llega a la prótesis y, por tanto, las posibles complicaciones (Figura 37.6). En el caso de prótesis retropectorales, se pueden emplear técnicas de IMRT que faciliten la irradiación de la glándula mamaria al minimizar la dosis que llega a la prótesis, lo que se traducirá en un menor riesgo de complicaciones.

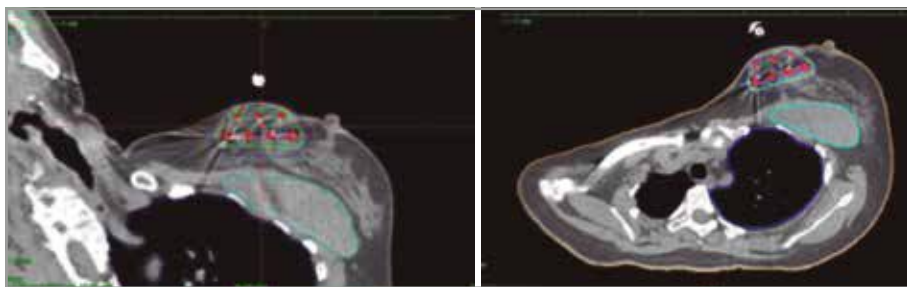


Figura 37.6. Planificación de irradiación parcial en mama con prótesis.

TOXICIDAD DE LA RADIOTERAPIA

Tras un tratamiento de radioterapia se pueden observar efectos secundarios derivados de la acción de la radiación sobre los tejidos sanos.

La *toxicidad aguda* es la que se produce durante la irradiación, siendo el eritema o enrojecimiento cutáneo el principal efecto observado. Su resolución es generalmente satisfactoria y se produce en las semanas siguientes a la finalización de la RT.

La *toxicidad tardía* se observa transcurridos 6 meses de haber finalizado la RT. La fibrosis subcutánea y la hiperpigmentación son los efectos secundarios más frecuentemente observados, sin repercusión en la calidad de vida del paciente. De forma absolutamente excepcional puede aparecer linfedema de miembro superior, neumonitis, toxicidad cardíaca y tumores radioinducidos.

El exquisito diseño por IMRT de los volúmenes de tratamiento disminuye la dosis al pulmón (neumonitis), al parénquima mamario (tumores radioinducidos) o al corazón. De esta manera, cuando se tratan tumores de mama izquierda, la dosis de radiación que recibe el miocardio es muy baja con las técnicas actuales de RT (IMRT/IGRT), por lo que la tasa de eventos cardíacos es prácticamente similar entre la población normal y las pacientes que han recibido RT (Darby y cols., 2013). La sustitución del vaciamiento axilar por la RT en casos N+ reduce de forma relevante la tasa de linfedema.

CONCLUSIONES

La RT es imprescindible en el tratamiento del cáncer de mama, ya que permite la conservación de esta.

La administración de RT no solo reduce el riesgo de recurrencia locoregional de forma significativa, sino que influye positivamente en la supervivencia. Por cada 4 recidivas evitadas a los 10 años se evita un fallecimiento por cáncer de mama a los 15 años. La disminución de la mortalidad es independiente tanto del estatus ganglionar como de otros factores de riesgo.

El desarrollo de nuevas técnicas de irradiación (IMRT), así como el uso de braquiterapia y radioterapia intraoperatoria, permite una mayor conformación de la dosis y el uso de altas dosis por fracción (hipofraccionamiento), lo que se traduce en una disminución de los tiempos de tratamiento y de la toxicidad, que repercute en una mayor calidad de vida para las pacientes.

Las técnicas complejas de irradiación (IMRT, SBRT, SRS) permiten el tratamiento con intención radical en las pacientes oligometastásicas.

El desarrollo de las técnicas de RT ha permitido al cirujano modificar el tratamiento del cáncer de mama. Ha conseguido el máximo control local de la enfermedad y ha aumentado la supervivencia con tratamientos menos mutilantes, además de mejorar la calidad de vida de las pacientes.

En esta línea, se dispone del hipofraccionamiento, que reduce considerablemente el tiempo del tratamiento radioterápico con iguales resultados, y de la RIO

(radioterapia intraoperatoria), que permite en el mismo acto quirúrgico que la paciente complete su tratamiento local con el máximo beneficio psicológico, físico y social.

RESUMEN DE LAS INDICACIONES DE RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

Tras cirugía conservadora (carcinoma *in situ* o estadios iniciales o tras tratamiento sistémico neoadyuvante):

- RT sobre mama. Se puede utilizar:
 - Fraccionamiento estándar: 50 Gy, 25 ff, 2 Gy/fracción.
 - Hipofraccionamiento: 40 Gy, 15ff, 2.66 Gy/fracción.
 - Tras tratamiento neoadyuvante o en caso de márgenes próximos, se administra un *boost* que puede ser concomitante o secuencial (RTE, braquiterapia, IORT).
- Irradiación parcial de la mama. Criterios: ≥ 50 años, tumores ≤ 3 cm, sin invasión vascular, márgenes ≥ 1 cm. La técnica a utilizar puede ser braquiterapia de alta o de baja tasa, externa (3D, IMRT) o intraoperatoria (RIO). En este caso la edad es ≥ 45 años.
- RT ganglionar. Siempre que exista afectación ganglionar demostrada (por biopsia del ganglio centinela [BGC] o linfadenectomía axilar). Se puede utilizar fraccionamiento estándar o hipofraccionamiento.

Tras mastectomía:

- RT sobre pared torácica:
 - T3 y/o N1-3 y/o márgenes a < 1 mm.
 - Se puede utilizar fraccionamiento estándar o hipofraccionamiento (2,67 Gy/fracción), reduciendo el tiempo total de tratamiento.
 - En caso de carcinoma *in situ* se considerará RT adyuvante si existiesen márgenes afectados, según las características del tumor y la paciente (edad, comorbilidades).
- RT ganglionar:
 - T3 y/o N1-3. Se puede hacer con fraccionamiento estándar o hipofraccionamiento.
 - T2N0 y factores de alto riesgo (edad < 40 años, invasión vascular, etc.) se puede considerar.

RT con intención radical (si no hay respuesta a tratamiento sistémico o no es operable):

- RT sobre mama:
 - T1-T4. Se puede utilizar fraccionamiento estándar (2 Gy/fr, DT 70 Gy) o hiperfraccionamiento (1,2-1,5 Gy/fr x 2 fr/día, DT 81,6-60 Gy según ki-67). Se reducirán campos de irradiación en el *boost*.
 - T4d se tratará todo el volumen mamario hasta dosis radicales (60 Gy, 70 Gy, 81,6 Gy según fraccionamiento).
- RT ganglionar: se puede hacer con fraccionamiento estándar o hiperfraccionamiento (50 Gy, 60 Gy según fraccionamiento).

BIBLIOGRAFÍA

- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert W, Barillot I, 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.
- Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):17-23.
- Carmona Vigo R, Henríquez Hernández B, Cabezón Pons A, Rodríguez Ibarria A, Lloret Saez-Bravo, M, et al. Hyperfractionated radical radiotherapy in stage IIIB breast cancer unresponsive to systemic therapy. *Radiat Oncol.* 2013;103(Supl 1):S56(OC-0132).
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. 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. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet.* 2005;366(9503):2087-106.
- Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. 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. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Robert E Mansel RE, 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.
- EBCTCG. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med.* 1995;333(22):1444-55.
- EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000;355(9217):1757-70.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-75.
- Hannouin-Levi JM, Castelli J, Plesu A, Courdi A, Raoust I, Lallement M, et al. Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction. *Brachytherapy.* 2011;10(3):171-7.
- Haviland J, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-94.
- Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD005212; 2013;30;(4):CD005212.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellón JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382-87.
- Khan AJ, Arthur D, Vicini F, Beitsch P, Kuerer H, Goyal S, et al. Six-year analysis of treatment-related toxicities in patients treated with accelerated partial breast irradiation on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1477-83.

- Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol.* 2013;106(1):21-7.
- McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: A Prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ Comparing Radiotherapy With Observation. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):709-15.
- Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am.* 1997;3(1):6-12.
- Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):197-202.
- TARGIT trialists' group. 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.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-20.

Seguimiento y control de la paciente tratada de cáncer de mama

A. Moral Duarte

Introducción

Riesgo de recidiva después del tratamiento del cáncer de mama

Recidiva después de cirugía conservadora

Recidiva después de mastectomía

Pacientes que deben ser sometidas a seguimiento

Controles y pruebas que se deben realizar

Anamnesis y exploración física

Mamografías

Resonancia magnética mamaria

Otras pruebas de imagen

Estudios de laboratorio

Recomendaciones para el seguimiento y control

INTRODUCCIÓN

El seguimiento y control de las pacientes tratadas de cáncer de mama nos permite diagnosticar la aparición de linfedema, el desarrollo de complicaciones derivadas del tratamiento sistémico, controlar la morbilidad psicológica o detectar la aparición de enfermedades asociadas en los casos de tumores familiares y de origen genético. Sin embargo, los principales objetivos de este seguimiento son:

- La detección de la recidiva locorregional (en la mama ipsilateral, en la pared torácica o en los ganglios linfáticos regionales).
- La detección de las metástasis a distancia.
- La detección de un segundo tumor en la mama ipsilateral o en la contralateral.

A continuación se exponen, de acuerdo con las evidencias existentes, cómo se debe realizar el seguimiento, qué pruebas es necesario hacer y con qué periodicidad, así como qué estudios no se deben practicar puesto que no aportan ningún beneficio al seguimiento.

RIESGO DE RECIDIVA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

El riesgo de recurrencia del cáncer de mama se ha relacionado con el tamaño del tumor, la afectación ganglionar, el grado histológico, la presencia de invasión de la piel o la musculatura, la expresión de los receptores hormonales y la expresión del HER2/neu.

Este riesgo es mayor durante los 2 primeros años postratamiento, alcanzando la máxima probabilidad durante el segundo año (se llega a picos de hasta un 13 % en algunas series). Posteriormente, el riesgo va disminuyendo hasta el 5.º año, y entre el 5.º y el 20.º año el riesgo de recurrencia disminuye todavía más, situándose entre el 2 y el 5 % anual. Las recidivas tras 20 años de seguimiento pueden ocurrir principalmente en pacientes con receptores hormonales positivos.

Recidiva después de cirugía conservadora

Tras el tratamiento con cirugía conservadora y radioterapia, la tasa de recurrencia 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).

Tras el tratamiento con cirugía conservadora y radioterapia, la tasa de recurrencia anual es aproximadamente del 1 %, llegando a una tasa acumulada del 14 % a los 20 años.

El tipo de recurrencia más frecuente en estos casos, entre el 57 y 88 %, es la que ocurre en el lugar del tumor primario, lo que sugiere que parte de ellas se deban a la práctica de una resección inadecuada. 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 invasivo, el 80 % de las recurrencias son como tumor invasivo y el resto como tumor *in situ*. Mientras que, tras el tratamiento de un tumor no invasivo, el 59 % de las recurrencias lo son en forma de tumor invasivo.

En cualquier caso, la mayoría de las recurrencias como tumor invasivo se diagnostican en estadios precoces (estadio I 51 %, II 34 %, III 11 %, IV 3 %).

Recidiva después de mastectomía

Las tasas de recidiva locorregional tras mastectomía están entre el 5 y el 40 %, dependiendo de las series. 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. Sin embargo, el factor que mejor se relaciona con la recidiva local tras la mastectomía es la persistencia de restos mamarios en los colgajos, principalmente en aquellos de más de 5 mm de espesor. Esta afirmación se ve apoyada por el hecho de que el 82 % de las recidivas tras mastectomía conservadora de piel se producen en el mismo cuadrante que el tumor primario.

En cuanto a la relación entre la recidiva local y la reconstrucción mamaria, no se ha podido demostrar que la práctica de reconstrucciones inmediatas o diferidas se correlacione con una probabilidad aumentada de recidiva.

Las tasas de recidiva locorregional tras mastectomía están entre el 5 y el 40 %, dependiendo de las series.

PACIENTES QUE DEBEN SER SOMETIDAS A SEGUIMIENTO

Deben ser sometidas a seguimiento las pacientes que han sido tratadas de carcinoma ductal *in situ* y de carcinomas infiltrantes, independientemente de la estadificación de la enfermedad.

A pesar de que el riesgo de recurrencia es variable según las características del tumor primario, las guías de práctica clínica y los diferentes estudios no establecen que el seguimiento deba ser diferente dependiendo del tipo histológico ni de la estadificación.

*Deben ser sometidas a seguimiento las pacientes tratadas de carcinoma ductal *in situ* y de carcinomas infiltrantes, independientemente de la estadificación de la enfermedad.*

CONTROLES Y PRUEBAS QUE SE DEBEN REALIZAR

Anamnesis y exploración física

Los estudios y la experiencia clínica nos muestran que la mayoría de recurrencias (alrededor del 60 %) son detectadas por las propias pacientes como tumores de intervalo (en el periodo entre dos visitas de control), y el 40 % restante son detectadas en los controles mediante la exploración física y las exploraciones complementarias.

La mayoría de recurrencias (alrededor del 60 %) son detectadas por las propias pacientes.

Los seguimientos intensivos no muestran diferencias respecto a los seguimientos realizados exclusivamente con anamnesis, examen físico y mamografía.

En cuanto a las recidivas locorreccionales tras mastectomía con reconstrucción y sin ella, diversos estudios han mostrado que hasta el 95 % de ellas se detectan en el examen físico. Generalmente, estas recurrencias originadas en el colgajo cutáneo o en la pared torácica se manifiestan como nódulos palpables, cambios en la piel, dolor, signos inflamatorios o erupción cutánea. Entre el 50 y el 70 % de metástasis a distancia también se diagnostican por la sintomatología que producen.

Estas recidivas locorreccionales o a distancia ocurren con mayor frecuencia durante los primeros 2 años, que es el periodo con más alta probabilidad de recurrencia.

La intensidad del seguimiento ha sido objeto de múltiples estudios, que han demostrado que los seguimientos intensivos (aumento del número de visitas y realización de múltiples pruebas complementarias) no muestran diferencias ni en el número de detecciones tempranas, ni en la supervivencia, ni en la calidad de vida respecto a los seguimientos realizados exclusivamente con anamnesis, examen físico y mamografía.

Sin embargo, la paciente debe ser informada de los posibles signos y síntomas que le deben conducir a solicitar una visita.

Mamografías

Existe un amplio consenso apoyado por diferentes estudios y metaanálisis, que aconsejan la realización sistemática de mamografías de control postratamiento con periodicidad anual. En el metaanálisis de Grunfeld se pone de manifiesto cómo la mamografía aislada detecta solamente entre el 8 y el 50 % de los casos de recidiva ipsilateral, el resto de casos se detectan con el examen físico y la mamografía conjuntamente. En cualquier caso, no se ha podido demostrar que las lesiones detectadas únicamente por mamografía tengan mejor pronóstico que las detectadas clínicamente.

Se aconseja la realización sistemática de mamografías de control postratamiento con periodicidad anual.

En cuanto al momento de comenzar los controles mamográficos después de tratamiento conservador, se aconseja que no sea antes de 6 meses tras haber finalizado la radioterapia.

Sabemos que la rentabilidad de esta primera mamografía postratamiento es baja en cuanto a la probabilidad de detectar recidivas, pero se le reconoce un valor como punto de partida, puesto que pone de manifiesto los cambios provocados por el tratamiento (aumentos de densidad, distorsiones arquitecturales, engrosamientos cutáneos, microcalcificaciones) y facilita la correcta interpretación de controles posteriores.

En concreto, la presencia de microcalcificaciones es uno de los marcadores más importantes de recidiva; de hecho, están presentes en el 43 % de las recurrencias detectadas por mamografía, y llega al 75 % cuando se trata de recidivas tras tratamiento conservador de carcinoma ductal *in situ*. Sin embargo, si consideramos

todas las microcalcificaciones en conjunto, vemos que la mayoría de ellas, entre el 42 y el 85 %, son debidas a patología benigna.

El uso de la mamografía en la mama reconstruida es controvertido debido a los cambios posquirúrgicos que dificultan su correcta interpretación.

La detección de lesiones sospechosas por la mamografía obliga a la realización de biopsias guiadas por ecografía o estereotaxia y, eventualmente, a completar el estudio con resonancia magnética.

Resonancia magnética mamaria

El uso de la resonancia magnética mamaria (RNM) mamaria de control en adición al examen físico y a la mamografía no ha mostrado ser coste efectivo. En general, se aconseja valorar su utilización de forma individualizada. Se van a beneficiar fundamentalmente de la realización RMN las mujeres con alto riesgo de desarrollar neoplasia contralateral, como las portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, principalmente jóvenes con mamas muy fibrosas de difícil valoración ecográfica y cuando el tumor primario no fue visible en la mamografía y sí en la RNM.

Otras pruebas de imagen

No se recomienda la realización rutinaria en pacientes asintomáticas de otras pruebas de imagen aparte de la mamografía y la RNM en casos seleccionados. Así, la realización de radiografías de tórax, gammagrafías óseas, ecografías hepáticas, ecografías pélvicas, tomografías computarizadas pélvica y tomografías por emisión de positrones (PET) están desaconsejadas al no haberse demostrado una mejora en la supervivencia cuando se practican de forma sistemática.

Estudios de laboratorio

Diferentes estudios de laboratorio pueden estar indicados para el control de efectos adversos de la quimioterapia o para el estudio de la presencia o control de otros tumores. Sin embargo, en lo que se refiere estrictamente al seguimiento del cáncer de mama en pacientes asintomáticas, no hay evidencia de que la realización de estudios analíticos de control mejore la supervivencia. Así, se desaconseja explícitamente la realización de hemogramas, estudios bioquímicos de rutina y la cuantificación de marcadores tumorales como el CA15.3, el CA 27.29 y el CEA. No obstante, si la paciente presenta manifestaciones clínicas sugestivas, se deben poner en marcha los estudios necesarios para descartar la presencia de recidiva.

Se aconseja valorar el uso de la RNM de forma individualizada.

No se recomienda la realización rutinaria en pacientes asintomáticas de otras pruebas de imagen aparte de la mamografía y la RNM en casos seleccionados.

Se desaconseja explícitamente la realización de hemogramas, estudios bioquímicos de rutina y la cuantificación de marcadores tumorales como el CA15.3, el CA 27.29 y el CEA.

RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO Y CONTROL

Las recomendaciones para el seguimiento reflejadas en las guías de práctica clínica de las diferentes asociaciones se han recogido en la tabla 38.1. En concreto, la American Society of Clinical Oncology dispone de una guía para el seguimiento desde 1997. Con diferentes actualizaciones, la última de 2012, esencialmente confirma que sigue vigente lo propuesto en actualizaciones previas.

TABLA 38.1
RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

<i>Organización</i>	<i>Historia y examen físico</i>	<i>Mamografía</i>	<i>Estudios de laboratorio. Marcadores tumorales</i>	<i>Otras pruebas de imagen (TC, RNM, PET, GAM)</i>
ASCO, American Society Clinical Oncology	Cada 3-6 meses durante 3 años, cada 6-12 meses hasta los 5 años y después anual	6 meses tras la RT, después anual	No	No
ESMO, European Society for Medical Oncology	Cada 3-6 meses durante 3 años, cada 6-12 meses hasta los 5 años y después anual	Cada 1-2 años	No	No
NCCN, National Comprehensive Cancer Network	Cada 4-6 meses durante 5 años y después anual	6 meses tras la RT, después anual	No	No
CMA, Canadian Medical Association	Al menos cada 12 meses	6 meses tras la RT, después anual	No	No
National Breast Cancer Centre (Australia)	Cada 3 meses durante 1 año, cada 6 meses hasta el 5.º año y luego anual	6-12 meses tras la RT, después anual	No	No

GAM: gammagrafía; PET: tomografía por emisión de positrones; RNM: resonancia magnética de mama; RT: radioterapia; TC: tomografía computarizada.

Salvando pequeñas diferencias, se puede apreciar que esencialmente son similares las recomendaciones hechas por todas las asociaciones científicas, quedando bien establecido que los controles se deben realizar mediante anamnesis, examen físico y mamografía.

La visita de control debe realizarse cada 3 a 6 meses durante los 3 primeros años, cada 6 a 12 meses en los 2 años siguientes, y tras el quinto año es suficiente un control anual. La RNM será realizada a las pacientes de alto riesgo de neoplasia bilateral, principalmente mujeres jóvenes con mamas fibrosas de difícil valoración mamográfica.

En principio, no se deben realizar otros estudios de imagen ni de laboratorio a no ser que la paciente presente clínica o exploración sugestiva de recidiva. La presencia de cualquiera de los signos, síntomas o datos exploratorios enumerados en la tabla 38.2 debe obligar a la realización de estudios para descartar la recidiva.

Deben tenerse en cuenta otras pruebas de control relacionadas con riesgo en otros órganos y aparatos. Así, a las pacientes en tratamiento con tamoxifeno, debido al riesgo de desarrollar un carcinoma de endometrio, se les debe realizar la exploración ginecológica anual. A las pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromataasa se les debe controlar la masa ósea mediante la realización de densitometrías óseas. También estarán indicadas las pruebas diagnósticas para descartar la presencia de tumores en otros órganos asociados a los casos de tumores genéticos.

La visita de control debe realizarse cada 3 a 6 meses durante los 3 primeros años, cada 6 a 12 meses en los 2 años siguientes, y tras el quinto año es suficiente un control anual.

TABLA 38.2 DATOS CLÍNICOS QUE PUEDEN SUGERIR RECIDIVA	
<i>Recidiva locorregional</i>	Tumoración en la mama ipsilateral
	Tumoración en la pared torácica
	Adenopatía axilar
	Adenopatía supraclavicular
	Adenopatía cervical
<i>Recidiva sistémica</i>	Dolor óseo persistente o progresivo
	Dolor o sensación de ocupación en el hipocondrio derecho
	Dolor abdominal
	Dolor pleurítico
	Tos persistente
	Disnea
	Cefalea, cambios visuales, focalidad neurológica
	Hepatomegalia

BIBLIOGRAFÍA

- Auguste P, Barton P, Hyde C, Roberts TE. An economic evaluation of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess.* 2011;15:1-54.
- Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:1125-32.
- Canadian Medical Association. Clinical practice guidelines for care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer. Summary of the 2005 update. *CMAJ.* 2005;172(10). Available from: <http://www.cmaj.ca>
- Chait I, Glynne-Jones R, Thomas S. A pilot study exploring the effect of discharging cancer survivors from hospital follow-up on the workload of general practitioners. *Br J Gen Pract.* 1998;48(430):1241-3.
- Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer: Second edition 2001. National Health & Medical Research Council. ISBN Print: 1864960876 Online: 1864960930. Available from: <http://www.nhmrc.gov.au/>
- De Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Klevit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol.* 2004;22:4010-8.
- ESMO. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(8):1047-8.
- Follow-up care for early-stage breast cancer. Effective Date: May 2013. Clinical practice guideline BR-013 version 1. Alberta Health Services. Available from: <http://www.albertahealth-services.ca>
- Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 9. Follow-up after treatment for breast cancer (2005 update). Available from: <http://www.cmaj.ca/content/suppl>
- Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J, et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. *Br J Gen Pract.* 1999;49(446):705-10.
- Grunfeld E, Julian JA, Pond G, Maunsell E, Coyle D, Folkes A, et al. Evaluating survivorship care plans: results of a randomized, clinical trial of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(36):4755-62.
- Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *BMJ.* 1996;313(7058):665-9.
- Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast.* 2002;11(3):228-35.
- Houssami N, Ciatto S. Mammographic surveillance in women with a personal history of breast cancer: How accurate? How effective? *Breast.* 2010;19:439-45.
- Khatcheressian JL, Hurlley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):961-5.
- Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):5091-7.
- Mille D, Roy T, Carrere MO, Ray I, Ferdjaoui N, Poath HM, et al. Economic impact of harmonizing medical practices: Compliance with clinical practice guidelines in the follow-up of breast cancer in a French Comprehensive Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2000;18:1718-24.

- Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011;378:1804-11.
- NCCN. Practice Guidelines for Breast Cancer. Version 2.2015. Available from: <http://www.nccn.org>
- Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-103.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2738-46.
- Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: The top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30:1715-24.
- Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):7-23.

Consejo preconcepcional en la mujer diagnosticada de cáncer de mama

R. León Ledesma, A. Manuel Vázquez, T. Muñoz Fernández

Introducción/epidemiología

Gonatotxicidad del tratamiento oncológico

Hormonoterapia

Quimioterapia

Terapia biológica

Preservación de la fertilidad en cáncer de mama

¿Qué es la preservación de la fertilidad?

Reflexiones y objetivos

Conceptos básicos en la preservación de la fertilidad

Técnicas empleadas

Técnicas sin estimulación ovárica

Técnicas con estimulación ovárica

Requisitos para la derivación a unidades de preservación de la fertilidad

Gestación tras cáncer de mama

Embarazo en paciente con antecedente de cáncer de mama

Anticoncepción en pacientes con antecedente de cáncer de mama

INTRODUCCIÓN/EPIDEMIOLOGÍA

A lo largo de las últimas décadas se han producido una serie de cambios epidemiológicos que han modificado el perfil de las pacientes afectadas por el cáncer de mama. El aumento de la incidencia en mujeres menores de 45 años (18 % de las mujeres diagnosticadas entre 1998 y 2001), unido al aumento de la supervivencia gracias a los tratamientos oncológicos y al retraso en la edad de la maternidad, hacen que la conjunción de cáncer de mama y *deseo de preservación de la fertilidad* sea cada vez mas frecuente.

La preservación de la fertilidad se ha convertido en un importante objetivo secundario para las pacientes jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama. Los clínicos deben conocer las indicaciones, limitaciones y posibilidad del tratamiento para preservar la fertilidad, que siempre se ha de iniciar con anterioridad a la administración de quimioterapia. Por este motivo, es imprescindible que la mujer sea remitida a la unidad de fertilidad de forma precoz tras el diagnóstico del cáncer, pero los cirujanos debemos poder ofrecer información adecuada en esta materia.

GONATOXICIDAD DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Las nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer de mama han supuesto un beneficio en términos de supervivencia a costa de un aumento de los efectos adversos, entre los que destaca el fallo gonadal tras la quimioterapia.

El tipo de tratamiento citotóxico, las dosis totales acumuladas y la edad de la paciente son los factores determinantes del impacto sobre la fertilidad en mujeres premenopáusicas.

El tipo de tratamiento citotóxico, las dosis totales acumuladas y la edad de la paciente son los factores determinantes del impacto sobre la fertilidad en mujeres premenopáusicas, siendo mayor la gonadotoxicidad en mujeres mayores de 40 años.

Hay que tener en cuenta que la presencia de ciclos regulares tras el tratamiento oncológico no es sinónimo de fertilidad preservada, ya que, pese a la restitución de la menstruación, las incidencias de infertilidad y fallo ovárico oculto son altas.

El tratamiento oncológico se basa en tres pilares.

Hormonoterapia

El tamoxifeno está indicado tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia si existe expresión de receptores estrogénicos, ya que ha demostrado una reducción del riesgo de recaída del 20 %, en tratamientos de 5 años de duración. Recientemente, el estudio ATLAS ha demostrado que los resultados mejoran al aumentar la duración del tratamiento hasta 10 años.

El tamoxifeno es teratogénico, por lo que se debe suspender 2-3 meses antes si se planifica un embarazo.

Este fármaco está asociado con un aumento de la tasa de amenorrea y, además, incrementa de forma significativa la incidencia de amenorrea inducida por quimioterapia.

Hay que añadir que el tamoxifeno es teratogénico, por lo que se debe suspender 2-3 meses antes si se planifica un embarazo.

Quimioterapia

Empleados en adyuvancia y, cada vez más, en neoadyuvancia existen distintos agentes citotóxicos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama y muchos de ellos son gonadotóxicos (Tabla 39.1).

TABLA 39.1 CLASIFICACIÓN DE AGENTES CITOTÓXICOS SEGÚN EL RIESGO DE DISFUNCIÓN GONADAL		
<i>Alto riesgo</i>	<i>Riesgo intermedio</i>	<i>Riesgo bajo</i>
Ciclofosfamida	Cisplatino	Metotrexato
Melfalán	Adriamicina	5-fluorouracilo
Busulfán	Taxanos	Vincristina
		Bleomicina

En algunos casos se desarrolla un fallo ovárico permanente por deplección folicular completa y, en cambio, en otros se recupera la función ovárica, los ciclos menstruales y la fertilidad tras el tratamiento.

De forma global, las tasas de amenorrea posquimioterapia varían desde un 0 % a un 96 % y son los agentes alquilantes (como la ciclofosfamida) los más tóxicos a nivel gonadal.

Entre las mujeres premenopáusicas tratadas con el esquema clásico (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo) aproximadamente las dos terceras partes desarrollan amenorrea, mientras que en las combinaciones con antraciclinas se produce con menor incidencia.

La edad está claramente relacionada con el riesgo de amenorrea, de tal modo que la incidencia aumenta en mujeres mayores de 40 años (Tabla 39.2).

La edad está claramente relacionada con el riesgo de amenorrea, de tal modo que la incidencia aumenta en mujeres mayores de 40 años.

TABLA 39.2 INCIDENCIA DE AMENORREA INDUCIDA POR QT EN RELACIÓN CON LA EDAD DE INICIO		
<i>Régimen</i>	<i>< 40 años</i>	<i>> 40 años</i>
CMF	30-80 %	60-96 %
AC	13-30 %	57-63 %
FEC/FAC	10-25 %	80-90 %
AC-T	15-42 %	66-77 %

AC: doxorubicina-ciclofosfamida; AC-T: AC seguido de taxano; CMF: ciclofosfamida-metotrexate-fluorouracilo; FEC/FAC: fluorouracilo-epirrubicina-ciclofosfamida.

Por otro lado, además de la edad, la duración, la dosis y la combinación de agentes se asocian con el riesgo de fallo ovárico.

En una publicación de 2009 derivada del NSABP B-30 Trial, el esquema AC-T (adriamicina-ciclofosfamida + taxano), uno de los más utilizados en la actualidad, se asocia con una tasa de menstruación del 45,3 % en mujeres menores de 40 años, del 11 % entre los 40 y 50 y del 3 % en mayores de 50 años, a los 2 años del inicio del tratamiento.

Terapia biológica

Indicada en casos de expresión del gen HER2/neu. No existe consenso en la bibliografía respecto a sus efectos sobre la fertilidad, aunque en estudios donde se compara la quimioterapia vs. quimioterapia más trastuzumab, la adición del anticuerpo no se asoció con un aumento de amenorrea.

Papel protector de análogos de GnRH

Se ha planteado la ablación ovárica con GnRH (agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas) para prevenir el efecto gonodotóxico de los tratamientos adyuvantes, administrando este tratamiento de forma concomitante con la quimioterapia.

Se ha publicado que la asociación de agonistas GnRH-quimioterapia aumenta la tasa de menstruaciones espontáneas, pero no existen datos sobre la tasa de embarazos posquimioterapia.

Por tanto, actualmente, no existe consenso sobre el potencial beneficio ni explicación biológica sobre cómo los GnRH pueden afectar a la reserva ovárica.

No existe consenso sobre el potencial beneficio ni explicación biológica sobre cómo los GnRH pueden afectar a la reserva ovárica.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN CÁNCER DE MAMA

¿Qué es la preservación de la fertilidad? Reflexiones y objetivos

Se hace de forma individualizada en función de las características de cada paciente. La edad y el recuento de folículos antrales son las dos variables que más afectan al resultado de la técnica.

Consiste en congelar múltiples gametos femeninos (ovocitos, corteza ovárica) o embriones (unión de ambos gametos) antes del inicio de la quimioterapia o radioterapia de la paciente, sin alterar el tratamiento oncológico ni sus resultados.

El planteamiento del tratamiento se hace de forma individualizada, en función de las características de cada paciente. La edad y el recuento de folículos antrales son las dos variables que más afectan al resultado de la técnica. Algunos centros establecen los 35 y 38 años como límite para la preservación de la fertilidad.

La preservación de la fertilidad puede no ser factible porque la rentabilidad en términos riesgo/beneficio sea desfavorable, bien por el pronóstico oncológico de la paciente o bien por las limitaciones propias de la técnica. Hay que asegurarse de que la paciente entienda y acepte que ningún tratamiento le puede asegurar la maternidad, porque los ovocitos o embriones criopreservados pueden presentar alteraciones cromosómicas, incluso en pacientes jóvenes.

Asimismo, conviene recordar que la ovodonación es una buena opción para muchas mujeres.

Ningún tratamiento puede asegurar la maternidad.

Conceptos básicos en la preservación de la fertilidad

Reserva ovárica

Hace referencia a la cantidad de ovocitos que una mujer tiene en un momento puntual. Es fundamental antes de iniciar un tratamiento oncológico, ya que nos permite evaluar la reserva que se tiene en un determinado momento y valorar el riesgo de fallo gonadal.

Hay que tener en cuenta que una mujer nace con una dotación de ovocitos para toda su vida, aproximadamente 2 millones de folículos primordiales, pero solo unos 400 se ovularán. La reserva ovárica determina el número de ovocitos/embriones que se pueden obtener, y a menor número, menor posibilidad de gestación.

Las técnicas de preservación de la fertilidad deben hacerse siempre antes del inicio de la quimioterapia, porque cada ciclo de tratamiento produce una destrucción masiva de folículos (evidenciado desde las 12 horas de la primera administración y que es del 93 % a las 48 horas de la dosis administrada).

Las técnicas de preservación de la fertilidad deben hacerse siempre antes del inicio de la quimioterapia.

Edad de la mujer

Factor determinante en cuanto a la cantidad y calidad ovocitaria. En la mujer, la pérdida folicular se acelera de forma exponencial a partir de los 35 años y aumenta la tasa de aneuploidías.

La edad es un factor determinante en cuanto a la cantidad y calidad ovocitaria

Estimulación ovárica

Consiste en la administración de fármacos, que produzcan un desarrollo folicular múltiple, previamente a la extracción folicular. Los protocolos convencionales se asocian con una elevación del estradiol 10 veces superior al del ciclo natural, hecho preocupante para pacientes con tumores hormonodependientes.

La estimulación ovárica consiste en administrar fármacos que produzcan un desarrollo folicular múltiple.

En cáncer de mama, administrando letrozol (inhibidor de la aromatasas) durante toda la estimulación ovárica se mantienen los niveles de estrógenos similares a los del ciclo natural, se precisan menos dosis de gonadotropinas (menor coste económico) y se obtiene un buen reclutamiento ovocitario. No se ha demostrado un aumento de la tasa de recidivas del tumor ni mayor mortalidad en estas mujeres.

El intervalo entre la cirugía y la quimioterapia es una ventana de tiempo óptima para estas técnicas.

Plazos de tiempo disponible

La mayoría de los tratamientos conlleva una estimulación ovárica que precisa de entre 2 y 5 semanas, aunque, en casos de urgencia, se pueden acortar los plazos. En el cáncer de mama, el intervalo entre la cirugía y la quimioterapia es una ventana de tiempo óptima para estas técnicas.

Criopreservación de embriones u ovocitos

Existen dos técnicas:

- Congelación tradicional o lenta: técnica muy consolidada y con buenos resultados para congelación de embriones, pero con bajos resultados en criopreservación de ovocitos.
- Vitrificación (técnica de congelación ultrarrápida hasta -196°). Excelentes resultados en embriones y ovocitos. A diferencia de la congelación lenta, la tasa de supervivencia tras descongelar ovocitos es de entre el 85 y 88 %, con una tasa de embarazo clínico de un 7 % por ovocito descongelado.

TÉCNICAS EMPLEADAS

Técnicas sin estimulación ovárica

Las técnicas sin estimulación ovárica (EO) que se exponen a continuación están consideradas como experimentales.

Análogos de la GnRH

Su eficacia está en discusión. Al bloquear la función ovárica, pretende proteger la línea germinal. Se administra previo al gonadotóxico (entre 1 semana y 6 meses) y durante todo el tiempo de tratamiento. Consigue disminuir la tasa de amenorrea tras la quimioterapia, pero aún no ha demostrado preservar la fertilidad. Está considerada como técnica experimental por ASCO y ESMO.

Criopreservación de tejido ovárico

Técnica en fase experimental, pero con resultados prometedores e importantes líneas de investigación. Es la única opción en prepúberes.

Tras la obtención de tejido ovárico por laparoscopia y su congelación, se reimplantan a la paciente en el momento que desee descendencia (supervivencia del tejido trasplantado corto, máximo 4-5 años). No precisa de EO ni de pareja, el número de ovocitos preservados es muy elevado y, además, se recupera la función ovárica transitoriamente. Condiciona la utilidad de esta técnica la pérdida masiva de ovocitos por isquemia hasta la completa revascularización del injerto (estimada en el 5 % durante la congelación y en el 65 % durante la revascularización).

Sin embargo, la necesidad de dos cirugías, la elevada destrucción folicular y el riesgo de reimplantación de células tumorales al trasplantar tejido ovárico no tratado (se ha detectado enfermedad residual en tejido ovárico de pacientes con enfermedades hematológicas, pero no en las pacientes afectas de un cáncer de mama) limitan el uso de la técnica.

Por otro lado, se debe recordar que esta técnica no se debe emplear en pacientes portadoras de la mutación *BRCA*.

Por otro lado, se debe recordar que esta técnica no se debe emplear en pacientes portadoras de la mutación BRCA.

MIV (maduración in vitro de ovocitos inmaduros)

Técnica considerada experimental por su baja tasa de éxitos y alta tasa de abortos. Se extraen ovocitos sin necesidad de EO y, tras madurarlos *in vitro*, se vitrifican. Se podría emplear en caso de contraindicación a la estimulación ovárica y en ausencia de tiempo.

Técnicas con estimulación ovárica

Son las de uso habitual. *Se necesitan entre 2 y 5 semanas para la EO*. Proporciona muy buenos resultados desde la congelación por vitrificación, pero con número de ovocitos/embriones limitado.

Criopreservación de embriones

Es la técnica de primera elección en mujeres con pareja, muy consolidada y con buenos resultados (las tasas de gestación y parto por transferencia embrionaria son del 40 %). El seguimiento de los recién nacidos así obtenidos no muestra diferencias en los resultados perinatales ni neonatales, comparados con niños nacidos tras transferencia en fresco.

Como limitaciones cabe señalar la necesidad de tener una pareja que desee tener descendencia y los problemas ético-legales de la congelación de los embriones restantes (estatuto jurídico especial).

La criopreservación de embriones es la técnica de primera elección en mujeres con pareja.

Criopreservación de ovocitos

Técnica en alza desde la congelación por vitrificación. No está considerada como experimental desde 2013 (ASCO-ESMO-ASRM).

Tiene resultados cada vez más similares a la de los embriones, con las ventajas de que no necesita pareja y la ausencia de problemas ético-legales, ya que no se generan embriones. El éxito de la técnica depende del número de ovocitos maduros obtenidos durante la estimulación ovárica (metafase II) y de la edad de la paciente. Varios estudios han demostrado la seguridad de esta técnica: no se ha observado una mayor tasa de aneuploidías en los ovocitos tras el proceso de congelación ni de alteraciones congénitas en los recién nacidos.

Requisitos para la derivación a unidades de preservación de la fertilidad

En la valoración inicial de cualquier mujer con cáncer de mama en edad fértil se debe preguntar a la paciente sobre sus deseos genésicos y la posibilidad de recibir asesoramiento por un servicio especializado en técnicas de reproducción.

En caso de que la paciente, tras la información inicial facilitada por el cirujano, desee ser remitida para valoración, se deberá elaborar un informe donde se justifique la necesidad de tratamiento y queden recogidos datos relevantes sobre el estado de salud y el proceso oncológico actual (tipo de tumor, tratamiento gonadotóxico, pronóstico y plazo de poder demorar el tratamiento oncológico).

Si la paciente está tomando anticoncepción hormonal no se debe indicar la retirada hasta valoración por la unidad de reproducción, ya que permite programar el ciclo de cara a iniciar el tratamiento.

Si la paciente está tomando anticoncepción hormonal no se debe indicar la retirada.

Estos casos, en los que la toma de decisiones puede resultar compleja, deberían ser evaluados por un equipo multidisciplinario y a ser posible deberán ser presentados y discutidos por los profesionales implicados en las comisiones de tumores de cada centro.

GESTACIÓN TRAS CÁNCER DE MAMA

Como ya se ha comentado, el aumento de la incidencia del cáncer de mama y el diagnóstico cada vez más frecuente en pacientes jóvenes, unido a los cambios sociológicos que han provocado un retraso en la edad de la maternidad, hacen que cada vez resulte más frecuente encontrarnos ante pacientes en edad fértil, con diagnóstico de cáncer de mama y deseos genésicos no cumplidos.

Se sabe que aproximadamente el 25 % de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama son premenopáusicas y el 15 % tiene menos de 45 años.

Los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama han aumentado notablemente la supervivencia, que se sitúa en torno al 97-79 % según la enfermedad se diagnostique en una etapa local o locorregional.

Tras el diagnóstico de cáncer de mama en una mujer joven, se debe tener en cuenta cuáles son los deseos genésicos de la paciente y facilitarle una información adecuada y temprana sobre los cambios que los tratamientos pueden producir en su capacidad genésica, las técnicas de preservación de fertilidad y los métodos de anticoncepción en caso necesario.

EMBARAZO EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE CÁNCER DE MAMA

No existe evidencia en el momento actual de que el embarazo en pacientes con antecedente de cáncer de mama empeore el pronóstico ni la tasa de recurrencia, aun en presencia de receptores estrogénicos positivos.

Generalmente, se recomienda esperar 2 años para la gestación tras finalizar el tratamiento, ya que durante este periodo el riesgo de recidiva es mayor. No obstante, el tiempo recomendado variará en función de la edad de la paciente, el estadio inicial de la enfermedad y la evolución posterior, no considerándose recomendable el embarazo durante los primeros 6 meses.

Los tiempos de espera también estarán condicionados por el empleo de fármacos quimioterápicos que pueden causar teratogenia como el caso del tamoxifeno. Las pacientes con tumores RE+ deben esperar 2-3 meses para intentar un embarazo tras la suspensión del fármaco.

Antes de la gestación, en las paciente con antecedente personal de cáncer de mama, debe realizarse una reevaluación completa, incluyendo exploración física, pruebas de imagen (se considera opcional la realización de RM) y estudio de extensión.

El control del embarazo en estas pacientes debe realizarse en unidades de alto riesgo obstétrico, para garantizar, además del adecuado estudio y control fetal, el control clínico materno. Se deben realizar exploraciones físicas periódicas, aunque no está indicado realizar mamografías de manera rutinaria.

Con respecto a la lactancia materna, no existe contraindicación en pacientes con antecedente de cáncer de mama. En algunos casos, pueden existir dificultades para su instauración en la mama tratada como consecuencia de los cambios que la cirugía y la radioterapia producen. Aunque el seguimiento de la mama durante la lactancia puede resultar más complejo, esto no constituye una contraindicación.

Actualmente no existen pruebas de que el embarazo en pacientes con antecedente de cáncer de mama empeore el pronóstico ni la tasa de recurrencia, aun en presencia de receptores estrogénicos positivos.

Con respecto a la lactancia materna, no existe contraindicación en pacientes con antecedente de cáncer de mama.

ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE CÁNCER DE MAMA

Las pacientes con antecedente de cáncer de mama que no desean gestación o bien aquellas con deseos genésicos en las que no se aconseja embarazo de manera inmediata deben recibir información adecuada sobre los métodos anticonceptivos disponibles recomendados.

Los métodos anticonceptivos hormonales no están recomendados (categoría 4 de la Organización Mundial de la Salud, OMS) en mujeres con antecedente de cáncer de mama.

Los métodos seguros y aconsejables en estas pacientes son métodos anticonceptivos no hormonales:

Los métodos anticonceptivos hormonales no están recomendados.

- Métodos de barrera.
- DIU-Cu.
- Ligadura de trompas.
- Esterilización tubárica vía histeroscópica (Essure).
- Vasectomía.

Los actuales dispositivos intrauterinos (DIU) liberadores de progesterona, si bien se han empleado en algunos estudios para reducir los efectos del tamoxifeno sobre el endometrio, no se pueden recomendar como método anticonceptivo en este grupo de pacientes por no existir suficiente evidencia científica sobre su seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Zafra J, Aurell Ballesteros R, Callejo Olmos J, Fábregas Xaudaró R, Lluich Hernández A, Marqués Soler L, et al. Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Grupo de Trabajo para la Fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad. Barcelona: Editorial Glosa; 2014.
- Cobo A, de los Santos MJ, Castell D, Gámiz P, Campos P, Remohi J, et al. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3150 warming cycles. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1138-46.
- Dahha T, Balkenende E, van Wely M, Linn S, Goddijn M, et al. Tamoxifen or Letrozol versus standard methods with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD 010240.
- Del Mastro L, Boni L, Michelotti, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2011;306(3):269-76.
- Froman EJ, Ferry KM, Scott K, Treff NR, Scott RT Jr. Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocyst created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertil Steril*. 2012;98(3):644-9.
- Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Oktay K. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4683.
- Liu SY, Teng B, Fu J, Li X, Zheng Y, Sun XX, et al. Obstetric and neonatal outcomes after transfer of vitrified early cleavage embryos. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2093-100.
- Lorew AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-10.
- Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with Letrozol and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol*. 2005;23:3858.
- Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer*. 2007;110:2222.
- Pelin A. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil and Steril*. 2013;29:492-9.
- Pfeifer S, Fritz M, Golberg J, Lobo R, McClure R, Thomas M, et al. Practice committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99:1356.

- Pollán M, Pastor Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, et al. Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1584-91.
- Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21th century and postwarming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *RBMO.* 2014;29:159-76.
- Renzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod.* 2012;27(6):1606-12.
- Sánchez Serrano M, Novella-Maestre E, Roselló Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing cortex cryopreservation. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2238-43.
- Soleimani R, Heytens E, Oktay K. Enhancement of neoangiogenesis and follicle survival by sphingosine-1 phosphate in human ovarian tissue xenotransplants. *PLoS One.* 2011;96:1412.
- Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in Young Women Undergoing Breast Cancer Therapy. *The Oncologist.* 2006;11:422-34.
- Steams V, Schneider B, Henry NL, Hayes DF, Flockhart DA, et al. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:886.
- Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;102:808.

Calidad de vida en la mujer tratada de cáncer de mama

L. Rabadán Ruiz, R. Barriga Sánchez, R. Pardo García, J. Á. Garijo Álvarez

Introducción

Resultado estético y calidad de vida

Efectos adversos del tratamiento

Linfedema

Morbilidad en el hombro y el brazo

Fatiga

Menopausia precoz

Alteraciones cognitivas

Alteraciones psicológicas

Rehabilitación multimodal en pacientes con cáncer de mama

Ejercicio físico

Rehabilitación cognitiva

Intervención psicosocial

Vuelta al trabajo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad frecuente que causa un gran impacto físico y emocional a las pacientes. La difusión de los programas de diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento han conseguido que más del 90 % de las pacientes sobrevivan a la enfermedad y se reincorporen a su vida previa tras finalizar el tratamiento.

En este nuevo escenario de supervivencia, el objetivo final del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama debe dirigirse a conseguir la mejor calidad de vida de las pacientes.

La calidad de vida relacionada con la salud es un concepto multidimensional que puede ser definido como una percepción subjetiva del bienestar en relación con la salud física, emocional y social.

Los aspectos más importantes que afectan a la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama son la alteración de la imagen corporal provocada por la cirugía, los efectos secundarios derivados del tratamiento y las alteraciones psicológicas ocasionadas por el diagnóstico de la enfermedad y la preocupación por el futuro que repercuten en el ámbito familiar, laboral y social.

Los estudios de calidad de vida nos permiten medir el valor del tratamiento que ofrecemos a nuestras pacientes en términos de satisfacción y resultados en salud, así como su impacto en el bienestar físico, psicológico y social tras superar la enfermedad.

De un modo más amplio, el conocimiento de las necesidades de nuestras pacientes permite la adaptación de las unidades multidisciplinarias de mama para ofrecer un tratamiento integral del cáncer de mama y facilitar el proceso de tránsito de pacientes a supervivientes.

La alteración de la imagen corporal, los efectos secundarios del tratamiento y las alteraciones psicológicas ocasionadas por el diagnóstico de la enfermedad y la preocupación por el futuro repercuten en el ámbito familiar, laboral y social y afectan a la calidad de vida de las pacientes.

RESULTADO ESTÉTICO Y CALIDAD DE VIDA

Las mujeres que son intervenidas por cáncer de mama se exponen a cambios en su apariencia física como deformidades, asimetrías, cicatrices y alteraciones en la piel relacionadas con la radioterapia. Estos cambios tienen lugar en un órgano que forma parte esencial de la identidad femenina e influyen de modo notable en la percepción de la imagen corporal que está íntimamente relacionada con la autoestima, el atractivo físico, las relaciones sociales y el funcionamiento sexual.

La medición de los resultados del tratamiento del cáncer se basa generalmente en variables de tipo biomédico como la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, recidiva, respuesta tumoral y morbimortalidad. En el caso del cáncer de mama la satisfacción de las pacientes con los resultados estéticos es también un objetivo crítico, ya que la autopercepción de la imagen corporal tiene una influencia importante en la calidad de vida.

Con el objetivo de conocer la satisfacción de las pacientes y el grado de afectación de su imagen física por el tratamiento, se han desarrollado y validado internacionalmente cuestionarios que evalúan la calidad de vida y escalas de valoración de imagen corporal. Estos estudios nos permiten medir los resultados desde la perspectiva de la paciente y nos proporcionan información sobre el grado de satisfacción, el impacto del tratamiento sobre la imagen física y la influencia que tienen los resultados estéticos en la calidad de vida de las supervivientes.

Sin embargo, y a pesar del reconocimiento generalizado de la importancia de los resultados para las pacientes, son muy pocos los estudios de satisfacción y calidad de vida realizados en nuestro país.

De hecho, la amplia difusión que han tenido en la última década las técnicas de cirugía oncoplástica y la reconstrucción mamaria posmastectomía, con el objetivo de reducir el impacto de la cirugía sobre la imagen corporal de las pacientes, se ha llevado a cabo bajo la presunción por parte de los cirujanos de un beneficio sobre la calidad de vida de las pacientes.

Es importante constatar ese beneficio mediante estudios basados en la perspectiva de las pacientes, lo que nos permitirá comparar la satisfacción con las diferentes técnicas quirúrgicas, facilitar la toma individualizada de decisiones y con ello mejorar los resultados del tratamiento.

Hay una relación directa entre la autopercepción de la imagen corporal y la calidad de vida de las pacientes, que afecta al funcionamiento físico, percepción de salud, vitalidad, síntomas físicos, salud emocional, psicosocial y autoestima.

En general las pacientes tratadas con cirugía conservadora tienen una percepción más favorable de su imagen corporal que las pacientes sometidas a mastectomía con reconstrucción o sin ella, como demuestra la mayor puntuación que otorgan en los estudios basados en escalas de imagen corporal.

Sin embargo, los resultados de la cirugía conservadora no son siempre satisfactorios para las pacientes, reportándose como malos resultados estéticos hasta un 30 % de casos. Se han descrito como factores de riesgo para los malos resultados la edad joven, alto índice de masa corporal, tamaño tumoral, mamas de pequeño tamaño y localización en las regiones superomedial o inferolateral. La necesidad de ampliación de márgenes afectos, el desarrollo de seroma y la radioterapia también se han relacionado con los malos resultados.

Las técnicas de cirugía oncoplástica han mejorado los resultados de la cirugía conservadora tradicional al proporcionar menor deformidad y asimetría mediante la reposición del volumen mamario, reduciendo así los efectos adversos de la radioterapia. Las pacientes tratadas con estas técnicas han mostrado mejor calidad

La satisfacción de las pacientes con los resultados estéticos es un objetivo crítico, ya que la autopercepción de la imagen corporal tiene una influencia importante en la calidad de vida.

Se han realizado muy pocos estudios de satisfacción y calidad de vida en nuestro país.

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora tienen una percepción más favorable de su imagen corporal que las sometidas a mastectomía con reconstrucción o sin ella.

de vida cuando se comparan con las pacientes que se sometieron a una cirugía conservadora sin remodelación mamaria, con tasas de malos resultados estéticos que varían en las series entre 0-18 %.

En el otro extremo, la mayoría de los estudios han mostrado que las pacientes mastectomizadas sin reconstrucción mamaria tienen una peor valoración de su imagen corporal, están menos satisfechas con el resultado estético y es más probable que eligiesen otro tratamiento quirúrgico si tuviesen que volver a intervenir. Al menos el 50 % de las pacientes percibe su imagen corporal como negativa y experimenta alteraciones en su vida social y sexual, especialmente en el caso de las pacientes por debajo de 50 años de edad.

Las pacientes mastectomizadas sin reconstrucción mamaria tienen una peor valoración de su imagen corporal.

Estudios poblacionales de supervivientes de cáncer de mama a largo plazo han mostrado que las pacientes con reconstrucción mamaria tienen índices de satisfacción similares a las pacientes tratadas con cirugía conservadora. Las pacientes reconstruidas experimentan mejor condición física, menos dolor y menos limitaciones funcionales con respecto a las pacientes no reconstruidas, independientemente de la presencia de comorbilidades o del índice de masa corporal. Los estudios también muestran un beneficio psicológico y social, lo que sugiere que la reconstrucción mamaria facilita a las pacientes el afrontamiento de su vida normal tras finalizar los tratamientos del cáncer.

Las pacientes con reconstrucción mamaria tienen índices de satisfacción similares a las pacientes tratadas con cirugía conservadora.

El objetivo final de la cirugía oncoplástica y la reconstrucción mamaria es restaurar la imagen corporal de la mujer y satisfacer sus expectativas en relación con la apariencia física de sus mamas tras la cirugía del cáncer.

La *autopercepción de imagen corporal* es un concepto subjetivo, ya que conlleva una actitud frente al aspecto físico que influye en la valoración de los resultados. Se ha comprobado que la medición objetiva de los resultados, basada en observadores o en *software* con imágenes, no guarda relación con la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida, mientras que sí lo hace la autopercepción de la imagen corporal. Esto indica que la visión que tienen las pacientes de sus mamas es diferente de la del observador.

Es importante identificar los factores que afectan a la percepción de las pacientes de su propia imagen corporal y de los resultados estéticos tras la cirugía para poder intervenir sobre ellos y mejorar la satisfacción. El nivel inadecuado de expectativas con la intervención y las alteraciones del estado de ánimo son los más importantes.

Las expectativas de las pacientes guardan una estrecha relación con la satisfacción con los resultados y con la calidad de vida global tras la intervención quirúrgica. En las consultas previas es fundamental identificar a las pacientes con expectativas irreales e iniciar una intervención educativa para adecuarlas.

Los aspectos más importantes que se deben tratar con las pacientes son:

- La apariencia de las mamas tras la intervención: forma, tamaño y simetría.
- El impacto físico de la cirugía: sensibilidad en la mama reconstruida y tacto.

- El impacto psicosocial de la reconstrucción: afrontamiento del proceso de reconstrucción que requerirá varias intervenciones, afrontamiento del sentimiento de restauración de la femineidad y aspectos relacionados con la sexualidad.
- El proceso de recuperación: complicaciones posibles, reintervenciones y cuidados normales tras la cirugía (relleno de expansores, cuidados de las heridas, uso de sujetadores y bandas).

Hasta el 20 % de pacientes sometidas a tratamientos oncológicos experimentan síntomas depresivos que pueden agravarse por la disfunción ovárica provocada por la quimioterapia o los tratamientos antiestrogénicos. Se ha demostrado una relación entre el estado de ánimo deprimido y la mala percepción de imagen corporal. La identificación y el tratamiento adecuado de la ansiedad y depresión pueden influir en la mayor satisfacción con los resultados estéticos y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO

Linfedema

El 40 % de las supervivientes de cáncer de mama tienen riesgo de desarrollar linfedema a lo largo de su vida, una condición crónica consecuencia de la destrucción o interrupción del sistema linfático tras la cirugía o radioterapia de la axila.

Aunque en la mayoría de las pacientes la linfadenectomía axilar ha sido sustituida por la biopsia selectiva del ganglio centinela, el linfedema sigue siendo un problema para muchas mujeres con cáncer de mama. La incidencia de linfedema asociada a la técnica es del 5,6 % frente al 19,9 % del vaciamiento axilar.

Se trata del efecto adverso más incapacitante del tratamiento del cáncer de mama y tiene un importante impacto en la calidad de vida de las pacientes a largo plazo.

El linfedema provoca efectos psicológicos negativos en relación con la alteración de la imagen corporal que provoca. Las pacientes refieren sentimientos de pérdida de atractivo físico y envejecimiento. Su carácter crónico origina emociones negativas como miedo, tristeza, soledad, ira o frustración y distrés psicológico con síntomas depresivos y sentimientos de desesperanza y desamparo.

En cuanto al impacto social, las pacientes con linfedema tienen problemas especialmente en relación con la sexualidad, el trabajo y las actividades de ocio. Las pacientes refieren tener sentimientos de marginación, aislamiento social y frustración con los profesionales sanitarios y con sus familiares cuando minimizan el problema.

Hasta el 75 % de las pacientes refiere que el linfedema interfiere con las actividades de su vida diaria, el 54 % experi-

El linfedema es el efecto adverso más incapacitante del tratamiento del cáncer de mama y tiene un importante impacto en la calidad de vida de las pacientes a largo plazo.

Las pacientes refieren tener sentimientos de marginación, aislamiento social y frustración con los profesionales sanitarios y con sus familiares cuando minimizan el problema.

menta dificultades en su vida social, el 42 % tiene dificultades con la realización de su trabajo y 1 de cada 5 experimenta problemas en su relación de pareja.

El tratamiento del linfedema se aborda en el capítulo específico de esta obra.

Morbilidad en el hombro y el brazo

Uno de los efectos adversos más frecuentes en las supervivientes de cáncer de mama son las secuelas funcionales en el brazo y en el hombro. Su aparición se asocia con la realización de mastectomía, linfadenectomía axilar y la radioterapia de la axila.

A pesar de que la biopsia del ganglio centinela y la cirugía conservadora han disminuido su incidencia, en el primer mes tras la intervención prácticamente todas las pacientes presentan una restricción de al menos un 10 % en el rango de movilidad del hombro. Los movimientos más afectados son la abducción y la flexión anterior del brazo. Esta limitación se mantiene a los 2 años de la intervención hasta en un 38 % de pacientes.

En el primer mes tras la intervención casi todas las pacientes presentan una restricción de al menos un 10 % en el rango de movilidad del hombro.

Otros síntomas como el dolor, el adormecimiento de la axila y el brazo, y la pérdida de fuerza suelen aparecer en la primera semana postoperatoria y persisten a los 2 años de la intervención en un porcentaje variable. Hasta el 51 % de pacientes refiere dolor y parestesias tras 2 años de seguimiento y hasta un 35 % presenta pérdida de fuerza en el brazo.

Dolor, adormecimiento de la axila y el brazo, y pérdida de fuerza suelen aparecer en la primera semana postoperatoria y persisten a los 2 años de la intervención en un porcentaje variable.

También es frecuente la aparición de cordones subcutáneos en la axila que se extienden hacia el brazo. Aparecen en el 12 % de las pacientes sometidas a biopsia del ganglio centinela y hasta en el 37 % de las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar, y se mantienen en el tiempo. Generalmente producen dolor y limitación de la movilidad del brazo, típicamente en el movimiento de elevación de los brazos por encima del nivel de la cabeza.

Estas secuelas en el miembro superior provocan una alteración de la calidad de vida de las pacientes, fundamentalmente en el ámbito del funcionamiento físico. En ocasiones se asocian a la presencia de linfedema y contribuyen al deterioro del bienestar psicosocial de las pacientes.

La implementación de un plan de cuidados estandarizado que incluya la movilización precoz del brazo, comenzando los ejercicios de rehabilitación tras la intervención quirúrgica hasta alcanzar progresivamente el máximo rango de movimiento, y la realización de ejercicio físico regular reducen la limitación funcional de las pacientes a largo plazo.

Las pacientes con tumores de gran tamaño y afectación clínica axilar deben ser consideradas de alto riesgo, puesto que van a ser tratadas mediante linfadenectomía axilar, quimioterapia y radioterapia de axila, pared torácica y región supraclavicular. Es importante identificar estas pacientes de alto riesgo y anticiparse al

desarrollo de morbilidad severa en el brazo. La valoración preoperatoria por el médico rehabilitador y el comienzo de fisioterapia específica en el postoperatorio inmediato pueden prevenir o limitar las secuelas funcionales.

Fatiga

La fatiga es uno de los efectos adversos más prevalentes e incapacitantes a largo plazo del tratamiento del cáncer en general.

La mayor parte de las pacientes con cáncer de mama experimenta algún nivel de fatiga durante el curso de su tratamiento y hasta en el 30 % de los casos persistirá varios años después. Lo manifiestan como cansancio físico y emocional y se asocia con desmotivación, síntomas depresivos, falta de concentración, limitación de las actividades de la vida diaria y afectación general de la calidad de vida.

La etiología es compleja. Aunque hay un claro componente psicológico asociado, se han descrito algunas citoquinas proinflamatorias como el mecanismo biológico subyacente más probable.

El abordaje de las pacientes debe ser individualizado y destinado al reconocimiento y tratamiento en fases iniciales. En primer lugar se debe descartar y tratar cualquier factor contribuyente como el dolor, depresión, ansiedad, estrés emocional, alteraciones del sueño, déficits nutricionales, anemia, efectos secundarios de medicamentos y comorbilidades.

Varios metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos randomizados han mostrado el beneficio de la actividad física en la reducción de la fatiga. Es importante involucrar a los familiares y a los cuidadores para que fomenten el compromiso de la paciente con la realización de varias sesiones semanales de ejercicio aeróbico.

También hay evidencia científica de la utilidad de programas educacionales que proporcionen información sobre el cuadro clínico y los beneficios de la actividad física, el control del dolor, el manejo del estrés, los hábitos de sueño, nutrición adecuada y el efecto beneficioso de terapias como *mindfulness*, yoga o acupuntura.

Algunos fármacos psicoestimulantes como el metilfenidato o el modafinilo han mostrado efectividad en casos seleccionados.

La mayor parte de las pacientes con cáncer de mama experimenta algún nivel de fatiga durante su tratamiento y hasta en el 30 % de los casos persistirá varios años después.

Menopausia precoz

La quimioterapia puede causar una menopausia precoz de inicio abrupto. Por otro lado, las pacientes con tumores con receptores para estrógenos serán tratadas con hormonoterapia durante un largo periodo de 5 o 10 años. Los efectos de la insuficiencia estrogénica, como síntomas vasomotores y disfunciones sexuales, alteran la calidad de vida de las pacientes y pueden afectar al cumplimiento terapéutico si no son reconocidos y tratados.

El 65-85 % de las pacientes tratadas con moduladores de los receptores estrogénicos o inhibidores de la aromatasa experimentan síntomas que pueden contribuir a la fatiga y a las dificultades de concentración.

La prevalencia de disfunciones sexuales como resultado del tratamiento del cáncer de mama oscila entre el 30-100 % de las pacientes.

El 65-85 % de las pacientes tratadas con moduladores de los receptores estrogénicos o inhibidores de la aromatasa experimenta sofocos, sudor frío o sudores nocturnos que originan alteraciones del sueño y que pueden contribuir a la fatiga y a las dificultades de concentración. Una tercera parte puede ser de intensidad severa y alterar la calidad de vida de las pacientes.

La terapia hormonal sustitutiva es eficaz para el tratamiento de los síntomas, pero está contraindicada en las pacientes con cáncer de mama por el alto riesgo de recidiva.

El tratamiento con fármacos como clonidina, gabapentina, venlafaxina, paroxetina, sertralina y fluoxetina reduce la frecuencia e intensidad de los síntomas hasta en el 58 % de casos, pero su uso se ve limitado a algunas pacientes por los efectos secundarios que producen.

Se ha demostrado la eficacia de una terapia cognitivo-conductual basada en educación en relación con el origen, fisiología y repercusiones de los síntomas, que se asocia a ejercicios de respiración rítmica y relajación para manejar el estrés que producen. Las pacientes sometidas a la intervención psicológica en régimen semanal durante 6 semanas mostraron una reducción de los síntomas que se mantiene a largo plazo, además de una mejora en el estado de ánimo, el sueño y calidad global de vida.

La prevalencia de disfunciones sexuales como resultado del tratamiento del cáncer de mama oscila entre el 30-100 % de las pacientes. Las pacientes refieren sequedad vaginal, dispareunia, anorgasmia y disminución del deseo sexual. Son mucho más frecuentes en aquellas en tratamiento con inhibidores de la aromatasa que con tamoxifeno o sin tratamiento hormonal.

El impacto del diagnóstico de cáncer, los sentimientos de pérdida de atractivo sexual y femineidad tras la cirugía de la mama y el estrés causado por el miedo a la recurrencia pueden también afectar a la relación de pareja alterando la calidad de vida de la familia.

La sequedad vaginal y la dispareunia pueden ser tratados mediante cremas hidratantes, lubricantes y ejercicios de relajación del suelo pélvico.

La terapia cognitivo-conductual ha mostrado eficacia en la resolución de las disfunciones sexuales con una mejora de los síntomas. Sin embargo, dada la dificultad que pueden tener tanto el equipo médico como las pacientes para hablar de aspectos relacionados con la sexualidad durante las visitas médicas, el desarrollo de programas de intervención psicológica a través de Internet parece prometedor.

Alteraciones cognitivas

Muchas mujeres tratadas con quimioterapia experimentan problemas en relación con la atención y la memoria que se han denominado *chemo-brain*.

La intervención quirúrgica, la radioterapia y la hormonoterapia contribuyen a la disfunción cognitiva, que en ocasiones ya está presente tras el diagnóstico, antes del inicio de la quimioterapia. Los efectos adversos de los tratamientos como la ansiedad, fatiga, dolor o alteraciones del sueño pueden también estar relacionados.

Afectan del 21 al 90 % de las mujeres tratadas con cáncer de mama y pueden persistir en algunas pacientes a largo plazo.

El cuadro clínico más habitual es una afectación cognitiva moderada que concierne al aprendizaje, a la memoria y a la velocidad de procesamiento de las funciones cerebrales. Se describen dificultades para recordar y para concentrarse, disminución de la habilidad para aprender cosas nuevas y de las habilidades multi-tarea. Se han descrito también alteraciones de las funciones ejecutivas cerebrales como disminución en la velocidad de procesamiento de la información, alteración del lenguaje, de las habilidades espaciales y de la función motora.

Los estudios de imagen han mostrado cambios estructurales en la sustancia blanca del cerebro tras la finalización de la quimioterapia, aunque en algunos casos ya hay algunas diferencias estructurales antes del comienzo del tratamiento adyuvante.

El abordaje es multidimensional y comienza con el diagnóstico y la cuantificación de la disfunción, el tratamiento de los factores asociados y una intervención psicológica y educacional que implique a la paciente y a su entorno familiar.

Las alteraciones cognitivas afectan del 21 al 90 % de las mujeres tratadas con cáncer de mama y pueden persistir en algunas pacientes a largo plazo.

Alteraciones psicológicas

Las alteraciones del estado de ánimo son muy frecuentes en las pacientes con cáncer de mama. Los síntomas de ansiedad o depresión pueden aparecer a lo largo de todo el proceso de diagnóstico y tratamiento, y persistir en muchas supervivientes a largo plazo. A ello se une el miedo a la recurrencia, que afecta a la mayor parte de supervivientes de cáncer.

Al analizar el entorno familiar de las pacientes se han apreciado tasas similares de morbilidad psicológica en sus parejas, lo que muestra la necesidad de ampliar nuestros cuidados al ámbito de la familia de la paciente.

Las guías clínicas internacionales recomiendan la evaluación periódica mediante cuestionarios validados de todas las pacientes con cáncer y supervivientes a lo largo de toda la trayectoria de cuidados. Una vez detectados los síntomas de depresión o ansiedad, y en función de su severidad, las pacientes serán remitidas a las unidades de salud mental para su tratamiento integral y seguimiento. Los errores en el diagnóstico y tratamiento de la ansiedad y depresión en pacientes con cáncer originan una alteración en la calidad de vida y pueden aumentar la morbimortalidad relacionada con el cáncer.

Todas las pacientes y sus familias deben tener acceso a programas de educación y a documentación en diferentes soportes que les permitan reconocer los síntomas, prevenirlos y ponerlos en conocimiento del equipo médico cuando aparezcan.

Todas las pacientes y sus familias deben tener acceso a programas de educación y a documentación que les permitan reconocer los síntomas, prevenirlos y ponerlos en conocimiento del equipo médico cuando aparezcan.

Los días que siguen al diagnóstico y al inicio de los tratamientos son los más estresantes. Se han desarrollado programas de primer impacto en los que el psicólogo de la unidad está presente en el momento de la comunicación del diagnóstico de cáncer y atiende al paciente y su entorno familiar desde ese momento. Estos programas han demostrado una disminución de los niveles de ansiedad y mejor adherencia a los tratamientos.

El equipo médico es la principal fuente de información para pacientes y familiares. Ofrecer de modo pausado y claro toda la información que sea demandada va a facilitar la participación de la paciente en la toma de decisiones en relación con su tratamiento. La información sobre las posibles complica-

ciones y sobre los síntomas y molestias esperados cuando todo el proceso discurre correctamente permite aliviar la incertidumbre de las pacientes y el afrontamiento de las complicaciones.

Al final del tratamiento, el tránsito de pacientes a supervivientes es un momento estresante en el que las pacientes deben distanciarse del medio hospitalario para retomar su vida normal. El seguimiento de las posibles alteraciones psicológicas debe estar incluido en el plan de cuidados posteriores, lo que les permitirá afrontar el papel de supervivientes y manejar el miedo a las recurrencias en las revisiones médicas periódicas a las que serán sometidas.

REHABILITACIÓN MULTIMODAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Los efectos directos del cáncer a largo plazo y los efectos adversos del tratamiento impiden a muchas pacientes volver a su estado previo de bienestar tras finalizar el tratamiento.

En la mayor parte de las pacientes coexisten varios síntomas físicos junto con diferentes niveles de afectación emocional, cognitiva y social. Una tercera parte de las pacientes no volverá a trabajar.

Se ha demostrado el beneficio de diferentes intervenciones en la rehabilitación de las pacientes con cáncer en cada una de las áreas afectadas tras el tratamiento. Es preciso diseñar programas de rehabilitación multidimensionales que engloben intervenciones sobre los síntomas y disfunciones que presenta cada paciente, con el objetivo de restaurar la calidad de vida previa a la aparición del cáncer.

Ejercicio físico

La realización de ejercicio físico ha demostrado importantes beneficios en salud en la rehabilitación de las pacientes con cáncer. Los programas estructurados y supervisados por fisioterapeutas que incluyen ejercicios aeróbicos, de resistencia y de fuerza han sido los más estudiados.

El inicio precoz tras la intervención quirúrgica provoca mejoras en los síntomas en la mama y en la cicatrización al facilitar el drenaje linfático tisular. Se obtiene una mejora global en los síntomas del brazo y el hombro, y en la fuerza general. Puede ser considerado como una terapia segura, ya que se ha demostrado que no altera la probabilidad de aparición o el grado de linfedema u otras complicaciones.

El mantenimiento del ejercicio físico durante el tratamiento de quimioterapia y radioterapia es muy eficaz en la mejora de la fatiga asociada a estos tratamientos, así como del dolor y otros síntomas como las náuseas o disnea.

A largo plazo se obtienen mejoras en la salud global y en el bienestar físico y funcional. Además, mejoran los resultados en el ámbito psicosocial, por lo que aumenta la sensación de control y autoconfianza, reduce el estrés y la ansiedad, mejora la capacidad de concentración y la aceptación de la enfermedad.

Rehabilitación cognitiva

Los programas de entrenamiento cognitivo han demostrado utilidad para mejorar las alteraciones cognitivas en las pacientes con cáncer.

En primer lugar, la utilización de programas de entrenamiento nemotécnico mediante técnicas de memorización de listas de palabras, textos y secuencias mejora los resultados objetivos en los test neuropsicológicos y también en la percepción de las pacientes de su función cognitiva.

El entrenamiento de la velocidad de procesamiento mediante programas informáticos que ofrecen tareas a la paciente con una reducción progresiva del tiempo de estímulo mejora la velocidad de procesamiento del cerebro y también tiene un efecto en la memoria a corto y largo plazo.

El entrenamiento de las funciones ejecutivas como la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la realización de multitareas, la planificación y la atención se realiza mediante programas informáticos. Tras un estímulo visual, se requiere una respuesta motora ejerciendo un clic con el ratón y obteniendo un *feedback* inmediato a esa respuesta. Se han conseguido resultados significativos en las pacientes sometidas a esta intervención.

Intervención psicosocial

Las intervenciones psicosociales más utilizadas en los pacientes con cáncer son la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual y el apoyo social y emocional.

La terapia cognitivo-conductual es la técnica más utilizada. Se basa en provocar cambios en el pensamiento y el comportamiento ante determinadas situaciones problemáticas y ha mostrado eficacia en el tratamiento de la depresión, ansiedad, fobias y estrés postraumático en pacientes con cáncer de mama, provocando además cambios en el estado de ánimo y una mejora global en la calidad de vida.

Vuelta al trabajo

Otro de los objetivos de los programas de rehabilitación en las pacientes con cáncer es la vuelta al trabajo. La reincorporación al trabajo supone una vuelta a la normalidad de las pacientes tras el cáncer de mama y un factor que contribuye en la calidad global de vida.

La tasa de pacientes que se incorporan varía de modo importante entre países, 43-93 % al año de la intervención, reflejando diferencias sociales. Entre los factores asociados se encuentra el tipo de cirugía realizada, los tratamientos adyuvantes y los efectos adversos físicos y psicológicos que presentan las pacientes y factores asociados al tipo de trabajo y a las relaciones interpersonales en el ámbito laboral.

Los programas de rehabilitación basados en el ejercicio físico mejoran la tasa de vuelta al trabajo de las pacientes.

Los programas de rehabilitación basados en el ejercicio físico mejoran la tasa de vuelta al trabajo de las pacientes y son más eficaces si se mantienen durante y después de la incorporación laboral. Las intervenciones psicosociales y cognitivas son también efectivas en la medida en que alivian los síntomas derivados del tratamiento y permiten abordar como un objetivo la vuelta al trabajo y las relaciones interpersonales en el ámbito laboral.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, Gruman J, Champion VL, Massie MJ, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American society of clinical oncology guideline adaptation. Andersen BL et al. *J Clin Oncol.* 2014;20(32):1605-19.
- Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al. Screening, assessment and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American society of clinical oncology clinical practice guideline adaptation. Bower JE. *J Clin Oncol.* 2014;10(32):17:1840-50.
- Chan RJ, McCarthy AL, Devenish J, Sullivan KA, Chan A. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):437-50.
- D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;6:(7).
- Eltahir Y, Werners LL, Dreise MM, van Emmichoven IA, Jansen L, Werker PM, et al. Quality-of-life outcomes between mastectomy alone and breast reconstruction: comparison of patient-reported BREAST-Q and other health-related quality-of-life measures. *Plast Reconstr Surg.* 2013(132):2:201-9.
- Fallowfield L, Jenkins V. Psychosocial/Survivorship Issues in breast cancer: Are we doing better? *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(1):335-40.
- Fors EA, Bertheussen GF, Thune I, Juvet LK, Elvsaa IK, Oldervoll L, et al. Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. Fors EA. *Psychooncology.* 2011;20(9):909-18.
- Han J, Grothuesmann D, Neises M, Hille U, Hillemanns P. Quality of life and satisfaction after breast cancer operation. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282;1:75-82.
- Islam T, Dahlui M, Majid HA, Nahar AM, Mohd Taib NA, Su TT, et al. Factors associated with return to work of breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Public Health* 2014;14(Suppl 3):8-21.

- Jagsi R, Li Y, Morrow M, Janz N, Alderman A, Graff J, et al. Patient-reported quality of life and satisfaction with cosmetic outcomes after breast conservation and mastectomy with and without reconstruction. Results of a survey of breast cancer survivors *Ann Surg*. 2015;261(6):1198-206.
- Kim MK, Kim T, Moon HG, Jin US, Kim K, Kim J, et al. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):426-32.
- Loh SY, Musa AN. Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015;11(7):81-98.
- Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15:8.
- Pusic AL, et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. *J Cancer Surviv*. 2013;7(1):83-92.
- Pusic AL, Klassen AF, Snell L, Cano SJ, McCarthy C, Scott A, et al. Measuring and managing patient expectations for breast reconstruction: impact on quality of life and patient satisfaction. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(2):149-58.
- Sun Y, Kim SW, Heo CY, Kim D, Hwang Y, Yom CK, et al. Comparison of Quality of life based on surgical technique in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;44(1):22-7.
- Veiga DF, Veiga-Filho J, Ribeiro LM, Archangelo I Jr, Balbino PF, Caetano LV, et al. Quality-of-life and self-esteem outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(3):811-7.
- Verbelen H, Gebruers N, Eeckhout FM, Verlinden K, Tjalma W. Shoulder and arm morbidity in sentinel node-negative breast cancer patients: a systematic review. *Verbelen H. Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):21-31.

Sección V
Consideraciones técnicas

Biopsia quirúrgica de la mama

J. Díez Izquierdo, T. Balsa Marín, R. Tobalina Bonis, R. Rodríguez Fernández

Introducción

Procedimientos diagnósticos en patología de mama

Punción-aspiración con aguja fina

Biopsia con aguja gruesa

Biopsia con aguja asistida por vacío

Biopsia escisional percutánea: ABBI y Site-Select

Biopsia quirúrgica

Estudio preoperatorio

Intervención quirúrgica

Postoperatorio

Complicaciones y secuelas

Biopsia cutánea

Biopsia quirúrgica de la lesión palpable

Indicaciones

Estudio preoperatorio

Antes de la intervención

Técnicas para el fibroadenoma y otras lesiones benignas

Lesiones mamarias sospechosas de malignidad

Biopsia quirúrgica de la lesión no palpable

Biopsia con localización mediante alambre o arpón

Extirpación guiada por ecografía intraoperatoria

Marcaje con colorantes

Marcadores radiactivos (ROLL)

Perspectivas de futuro: la biopsia líquida

INTRODUCCIÓN

La historia clínica, la exploración y el estudio por la imagen representan la base del enfoque diagnóstico en la patología de la mama, pero el diagnóstico definitivo de malignidad o benignidad solo puede ser realizado actualmente por el estudio patológico de muestras de tejido obtenidas de la lesión mediante biopsia.

A lo largo de las 2 últimas décadas el interés por la detección precoz del cáncer de mama ha ido en aumento. Esto, unido a la implantación de los programas de diagnóstico precoz, ha originado un aumento de la identificación de lesiones mínimas que requieren un diagnóstico anatomopatológico.

Hasta los años setenta la biopsia de mama era uno de los procedimientos quirúrgicos más habituales. Con la introducción de técnicas menos invasivas y menos costosas con igual fiabilidad, las indicaciones actuales para realizar una biopsia quirúrgica diagnóstica se han reducido mucho, pero aún representan alrededor del 30 % de las biopsias de mama en los hospitales sin profesionales con dedicación específica a la patología de mama.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS EN PATOLOGÍA DE MAMA

Las principales técnicas de biopsia de mama son:

- Citología: punción-aspiración con aguja fina (PAAF).
- Biopsias diagnósticas percutáneas: BAG (biopsia con aguja gruesa), BAV (biopsia con aguja asistida por vacío), ABBI (*advanced breast biopsy instrumentation*).
- Biopsias quirúrgicas.

Punción-aspiración con aguja fina

La PAAF es una técnica sencilla y rápida, que no tiene requerimientos técnicos importantes y que se puede realizar en el momento del estudio diagnóstico, con potencial para una interpretación preliminar inmediata si se dispone de citólogo (Figura 41.1.).

Para realizar una PAAF se necesita una jeringa de 10 o 20 ml y una aguja de 23 a 27 G. Se punciona la lesión guiada por palpación o por ecografía y, mientras se mantiene la presión negativa en la jeringa, la aguja se mueve hacia atrás y adelante dentro de la masa, a la vez que se va rotando la muñeca de modo que la aguja vaya girando dentro de la lesión. La muestra se deposita posteriormente en solución Cytolyt® o se extiende en un porta y es fijada con alcohol. El proceso debe repetirse al menos 3 veces en la misma lesión. Si el patólogo está disponible, puede preparar un frotis para tinción rápida para evaluar la idoneidad del material obtenido.



Figura 41.1. Equipamiento mínimo para realización de PAAF.

Otra técnica para la realización de la PAAF es la técnica francesa, en la que se retira el émbolo de la jeringa, se punciona la lesión y se pasa la aguja hacia atrás y adelante a través de la masa y, tras retirar la aguja de la lesión, se coloca el émbolo, que se usa para expulsar la muestra hacia la solución Cytolyt®.

La selección adecuada del tipo de lesión para PAAF desempeña un papel importante en el rendimiento diagnóstico. Las lesiones celulares, como el carcinoma ductal infiltrante o los ganglios linfáticos metastásicos, permiten aspirar una mayor cantidad de material en comparación con lesiones menos celulares, como fibroadenomas hialinizados, lesiones fibróticas o el carcinoma lobulillar.

La PAAF puede ser útil para diagnosticar un quiste simple de mama. El contenido de un quiste sin sangre puede ser descartado a menos que haya una sospecha clínica o radiológica de cáncer. Si se trata de un líquido con sangre o hay alguna duda, debe ser enviado para estudio citológico.

Las principales desventajas de la PAAF son la incapacidad para distinguir entre carcinoma *in situ* y cáncer invasivo y la alta tasa de muestras no diagnósticas que, en el caso de las lesiones no palpables, puede llegar hasta el 36 %. El índice de falsos negativos en manos expertas para lesiones no palpables se encuentra entre el 0 y el 32 %, con una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 97 %.

Otra importante desventaja de la PAAF son los falsos positivos, ya que lesiones como la necrosis grasa o los fibroadenomas pueden mostrar atipia significativa en la PAAF y ser un falso positivo. Una PAAF positiva para carcinoma, que puede confirmar el diagnóstico de una lesión sospechosa, obliga a una cuidadosa correlación con las imágenes y una biopsia para confirmar la malignidad. Igualmente, si la PAAF de una lesión sospechosa se lee como negativa también será necesario confirmar el diagnóstico con una biopsia.

La selección adecuada del tipo de lesión para PAAF desempeña un papel importante en el rendimiento diagnóstico.

*Las principales desventajas de la PAAF son la incapacidad para distinguir entre carcinoma *in situ* y cáncer invasivo y la alta tasa de muestras no diagnósticas.*

Biopsia con aguja gruesa

La BAG es un procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención de tejido mamario por punción transcutánea con agujas de corte (Figura 41.2) y que permite el estudio histológico e inmunohistoquímico con técnicas convencionales. Su uso ha sustituido a la PAAF, y solo cuando los resultados de benignidad en la BAG no son concordantes con los hallazgos radiológicos estará indicado realizar una biopsia quirúrgica diagnóstica.



Figura 41.2. Equipo para la realización de BAG.

La BAG ha reemplazado a la biopsia por arpón en la mayoría de los centros como método inicial para el estudio de las anomalías mamarias no palpables. Solo en el 1,5 % de los casos las muestras son insuficientes para el diagnóstico y alcanza un índice de éxito en el 95 %, con una sensibilidad del 97 % y una especificidad del 99 %. Es una técnica segura, incluso en los pacientes anticoagulados, con un índice mucho menor de infecciones y hematomas que la cirugía.

La BAG ha reemplazado a la biopsia por arpón en la mayoría de los centros como método inicial para el estudio de las anomalías mamarias no palpables.

Para su realización se necesita una aguja de corte que actualmente se monta en mecanismos automáticos con varias posiciones y que se maneja con una sola mano. Generalmente se usan agujas 12 G y de 10 cm de longitud.

El procedimiento se comienza inyectando anestesia local en el punto donde se va a realizar la punción y haciendo un pequeño corte con bisturí. La aguja se introduce en la mama y se dirige con palpación o con estereotaxia, ecografía o RMN (resonancia magnética nuclear), hasta llegar al borde de la lesión, y, en ese momento, se pulsa el mecanismo de corte. Se deben obtener varias muestras de la lesión (entre 5 y 10) puncionándola en diferentes direcciones para mayor seguridad en los resultados.

Tras la realización de la biopsia no suele ser necesario ningún punto de sutura; a veces tan solo es necesario colocar *steri-strip* para aproximar la piel. Hay que informar a la paciente de las posibilidades de que presente un hematoma más o menos importante y se le puede aconsejar la aplicación de frío local.

Biopsia con aguja asistida por vacío

La biopsia con aguja asistida por vacío (BAV) se fundamenta en la utilización de una aguja especial para la obtención de muestras, conectada a un sistema de aspiración que se dispone sobre un aplicador específico que es el instrumento que maneja directamente el especialista, accionándose desde él todas las funciones del mismo. El aplicador es reutilizable y las agujas desechables.

La aguja se introduce en la lesión, guiada por palpación o por control estereotáxico o ecográfico y, tras activar el sistema de aspiración, se acciona un bistrú rotatorio y retráctil que es el que secciona y aspira la muestra. El sistema permite cambiar la orientación de la cámara de aspiración y girarla sin extraer la aguja, lo que permite repetir el proceso varias veces y obtener muestras mayores.

Este mecanismo permite, al mismo tiempo, colocar a través de la aguja clips radiopacos para identificar la zona biopsiada. Esto resulta particularmente útil cuando se ha extirpado la lesión en su totalidad y hay que realizar una ampliación para asegurar márgenes libres o cuando la paciente vaya a ser sometida a tratamiento neoadyuvante.

El método permite obtener muestras de mayor tamaño que con la BAG y se pueden eliminar lesiones de hasta 1 cm con agujas de calibre del 11 G. Es un procedimiento mínimamente invasivo y puede realizarse con anestesia local y de forma ambulatoria. Al finalizar puede ser necesario realizar una aproximación de los bordes de la herida cutánea con *steri-strip*, compresión local durante unos minutos y aplicación de frío para minimizar eventuales hematomas. La tasa de falsos negativos oscila entre el 0,5 y el 3 % para agujas de 11 G.

Un sistema similar al BAV más comúnmente utilizado (mamotomo) es el Vacora®, que permite obtener muestras de importante grosor mediante aspiración y corte con aguja, pero que no permite girar la orientación de la cámara de aspiración, con lo cual hay que sacar la aguja y reintroducirla cada vez que se va a aspirar.

Permite obtener muestras de mayor tamaño que con la BAG y se pueden eliminar lesiones de hasta 1 cm.

Biopsia escisional percutánea: ABBI y Site-Select

Se trata de sistemas de biopsia escisional percutánea (BEP) que consiguen la extirpación de lesiones de hasta 2 cm.

El ABBI es un dispositivo muy sofisticado que consta de una unidad robotizada controlada por otra unidad constituida por una mesa de mandos con pantalla para digitalizar las imágenes mamográficas obtenidas de la paciente, que estará situada en decúbito prono sobre la mesa de exploraciones. En la actualidad, el sistema ABBI ha dejado de comercializarse y es sustituido por el sistema Site-Select, de características muy similares.

El sistema supone un alto coste, por lo que su implantación es muy limitada, pero sus expectativas son amplias, ya que se pueden conseguir extirpaciones completas de tumores malignos con márgenes libres, que no precisarían más cirugía sobre la mama en casos muy seleccionados.

La principal ventaja de la BEP es que se obtiene una muestra única de gran tamaño, similar a una biopsia quirúrgica, con una buena tolerancia por parte de la paciente, se realiza de manera ambulatoria y con anestesia local. El espécimen es sistemáticamente radiografiado para confirmar la correcta extirpación de la lesión y, además, se obtiene una radiografía digital de la cavidad de la biopsia.

El mayor inconveniente es que produce una cicatriz en la piel y un defecto estético, que pueden ser similares a los de algunas biopsias quirúrgicas, y la posición del radiólogo y/o el cirujano es incómoda, ya que en varios momentos del procedimiento se deben colocar por debajo de la mesa en la que está la paciente en decúbito prono.

BIOPSIA QUIRÚRGICA

Se trata de extraer una parte (biopsia incisional) o la totalidad (biopsia escisional) de la lesión sospechosa mediante una incisión quirúrgica en la mama.

Las indicaciones actuales de la biopsia quirúrgica han quedado limitadas a:

- Lesión BI-RADS 4 o 5 con biopsias percutáneas no diagnósticas.
- Lesión con riesgo alto de asociar un cáncer, diagnosticada por BAG, como por ejemplo la hiperplasia atípica o el papiloma atípico.
- Tumorectomías en pacientes diagnosticadas de cáncer previamente.
- Contraindicación para la realización de técnicas percutáneas, bien por causa del tumor (localización muy posterior, lesión muy dura, etc.) o por problemas del paciente (alteraciones en la coagulación, fobias, etc.).
- Extirpación de algunas lesiones benignas en determinadas circunstancias: fibroadenomas de rápido crecimiento en mujer joven, sospecha de tumor *phylloides*, cancerofobia. En estos casos se trata más de procedimientos terapéuticos que de procedimientos diagnósticos.

Estudio preoperatorio

Las bases de una correcta técnica quirúrgica empiezan con un buen estudio preoperatorio. Se inicia con una historia clínica que recogerá antecedentes mamaros personales (biopsias anteriores o intervenciones previas), radioterapia sobre el tórax, antecedentes familiares, enfermedades previas (importante atención al tratamiento con anticoagulantes).

En la exploración es importante recoger el tamaño de la mama, tamaño de la lesión si es palpable, velocidad de crecimiento, textura, localización, síntomas asociados (alteración de la piel, pezón, telorrea o telorragia, dolor, etc.), adenopatías, inversión del pezón y exudado por el pezón, etc.

Igualmente, es necesario valorar minuciosamente los estudios por imagen realizados así como los resultados de las biopsias percutáneas, si se hubiesen realizado.

Una vez establecida la indicación, se debe informar a la paciente de las implicaciones de la técnica en cuanto a anestesia, cicatrices, posibilidad de requerir nuevas cirugías y complicaciones, etc., y se debe solicitar la aceptación del procedimiento mediante la firma del correspondiente consentimiento informado.

Intervención quirúrgica

La paciente se coloca en decúbito supino y, preferentemente, con los brazos en cruz (imprescindible en lesiones de los cuadrantes externos).

La técnica se puede realizar tanto con anestesia local y sedación como con anestesia general. Generalmente se prefiere anestesia general, sobre todo en los nódulos pequeños y los de localización muy profunda, ya que tras la anestesia local pueden ser difíciles de identificar. En este caso es frecuente que el anestesista prefiera usar mascarilla laríngea mejor que intubación orotraqueal. La anestesia local se usa sin epinefrina para evitar sangrados postoperatorios tardíos y descamación de la piel en los márgenes de la herida.

El uso de antibiótico profiláctico generalmente no está indicado, aunque cada centro puede tener establecido un protocolo propio.

Las incisiones cutáneas en general deben estar lo más próximas posible a la lesión, pero siempre teniendo en cuenta criterios estéticos y que la paciente puede necesitar posteriormente una cirugía por cáncer de mama si la lesión es maligna y los márgenes no están libres. Desde este punto de vista, se deben buscar incisiones ocultas o siguiendo las líneas de tensión de Langer. Si es posible, las incisiones periareolares son de elección, pues ofrecen muy buenos resultados estéticos y las incisiones de los cuadrantes superiores e inferiores se deben realizar arciformes. Las lesiones entre las 5 y las 7 se pueden extirpar con incisiones radiales a las 6. Debe evitarse reseca gran cantidad de piel, pues los resultados estéticos son peores, a no ser que se asocien a técnicas oncológicas, valorando también la mama contralateral.

Postoperatorio

No es necesario colocar grandes vendajes; en general, un pequeño apósito sobre la herida y colocar el sujetador de forma inmediata suele ser suficiente. Una bolsa de hielo en la zona operada durante 48 horas puede ayudar a una menor inflamación.

Se indicará la toma de analgésicos por vía oral cada 6-8 horas y retirar los puntos, si los hay, a los 7-8 días.

Complicaciones y secuelas

Son poco frecuentes y, dentro de su rareza, las más habituales son:

- Infección de la herida.
- Seromas que generalmente no precisan tratamiento.
- Hematomas: en algún caso pueden llegar a precisar drenaje quirúrgico.
- Enfermedad de Mondor: es una trombosis de la vena toracoepigástrica, y se manifiesta con un cordón palpable entre la mama y la pared abdominal. Generalmente se resuelve con tratamiento conservador.
- Fistulización de la leche a través de la incisión: en la biopsia durante la lactancia es previsible una fístula, que se suele resolver al interrumpir la lactancia.
- Cicatrices queloides o hipertróficas.
- Deformidad de la mama.

La biopsia cutánea está indicada cuando se sospecha afectación de la piel.

BIOPSIA CUTÁNEA

La biopsia cutánea está indicada sobre todo cuando se sospecha afectación de la piel por un tumor infiltrante y ante la duda diagnóstica de un carcinoma inflamatorio o una enfermedad de Paget.

Aunque la técnica a realizar puede ser mediante la obtención de una cuña o un huso de piel con bisturí frío, generalmente es suficiente con una biopsia con los dispositivos de corte circular de tipo *punch* de calibre menor de 5 mm (Figura 41.3).



Figura 41.3. Equipo para la realización de punch cutáneo.

La técnica se realiza con anestesia local y generalmente una sola toma es suficiente. Se puede asociar una biopsia del tejido mamario o del tejido celular subcutáneo localizados por debajo de la piel con una aguja de corte a través de la misma incisión. El procedimiento finaliza con un punto de piel y la aplicación de compresión y frío durante unos minutos para disminuir el eventual hematoma.

Establecidos los criterios generales de la biopsia quirúrgica, es necesario destacar las diferencias que existen en este procedimiento según se realice sobre lesiones palpables o lesiones no palpables. Estos procedimientos, cuando el diagnóstico ya es conocido antes de la intervención, constituyen procedimientos terapéuticos.

BIOPSIA QUIRÚRGICA DE LA LESIÓN PALPABLE

Indicaciones

Actualmente la indicación de biopsia escisional es muy limitada:

- Lesiones palpables que no pueden detectarse con estudios de imagen de la mama.
- Discordancia entre los resultados de la biopsia percutánea y los estudios de imagen.
- Lesiones muy sugestivas de ser compatibles con fibroadenomas en mujeres jóvenes.

- Lesiones en una localización desfavorable para la biopsia percutánea (cerca de la pared del tórax o próximas a un implante).
- Pacientes con diátesis hemorrágica en quienes la biopsia percutánea puede asociarse a un alto riesgo de hemorragia tras el procedimiento.

Estudio preoperatorio

Debe basarse en los mismos principios que todas las cirugías de mama, con especial atención en el tamaño y forma de la mama, así como en la localización, tamaño y características de la lesión.

En la lesión palpable hay que tener en cuenta que el estudio radiológico se debe realizar siempre antes de la cirugía. Aunque la mamografía es fundamental, tiene limitaciones en la mujer joven y en las localizaciones muy periféricas o muy profundas en la mama. La ecografía es imprescindible, pues sirve para diferenciar si es quiste o sólido y a veces es suficiente cuando se trata de una mujer joven.

Antes de la intervención

Se debe explorar a la paciente en el quirófano, antes de la anestesia, y marcar la localización de la lesión con la paciente en decúbito supino para evitar realizar la cirugía en un lugar erróneo, lo cual puede resultar fácil en lesiones pequeñas, ya que tras la inyección de la anestesia local pueden no palparse.

Igualmente, hay que disponer en el quirófano de las imágenes radiológicas y los resultados de BAG previas.

Técnicas para el fibroadenoma y otras lesiones benignas

El fibroadenoma (FA) es la lesión benigna más frecuentemente extirpada en la mama, sobre todo en mujeres jóvenes.

La incisión, cuando hay una alta sospecha de que se trate de un FA, es preferible realizarla periareolar, pues los resultados estéticos son mejores. La incisión en la piel se realiza con bisturí frío, manteniendo la piel tensa, y se profundiza en la dermis con bisturí eléctrico con la punta protegida para evitar quemaduras.

Con la mano izquierda se identifica la lesión y se fija, sirviendo de guía para la disección. Se profundiza en el tejido mamario seccionándolo o disecándolo con tijera de Metzemaum, hasta rodear la lesión. Al ir seccionando el tejido y profundizando en la mama se puede necesitar el uso de separadores, aunque en esta fase del proceso es más importante guiarse por palpación que por visión. A veces es necesario usar un punto de seda o una pinza de tipo Allis anclada en el nódulo para realizar una suave tracción que facilite la extirpación completa de la lesión.

En caso de tratarse de un FA no es necesario reseca un margen amplio de tejido, que empeora los resultados estéticos. El tejido circundante que ha estado comprimido por la lesión tiende a expandirse tras la extirpación y rellenar el hueco. Tras

la extirpación es importante explorar la cavidad con un dedo para confirmar que no hay ninguna lesión residual y se revisa la hemostasia.

La piel puede cerrarse con puntos sueltos de aproximación de material irreabsorbible o, preferentemente, se puede realizar una sutura continua intradérmica con material reabsorbible.

Lesiones mamarias sospechosas de malignidad

La incisión debe realizarse lo más cerca posible de la lesión y teniendo en cuenta que en caso de necesitar posteriormente hacer una ampliación de márgenes o mastectomía por cáncer hay que aprovechar o extirpar la cicatriz.

Es muy importante en esta situación delimitar correctamente la lesión con el tacto para su extirpación completa con márgenes libres, que se marcarán con puntos para su correcta orientación antes de su extracción completa. En general se prefiere marcar los márgenes con puntos flojos, mejor que con grapas, para facilitar al patólogo su retirada sin destruir el tejido próximo.

Tras la extirpación, se realiza una exploración digital de la cavidad para asegurar que no queden restos de la lesión ni otras lesiones inadvertidas. Si el tejido extirpado es amplio o la mama muy pequeña, a veces es necesario incidir en el tejido restante para liberar amplios colgajos y rellenar el hueco, impidiendo que la piel se fije sobre la pared costal y origine una importante deformidad. La aproximación del parénquima mamario se realiza con puntos sueltos de 3/0 de sutura reabsorbible. La piel se cierra de manera similar al cierre del FA.

BIOPSIA QUIRÚRGICA DE LA LESIÓN NO PALPABLE

Actualmente la necesidad de realizar biopsia quirúrgica de las lesiones no palpables ha disminuido de manera importante con la introducción de técnicas percutáneas guiadas con ecografía, mamografía o RMN, que hace innecesaria la biopsia de muchas lesiones benignas. No obstante, sigue siendo necesario en muchas ocasiones proceder a su biopsia-extirpación.

La localización de las lesiones se puede realizar mediante alambres (arpón), con ecografía intraoperatoria, mediante colorantes o con marcadores radiactivos (ROLL).

Biopsia con localización mediante alambre o arpón

La técnica fue descrita por primera vez en 1966, utilizando una aguja rígida que ocasionaba muchos problemas. Actualmente, con el uso de alambres con el extremo en forma de gancho (arpón), las posibilidades de desplazamiento de este son mínimas. A pesar de la evolución de las indicaciones y de las diferentes técnicas, continúa siendo la técnica de referencia para la biopsia de las lesiones no palpables de mama.

Inconvenientes

- La localización de la lesión y su extirpación son 2 procesos diferentes que obligan a coordinar el trabajo de 2 servicios diferentes.
- Se asocia a dolor y ansiedad durante la colocación del arpón.
- El arpón puede desplazarse cuando la mama deja de comprimirse, sobre todo en mamas grasas.
- El alambre se puede cortar durante la cirugía y quedar el extremo dentro de la mama.
- Si el arpón no está bien centrado, puede ocurrir la escisión excesiva de tejido sano, con importantes secuelas estéticas.
- Si se trata de una lesión maligna, puede ser necesaria una segunda cirugía para negativizar los márgenes.

Indicaciones

- Microcalcificaciones BI-RADS 4 o lesiones sólidas localizadas muy cerca de la pared torácica.
- Lesiones retroareolares que requieran biopsia.
- Hiperplasia atípica y lesiones papilares detectadas por BAG, no asociadas a lesión palpable.
- La cicatriz radial vista por mamografía y biopsiada por BAG que debe extirparse en su totalidad, por el elevado índice de carcinoma *in situ* que asocian.
- Falta de concordancia radiológico-patológica en la BAG.
- Cirugía conservadora de un cáncer diagnosticado previamente por BAG de una lesión no palpable.
- Extirpación de lesiones marcadas con clips metálicos, bien en el momento de su extirpación con BAV, por ser de muy pequeño tamaño, o previamente al tratamiento con neoadyuvancia.

Técnica

Se utilizan diferentes tipos de agujas y arpones para el marcaje de las lesiones, entre ellos la de Kopans (anzuelo flexible), la de Homer (en J) y el alambre retráctil de Hawkins (en V), que se colocarán por ecografía, mamografía o RNM, en función del tipo de lesión, el método que mejor la visualiza y la disponibilidad y experiencia del centro.

Preoperatorio

Es importante informar bien a la paciente sobre en qué consiste la técnica y las incisiones que se van a realizar, así como la posibilidad de cirugías posteriores.

También es importante hablar previamente con el radiólogo para poder optar por la técnica e incisión que mejor se adapte a la situación. La fijación de la aguja debe realizarse con un apósito que no permita la movilidad del alambre, pero que al retirarlo no lo arrastre fuera de la mama (Figura 41.4).



Figura 41.4. Fijación de arpón colocado con estereotaxia.

Intervención quirúrgica

El punto de entrada del arpón no dicta obligatoriamente la localización de la incisión. La incisión debe venir guiada por la localización de la lesión y por consideraciones estéticas. Hay que tener en cuenta que a menudo el arpón no entra cerca de la lesión ni cerca de la areola; el cirujano puede marcar la incisión lejos del alambre: después se crea un túnel subcutáneo hasta visualizar el alambre, que se habrá cortado 2-3 cm por encima del punto de entrada en la piel.

Se libera el tejido mamario subcutáneamente hasta el arpón, se tracciona suavemente de la piel hacia arriba, de modo que el extremo del arpón entre en la cavidad. Es importante no traccionar directamente del arpón con pinzas para no moverlo de su punto de anclaje. Se puede traccionar suavemente cogiendo el tejido inmediato al arpón con pinzas de tipo Allis.

Tomando como eje la dirección del arpón, se extirpa un cilindro o un prisma de tejido mamario. Es importante durante la disección no triangular hacia la punta del arpón, porque puede quedar la lesión fuera de la pieza o reseca parcialmente. Puede ser de gran ayuda guiarse por palpación: con un dedo se localiza el arpón subcutáneamente y se le va rodeando suavemente, incluyendo al menos 1 cm de tejido a su alrededor (o más cantidad si el tamaño de la lesión así lo requiere), a la vez que se secciona el tejido por fuera del dedo con un bisturí eléctrico o tijera. Se completa la disección hasta sobrepasar el extremo del arpón, teniendo en cuenta la localización de la lesión respecto a este.

Para ayudar al cirujano a valorar la profundidad de la tunelización es interesante contar con alguna señal sobre la piel que nos indique la longitud del alambre dentro de la mama, o que el radiólogo nos oriente antes de iniciar la intervención.

Antes de extraer la pieza, hay que orientarla con puntos flojos de seda según el código establecido con el patólogo. A continuación hay que palpar el tejido intentando localizar la lesión y valorar los márgenes.

La muestra se coloca sobre una rejilla para su control radiológico, a ser posible sin manipular las suturas que orientan la pieza.

Por último hay que palpar la cavidad para asegurar que no queda lesión residual u otras lesiones inadvertidas y se realiza hemostasia. Si se trata de una extirpación por cáncer conocido, el lecho quirúrgico se marca con clips de titanio para orientar una probable radioterapia.

Problemas más frecuentes

- Colocación inadecuada del arpón: es importante en esta situación revisar con el radiólogo la mamografía o ecografía, lo que puede orientar sobre la longitud del alambre, la extensión de la lesión, localización-distancia entre el arpón y la lesión, etc.
- Fallos técnicos durante el procedimiento quirúrgico: es la causa más frecuente de lesiones desapercibidas.
- Escisión incompleta de la lesión: frecuente sobre todo en las calcificaciones. Es importante revisar la radiografía con el radiólogo y, si persisten dudas, realizar una mamografía posterior para garantizar que se han extirpado todas la microcalcificaciones.
- Migración del clip de localización dejado durante la BAG: si no se identifica esta circunstancia antes de la cirugía, la lesión puede quedarse sin extirpar. Exige igualmente una buena revisión de las imágenes con el radiólogo.
- Pérdida intraoperatoria del clip: se ha realizado extirpación correcta de la lesión, pero no se localiza el clip en el control radiológico; ocurre hasta en el 3,8 % de los casos. Esta pérdida se puede minimizar con la colocación precisa del arpón respecto al clip y evitando el uso del aspirador durante el procedimiento. La comunicación con el radiólogo puede ser de gran ayuda para orientar la extirpación guiándose por marcadores de la pieza diferentes del clip y evitar la extirpación de tejido en exceso. En el postoperatorio, si no es concordante la imagen con la anatomía patológica, se realizará una mamografía de control.
- Persistencia de la lesión en el siguiente control aunque se creía haberla quitado: para evitar esto es importante establecer una buena correlación entre la imagen inicial y la anatomía patológica de la BAG y del arpón y, si no son concordantes, realizar una prueba de imagen postoperatoria.
- El alambre es movilizado con el apósito: obliga a una nueva recolocación del arpón o a la colocación de uno nuevo.

Extirpación guiada por ecografía intraoperatoria

Es un procedimiento más cómodo que la biopsia con localización mediante alambre o arpón (BLA), pero precisa que la lesión sea visualizada por ecografía.

La mayoría de las lesiones mamográficas pueden identificarse ecográficamente. Aquellas lesiones que solo se ven inicialmente con la mamografía y se les ha realizado BAG pueden ser identificadas con ecografía hasta 5 semanas después por el hematoma residual (excepto si ha habido un hematoma masivo que hace que el hematoma residual tenga una localización muy inespecífica). En los casos en los que se deja un clip, este también servirá de guía.

Se necesita un ecógrafo de alta calidad con una sonda pequeña de 7,5 MHz, 10 MHz o 15 MHz, colocado en el lado opuesto de la camilla de donde se coloca el cirujano, cubierto con una funda trasparente estéril, tanto el equipo como la sonda.

Tras colocar el campo quirúrgico, se procede a identificar la lesión con el ecógrafo y se marca la incisión. Tras incidir la piel, se coloca el transductor dentro de la herida, sacándolo e introduciéndolo repetidamente, para guiar la extirpación y lograr un margen de 1 cm alrededor de la lesión o del marcador usado y valorar la profundidad de la lesión, consiguiendo una pieza prácticamente cúbica con la lesión en medio, que debe ser marcada al menos en 2 de sus caras para la correcta orientación.

Tras la extirpación se debe realizar una ecografía de la muestra para confirmar la extirpación de la lesión-hematoma-clip y de los márgenes adecuados. A veces es necesario confirmar con una mamografía la extirpación de un clip que no puede ser identificado con la ecografía o de calcificaciones adicionales. Igualmente, hay que confirmar con el ecógrafo y con la palpación que no quedan otras lesiones en la mama y extirparlas si ese fuese el caso.

Marcaje con colorantes

Se han usado diferentes sustancias en un intento de localizar las lesiones desde que en 1972 la técnica fue descrita usando azul de metileno. Posteriormente se ha usado la tinción con carbón inerte que tiñe el tejido de negro y no difunde como lo hace el azul de metileno, lo que permite localizar la lesión días o semanas después.

Es una técnica actualmente en desuso, contrariamente a la extirpación guiada por marcadores radiactivos.

Marcadores radiactivos: ROLL

La técnica de localización radioguiada de lesiones ocultas se introdujo en 1998 y desde el inicio del siglo XXI se usa en las lesiones ocultas de la mama.

El primer paso consiste en inyectar en la región de la lesión palpable una sustancia de alto peso molecular neutra y biológicamente inerte marcada isotópicamente con un trazador. Generalmente se usan macroagregados de albumina para transportar el isótopo, que al ser partículas de gran tamaño quedan retenidas en el lugar de la inyección, lo que permite centrar mejor la lesión con una menor extirpación de tejido sano y con más rapidez y seguridad. El isótopo usado es el ^{99m}Tc -sestamibi.

Tras la inyección, guiada por ecografía o por mamografía, según el caso, se comprueba la localización del radiotrazador respecto a la lesión con imágenes gammagráficas en proyección anterior y lateral de la mama y se marcan en la piel los puntos de mayor contaje para orientar la localización de la incisión. La localización intraoperatoria de la lesión se realiza con una sonda gamma, siguiendo los principios quirúrgicos de la biopsia de mama.

Uno de los problemas que se podría achacar a esta técnica es la exposición a isótopos radiactivos. Los estudios realizados demuestran que es una técnica segura en cuanto a exposición, pues las manos del cirujano reciben un 1 % de la dosis anual recomendada a la población general y un 10 % de la dosis máxima anual recomendada a los trabajadores expuestos, tras 100 cirugías con dicha técnica.

PERSPECTIVAS DE FUTURO: LA BIOPSIA LÍQUIDA

Existe un interés creciente en las células tumorales circulantes (CTC) por su supuesta participación en la metástasis del cáncer de mama y su potencial como herramienta de “biopsia líquida” en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Actualmente la detección de CTC y de material genético procedente de las células tumorales está abriendo un nuevo campo que evoluciona muy rápidamente hacia nuevas aplicaciones clínicas, incluyendo un diagnóstico más completo, una correcta predicción de pronóstico, la posibilidad de determinar la respuesta terapéutica y de seleccionar la terapia más adecuada.

Hay múltiples ensayos clínicos que buscan métodos sensibles, exactos y reproducibles, que puedan ayudar a su implantación en la práctica clínica.

Estas técnicas son la puerta de entrada a una nueva era en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, ya que con la identificación de CTC viables se podrían evaluar en tiempo real sus características moleculares y las respuestas a los medicamentos, lo cual permite potencialmente que los médicos vayan “un paso por delante” en la evolución de la tolerancia/resistencia a los fármacos y que sea el inicio de la terapia personalizada en cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

- Cortés-Romera M, Pardo García R, Soriano Castrejón A, García Vicente A, Ruiz Díaz M, Poble García VM, et al. Localización radioguiada de lesiones ocultas de mama. (ROLL) Rev Esp Med Nucl. 2005;24(6):374-9.
- Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, Rossi A, de Cicco C, Leonardi L, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. Nucl Med Commun. 1999;20:919-24.
- Grobmyer SR, Cendan, Copeland EM III. Biopsia por escisión de lesiones palpables de la mama. En: Bland KI, Klimberg VS. Cirugía de la mama. Healt España, SA, Lippincott Williams'Wilkins; 2012.
- Gutwein LG, Ang DN, Liu H, Marshall JK, Hochwald SN, Copeland EM, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. Am J Surg. 2011;202(2):127.

- Herrmann VM. Biopsia de localización con aguja en lesiones no palpables de mama. En: Bland KI, Klimberg VS. Cirugía de la mama. Healt España, SA, Lippincott Williams Wilkins; 2012.
- Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Muraier M, Schulz-Wendtland R, Peter D, et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer*. 2004;100(2):245.
- Klimberg VS. Escisión intraoperatoria guiada por ecografía de lesiones no palpables de la mama. En: Bland KI, Klimberg VS. Cirugía de la mama. Healt España, SA, Lippincott Williams Wilkins; 2012.
- Lerner AG. Biopsia de la mama con aguja percutánea y guía estereotáctica. En: Bland KI, Klimberg VS. Cirugía de la mama. Healt España, SA, Lippincott Williams Wilkins; 2012.
- Ljung BM, Drejet A, Chiampi N, Jeffrey J, Goodson WH 3rd, Chew K, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique. *Cancer*. 2001;93(4):263.
- Rubio IT, Hernández JM, Asensio J, Santos-Briza Á, Klimberg S. La ecografía intraoperatoria en la cirugía oncológica de la mama. *Cir Esp*. 2003;74(4):197-200.
- Sarangi S, Mosalpuria K, Higgins MJ, Bardia A. The Evolving Role of Circulating Tumor Cells in the Personalized Management of Breast Cancer: From Enumeration to Molecular Characterization. *Curr Breast Cancer Rep*. 2014;6:146-53.
- Verkooijen HM; Core Biopsy After Radiological Localisation (COBRA) Study Group. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95 % surgical confirmation. *Int J Cancer*. 2002;99(6):853.

Cirugía conservadora en el cáncer de mama: indicaciones y aspectos técnicos

A. Sierra García

Concepto

**Requisitos mínimos e indicaciones del tratamiento
conservador**

Contraindicaciones

Técnica operatoria

Factores que influyen en el resultado estético

Tratamiento complementario

CONCEPTO

La cirugía conservadora debe su nombre a que trata local y regionalmente el cáncer de mama, pero sin que la mujer pierda su seno, para lo que se considera imperativo que el resultado estético sea, cuando menos, aceptable. Estudios aleatorizados en los primeros años de la práctica de esta cirugía asociada a radioterapia, como los del Instituto de Tumores de Milán, Instituto Gustave Roussy y el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP ya demostraron resultados similares a la mastectomía en lo que se refiere al control locorregional del tumor y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad de la paciente.

Los objetivos de esta cirugía son conseguir el control local y regional de la enfermedad, alcanzando iguales resultados en cuanto a intervalo libre de enfermedad y supervivencia global que con los tratamientos mutilantes.

Por tanto, puede decirse que los objetivos de esta cirugía son, además de la conservación de una mama estéticamente aceptable, conseguir el control local y regional de la enfermedad, alcanzando iguales resultados en cuanto a intervalo libre de enfermedad y supervivencia global que con los tratamientos mutilantes.

No debe olvidarse que la mejor educación sanitaria, la concienciación del problema por parte de la mujer, la autoexploración, el complejo arsenal diagnóstico del que disponemos, la creación de las unidades de mama y los chequeos indiscriminados en poblaciones y empresas han hecho que el cáncer

de mama se diagnostique cada vez más y cada vez en estadios más tempranos, precisamente en los que puede aplicarse esta cirugía conservadora.

Aunque en cualquier paciente diagnosticada de un cáncer de mama debe pensarse inicialmente en la posibilidad de un tratamiento conservador, esta cirugía no puede, ni debe, hacerse indiscriminadamente en cualquier cáncer de mama y de ello va a depender en gran parte su éxito, ya que requiere unas indicaciones muy estrictas y una depurada técnica quirúrgica, para así lograr el control locorregional de la enfermedad.

En la actualidad el tratamiento conservador es la opción más racional para los estadios iniciales del cáncer de mama, ya que los resultados serán equiparables a los de la amputación cuando se cumplan las indicaciones precisas y la técnica quirúrgica meticulosamente realizada. Esta cirugía es radical, ya que extirpa ampliamente el tumor con márgenes libres, obtiene en el examen realizado intraoperatoriamente la histología del tumor y la posibilidad del estudio de los márgenes.

REQUISITOS MÍNIMOS E INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

Los requisitos mínimos y las indicaciones del tratamiento conservador se exponen a continuación:

- *Por parte de la mujer* se necesitan los siguientes requisitos: es necesario el firme deseo de conservar la mama y su aceptación, previa información sobre ventajas e inconvenientes. Debe existir posibilidad de seguimiento y capaci-

dad de comprensión por parte de la paciente, por lo que no debe padecer canerofobia o alteraciones psíquicas, ya que debe ser conocedora de la opción que puede tomar sobre la conservación o amputación de su seno.

- *Por parte del tumor*, este debe ser palpable o al menos radiológicamente localizable. La relación volumen mama/volumen tumor debe ser adecuada, ya que, por lo general, se exige que la exéresis del tumor y los márgenes no sean mayores de una quinta parte del volumen de la mama, ya que un mayor tamaño no será oncológicamente aceptable y dejaría una mama antiestética. Sin embargo, en los últimos años, la neoadyuvancia con una quimioterapia previa ha hecho que tumores de gran tamaño, que antes de ninguna manera hubieran permitido realizar una cirugía conservadora, presenten la suficiente reducción de tamaño como para poder realizar una cirugía conservadora.
- *Por parte del centro* también deben cumplirse algunos requisitos:
 - Por parte del *personal facultativo* se debe contar con la presencia de cirujanos expertos en este tipo de cirugía, mucho más difícil y comprometida que en el caso de las mastectomías totales, habida cuenta de que la tumorectomía ha de realizarse por incisiones que no superen los 5 cm para así obtener el nivel estético que la mujer exige. También se requieren radioterapeutas expertos que nos proporcionen un complemento físico aceptable, sin lesiones estéticas de la piel y de la glándula.
 - Debe existir una *estructura y organización* que garantice tanto la selección previa de los casos como la aplicación de un protocolo establecido de tratamiento y seguimiento. Estas circunstancias se dan con mayor facilidad en aquellos centros que cuentan con unidad de patología mamaria.

CONTRAINDICACIONES

Son *contraindicaciones relativas* las lesiones multicéntricas y multifocales que no permitan hacer una extirpación oncológica, conservando una estética aceptable del seno. También estaría contraindicada en tumores cancerosos que se acompañan de lesiones de riesgo como son las displasias difusas de alto riesgo, las hiperplasias atípicas, etc., o que dificulten el posterior seguimiento.

Son *contraindicaciones absolutas* los casos en los que no se cumplan los criterios/requisitos antedichos.

TÉCNICA OPERATORIA

La técnica quirúrgica comienza localizando el núcleo tumoral y la reacción dermoplástica que el cáncer produce en la mayoría de los casos. Las incisiones se harán siguiendo las líneas de Langer de la piel, generalmente concéntricas, aunque en determinados casos de tumores en cuadrantes inferiores y externos puede estar indicada, y ser adecuada, una incisión radial.

Estos criterios se modifican en aquellos casos en los que se vayan a emplear técnicas de cirugía oncoplastica conservadora.

A efectos didácticos debe considerarse la cirugía sobre la axila (linfadenectomía y biopsia selectiva del ganglio centinela [BSGC]), que se tratará en otro capítulo de esta guía, y las técnicas quirúrgicas sobre la mama (tumorectomía ampliada y resección segmentaria o segmentectomía), que pueden ser sobre lesiones no palpables, en cuyo caso se precisa la localización previa de las lesiones, o sobre lesiones palpables.

Se extirpará el tumor con márgenes de tejido sano, que deben ser informados intraoperatoriamente por el patólogo como macroscópicamente libres de tumor. Aunque no es obligado, en ocasiones es aconsejable reseccionar la aponeurosis del pectoral mayor y un huso de piel.

Esta tumorectomía –preferentemente de forma cónica con vértice apuntando al pezón– permitirá hacer una reconstrucción con el resultado volumétrico de una mama muy parecida a la contralateral sana. No es aceptable realizar una cuadrantectomía que se lleva un 25 % de la glándula, dejando un seno antiestético y extirpando una cantidad de tejido que creemos innecesario (Figura 42.1).

Antes de realizar la extracción de la pieza de la mama deben marcarse con puntos, o bien con clips metálicos, la situación de los márgenes; detalle imprescindible para que luego el patólogo o el radiólogo examinen intraoperatoriamente la pieza. Si los márgenes en algún momento no han sido adecuados podrá especificarse en qué lugar ha sido así, para poder hacer una rescisión del tejido. Tras el cierre y reconstrucción glandular, se colocará o no drenaje a criterio del cirujano y se terminará con una sutura intradérmica de la pequeña incisión.

Para la valoración axilar se realizará la BSGC o la linfadenectomía axilar, según esté indicado (véase capítulo 44). Habitualmente se realizan mediante

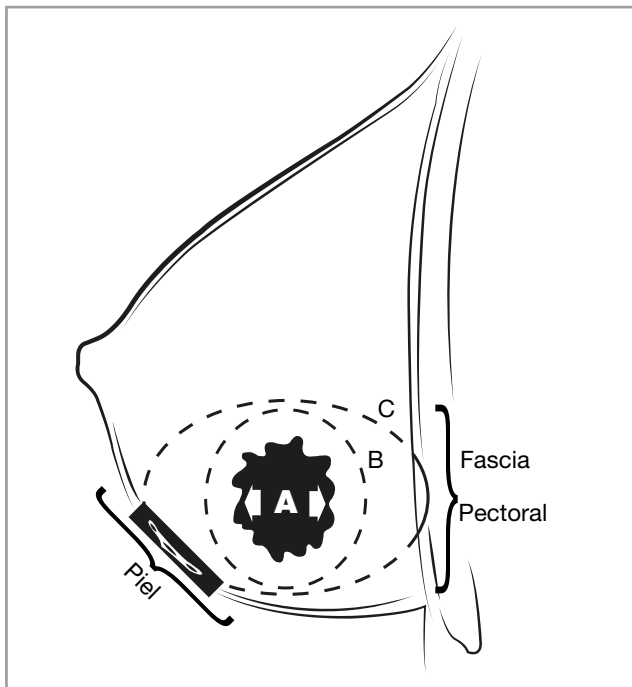


Figura 42.1. Tipos de tumorectomía con distintos márgenes.

incisiones axilares longitudinales o transversas, generalmente separadas de la de la tumorectomía, salvo en casos de tumorectomías realizadas muy cerca de la cola de la mama, que permitan con una incisión única realizar ambas maniobras quirúrgicas.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL RESULTADO ESTÉTICO

Puesto que el objetivo de la cirugía conservadora del cáncer de mama es alcanzar un resultado estético aceptable sin condicionar por ello el tratamiento oncológico correcto, no debería hacerse este tipo de cirugía cuando el resultado esperado no fuese bueno. Por ello, es necesario considerar los factores que condicionan y pueden modificar el resultado estético:

- Factores de la paciente: relación volumen mama/volumen tumor, localización del tumor, etc.
- Factores dependientes de la cirugía: cantidad de tejido resecado, tipo de incisión, linfadenectomía axilar, técnica quirúrgica, complicaciones, etc.
- Factores dependientes de la radioterapia: dosis, *boost*, complicaciones, etc.

Para evaluar el resultado estético, tanto precoz como a largo plazo, se han utilizado distintos procedimientos y escalas, pero todos ellos son subjetivos y suele ser la opinión y satisfacción de la paciente, habitualmente más favorable que la del propio profesional, la que debe tenerse en cuenta.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

El tratamiento complementario tras la cirugía conservadora del cáncer de mama conlleva la administración de radioterapia, ya que existe evidencia de que en caso de no aplicarse tanto la recidiva local como la mortalidad aumentan significativamente. Esta es una técnica local que destruye cualquier célula que haya quedado en el lecho quirúrgico, y también lo hace en el caso de algún foco oculto que pudiese existir en la glándula.

Las técnicas de radiación y sus indicaciones, del mismo modo que las del tratamiento sistémico, han sido ampliamente abordadas en otros capítulos de esta guía, motivo por el cual no se considerarán en este momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1995;312:665-73.
- Obedran E. Negative margin status improves local controlling conservative managed breast cancer patients. *Cancer JSC*, 2000;6:28-33.
- Sierra García A. La cirugía conservadora del cáncer de mama después de 17 años de experiencia. *An R Acad Nac Med.* 1994;111:319-31.

- Sierra García A. Tratamiento conservador del cáncer de mama. *Cir Esp.* 1992;5:20-6.
- Sierra García A. Tratamiento conservador del cáncer de mama. A propósito de 284 casos. *Rev Senol Patol Mam.* 1996;10(1):20-6.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, 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;347:1227-32.
- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001;12:997-1003.

Mastectomías: indicaciones y aspectos técnicos

T. Ramos Grande, M. Ramos Boyero

Introducción e incidencia

Indicaciones generales de mastectomía

*Cirugía conservadora contraindicada
o insatisfactoria*

Elección de la paciente

*Mastectomía profiláctica y profiláctica
contralateral*

Tipos de mastectomías: descripción y técnica quirúrgica

Mastectomía radical o de Halsted

Mastectomía radical modificada

Mastectomía simple

*Mastectomía ahorradora de piel o skin
sparing mastectomy*

*Mastectomía ahorradora de piel total
o nipple sparing mastectomy*

Elección del tipo de mastectomía

INTRODUCCIÓN E INCIDENCIA

Hasta los años setenta, la mastectomía de Halsted, que incluía la extirpación en bloque de la mama, los ganglios axilares y los músculos pectorales, era obligatoria en el tratamiento habitual del cáncer de mama, incluso en los tumores de pequeño tamaño. Madden en 1965 y Auchincloss en 1970, del Presbyterian Hospital de Nueva York, ya describieron la mastectomía conservando el pectoral mayor, y esta es una de las intervenciones que se realizan actualmente. La intervención consistía en una mastectomía simple con disección axilar de los niveles inferiores, respetando el ápice de la axila y la grasa que rodea los vasos, con la finalidad de evitar complicaciones.

Aunque previamente se publicaron experiencias sobre la cirugía conservadora de la mama, no es hasta los años 1977 y 1981 cuando el Instituto de Tumores de Milán publica los resultados de un estudio multicéntrico randomizado que comparaba la mastectomía clásica de Halsted con el tratamiento conservador de la mama, que consistía en la extirpación del cuadrante mamario (cuadrantectomía) donde asentaba el tumor, acompañada de radioterapia postoperatoria complementaria de 60 Gy. Los resultados de este estudio revelaron que el tratamiento conservador de la mama junto con la disección axilar y la radioterapia eran semejantes a la mastectomía de Halsted. Estos resultados iniciales fueron confirmados posteriormente en otros 5 estudios prospectivos randomizados realizados en otras partes del mundo. Tras 20 años de seguimiento, la supervivencia es igual con ambas modalidades de tratamiento, con unas recidivas para el tratamiento conservador del 9-14 %.

Tras la introducción de la cirugía conservadora de la mama en los años ochenta, la prevalencia de la mastectomía disminuyó. En la actualidad, de una manera general, en una unidad de patología mamaria con un número significativo de cirugías por cáncer de mama, el 65 % de las pacientes son sometidas a cirugía conservadora, mientras que al 35 % se les realiza una mastectomía. Sin embargo, en los últimos años, fundamentalmente a partir de 2006, se ha observado un incremento en el número de mastectomías (34,3 % en 1998 al 37,8 % en 2011) en las mujeres con cáncer de mama en estadio iniciales. Este aumento en las tasas de mastectomía, en pacientes candidatas a cirugía conservadora, se produce sobre todo en mujeres jóvenes, con axila negativa, en estadios iniciales o tumores no invasivos y todo asociado a una reconstrucción

inmediata. Asimismo y durante el mismo periodo de tiempo, se observa un incremento de las mastectomías bilaterales, con mastectomía profiláctica contralateral, desde un 5,4 al 29,7 %. Esto se explicaría por diversas razones: la preocupación de la paciente por tener una recidiva local que obligue al consiguiente tratamiento sistémico, el mayor uso de la resonancia magnética, a veces a una recomendación médica y en otras ocasiones por el deseo de la paciente de conseguir una mayor simetría.

El 65 % de las pacientes son sometidas a cirugía conservadora, mientras que al 35 % se les realiza una mastectomía.

INDICACIONES GENERALES DE MASTECTOMÍA

El seguimiento a largo plazo en los ensayos clínicos aleatorios ha informado unas tasas de supervivencia similares en las mujeres tratadas con mastectomía y en aque-

llas con cirugía conservadora de la mama. Sin embargo, todos estos estudios tenían unos criterios de selección y de hecho la gran mayoría de las pacientes tenían tumores menores de 2,5 cm. Es esencial una evaluación preoperatoria precisa del tamaño y la extensión del tumor para decidir si la cirugía conservadora es una opción alternativa a la mastectomía. Los métodos rutinarios para evaluar la extensión de la enfermedad en la mama son el examen clínico, la mamografía y la ecografía. En un número significativo de casos la verdadera extensión de la enfermedad es subestimada, particularmente en el cáncer lobulillar invasivo. El uso selectivo de resonancia magnética puede ser útil en la planificación del tratamiento quirúrgico y, en particular, si hay una discrepancia entre la medida clínica y la radiológica, si hay un patrón mamario denso en la mamografía o la biopsia con aguja gruesa sugiere un cáncer lobulillar invasivo.

A las pacientes siempre se les debe ofrecer información sobre la cirugía conservadora y la mastectomía; y las pacientes que eligen o se les aconseja una mastectomía deben tener la oportunidad de discutir si la reconstrucción mamaria inmediata es apropiada y factible. Las razones de no ofrecer la posibilidad de una reconstrucción mamaria deben consignarse en la historia clínica de la paciente.

De una manera resumida, la mastectomía está indicada en aquellas pacientes donde la cirugía conservadora esté contraindicada o sea insatisfactoria, en aquellas que prefieran la mastectomía por motivos personales y cuando su intención sea profiláctica para reducir el riesgo de cáncer de mama. A continuación se amplían estas indicaciones.

La mastectomía está indicada en aquellas pacientes donde la cirugía conservadora esté contraindicada o sea insatisfactoria, en aquellas que prefieran la mastectomía por motivos personales y cuando su intención sea profiláctica para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Cirugía conservadora contraindicada o insatisfactoria

- Enfermedad multicéntrica con dos o más tumores primarios en distintos cuadrantes.
- Inadecuada o mala relación tamaño tumoral/tamaño mama. En estos casos se puede recomendar la quimioterapia neoadyuvante si la paciente desea cirugía conservadora.
- Fracaso del tratamiento conservador con márgenes persistentemente positivos a pesar de varios intentos de rescisión y que se prevean unos resultados estéticos insatisfactorios.
- Microcalcificaciones malignas difusas en mamografía.
- Imposibilidad de tratamiento radioterápico:
 - Antecedentes de radioterapia sobre pared torácica y mama que sobrepase la dosis máxima tolerada (ejemplo, linfoma de Hodgkin, cáncer de pulmón). Historia previa de radioterapia que implique a la zona afectada.
 - Embarazo en primer y segundo trimestre (en el tercer trimestre del embarazo se podría llevar a cabo la cirugía conservadora y posponer el tratamiento radioterápico tras su conclusión).
 - Enfermedades activas del tejido conectivo que afecten a la piel (en especial esclerodermia o lupus).

Elección de la paciente

Muchas pacientes prefieren la mastectomía a la cirugía conservadora para evitar la radioterapia postoperatoria, controles radiológicos sucesivos con biopsias o sin ellas y reducir el riesgo de recidivas locales que conllevarían un nuevo tratamiento sistémico.

Deben exponerse a las pacientes las ventajas y desventajas de la cirugía conservadora y de la mastectomía, incluyendo las últimas técnicas oncoplasticas y reconstructivas.

Mastectomía profiláctica y profiláctica contralateral

Las mujeres con predisposición genética, conocida o sospechada, pueden presentar un mayor riesgo de recidiva ipsilateral o contralateral si se realiza cirugía conservadora, por lo que, en estos casos, la mastectomía profiláctica bilateral para reducción del riesgo debe valorarse.

Son pacientes con el síndrome hereditario mama-ovario, con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, donde la mastectomía profiláctica reduce el riesgo de presentar un cáncer de mama en más del 90 %. Las mastectomías ahorradoras de piel con preservación del complejo areola-pezones o sin él y reconstrucción inmediata consiguen unos resultados estéticos aceptables sin comprometer la seguridad oncológica.

La mastectomía profiláctica contralateral puede ofrecerse a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama unilateral y portadoras de mutaciones *BRCA1-2*. En otras situaciones, la mastectomía profiláctica contralateral no ofrece ninguna ventaja oncológica a la paciente y deben sopesarse los riesgos quirúrgicos y los motivos cosméticos y de falsa seguridad con la paciente.

TIPOS DE MASTECTOMÍAS: DESCRIPCIÓN Y TÉCNICA QUIRÚRGICA

La mastectomía es la extirpación completa de todo el tejido glandular mamario y dependiendo del tipo de mastectomía se extirpará una amplia cantidad de piel o se preservará toda la piel, incluyendo o no el complejo areola-pezones. La llamada mastectomía radical lleva implícita la extirpación de los músculos pectorales. En la mayoría de ellas se realiza una cirugía de la extensión tumoral a la axila.

Mastectomía radical o de Halsted

La mastectomía radical descrita por Halsted (1852-1922) consiste en la extirpación en bloque de la glándula mamaria, la piel suprayacente, los músculos pectorales mayor y menor y el tejido linfograso axilar completo (linfadenectomía axilar de los niveles I, II y III de Berg). A pesar de ampliar la extirpación de tejidos,

incluyendo los ganglios de la mamaria interna, la supervivencia no mejoró. Es una operación que en la actualidad está prácticamente abandonada y se realiza exclusivamente en los cánceres localmente avanzados que afecten a los músculos pectorales, sin llegar a los intercostales.

Mastectomía radical modificada

Patey, en el Hospital Middlesex de Londres, desarrolló la técnica de la mastectomía radical modificada que conservaba el músculo pectoral mayor, pero incluía la extirpación del músculo pectoral menor para un abordaje mejor de los linfáticos axilares. Otros autores, como Scanlon, han propuesto la sección, sin extirpar, del músculo pectoral menor, que permite un mejor acceso al vértice axilar, conservando los nervios del pectoral mayor. Madden y Auchincloss, en su modificación técnica, preservaban los dos músculos pectorales y el nervio pectoral medial que inerva el borde lateral del pectoral mayor cuya lesión lo atrofia y ocasiona problemas estéticos y dificultades para la reconstrucción mamaria. Los resultados, a 10 años, en cuanto a supervivencia global y recurrencia local fueron muy similares entre la mastectomía radical y la radical modificada, concluyendo que se podría conservar el músculo pectoral mayor sin empeorar los resultados obtenidos con las mastectomías más radicales.

La mastectomía radical modificada es el tratamiento quirúrgico habitual de las pacientes que no son candidatas para la conservación de la mama y combina la mastectomía total con la extirpación de los ganglios axilares, siempre que la biopsia del ganglio centinela sea positiva o no se realice, pero, a diferencia de la mastectomía radical, no se extirpa el músculo pectoral mayor, con lo que se evitan alteraciones en la movilidad del hombro y puede ser utilizado en la reconstrucción mamaria.

Las incisiones dérmicas deben ser, de una manera general, lo más horizontales posibles (incisión horizontal de Stewart) e incorporar el complejo areola-pezones y la piel 3 cm alrededor del tumor o de la cicatriz de la biopsia previa; si se planifica algún tipo de reconstrucción estas incisiones pueden ser modificadas. En la actualidad, con la biopsia del ganglio centinela, no se extirpa la piel de la axila, con lo que mejora la movilidad del brazo y disminuyen los problemas cicatriciales y depresiones axilares. Los límites de la disección de los colgajos dermograsos son el músculo subclavio, el músculo dorsal ancho lateralmente, la línea media esternal y sobrepasar el surco submamario 3 o 4 cm. La disección por el plano de inserción de los ligamentos de Cooper asegura unos colgajos cutáneos con una buena vascularización y con un grosor adecuado para la completa extirpación glandular. La resección del tejido mamario se efectúa de dentro a fuera, es decir, desde la parte más interna hacia la más externa y de arriba hacia abajo. La fascia del músculo pectoral se debe extirpar cuando se sospeche, por la clínica o por métodos de imagen, que esté afectada por el tumor o este se encuentre muy próximo. En el cierre, además de la aproximación del tejido

La mastectomía radical modificada combina la mastectomía total con la extirpación de los ganglios axilares, siempre que la biopsia del ganglio centinela sea positiva o no se realice.

celular subcutáneo, para evitar seromas crónicos, es aconsejable realizar puntos de capitonaje entre los colgajos dérmicos y el músculo pectoral y la pared torácica. Se colocan drenajes aspirativos en el lecho de la mastectomía y en la axila si se realiza linfadenectomía axilar (Figuras 43.1A y 43.1B).

Mastectomía simple

En la mastectomía simple únicamente se realiza la extirpación de la glándula mamaria sin linfadenectomía axilar. Con la aparición de la biopsia del ganglio centinela, la mastectomía simple se realiza más frecuentemente que la mastectomía radical modificada. La técnica quirúrgica de esta mastectomía es igual a la mastectomía radical modificada.

Mastectomía ahorradora de piel o *skin sparing mastectomy*

Como en otros tipos de tratamientos quirúrgicos, la mejora en los resultados estéticos ha sido significativa y ha sido debida, en parte, a la demanda de las propias pacientes. La mastectomía ahorradora de piel (MAP) o *skin sparing mastectomy* (SSM) representa una fase más en el desarrollo progresivo de formas de mastectomía menos mutilantes. En este tipo de mastectomía se intenta conservar al máximo la piel envolvente y el surco submamario, lo que facilita la reconstrucción de la mama con una forma más natural y con escasos cambios en el color dérmico y en la simetría, consiguiendo así un resultado cosmético más favorable. La reconstrucción mamaria ha pasado de ser un proceso de formación de una mama a un proceso de rellenar una mama. Es una técnica que se suele realizar en unidades multidisciplinarias de mama y se va a llevar a cabo bien por un cirujano de mama con formación oncoplástica o de una manera conjunta entre un cirujano general y un cirujano plástico.

Debido a la realización de este tipo de mastectomía, en los últimos años se han incrementado las reconstrucciones mamarias inmediatas con el objetivo de ofrecer una mejor calidad de vida a las pacientes sometidas a una mastectomía, ya que parece disminuir la morbilidad psicológica y se obtienen buenos resultados estéticos. Además, aunque tiene algunas desventajas, se ha comprobado que la reconstrucción inmediata, comparada con la diferida, mejora la relación coste/efectividad (eficiencia), ya que requiere una sola operación, una sola admisión hospitalaria y disminuye las bajas laborales por enfermedad.

El tipo de incisión elegida será la que facilite la extirpación completa del tumor mamario y de las cicatrices de las biopsias quirúrgicas previas. Las incisiones variarán según el tamaño y la configuración de la mama afectada y de la contralateral, del tamaño y la localización del tumor, de la localización de la biopsia previa y de la preferencia del cirujano, y se deben planificar con vistas a una reconstrucción mamaria inmediata.

Las incisiones más utilizadas son la periareolar (circular) (Figura 43.1C), periareolar elíptica (Figura 43.1D), periareolar con prolongación lateral (en raqueta

de tenis (Figura 43.1E) y las del tipo mamoplastia de reducción (Figura 43.1F) o mastopexia. En la incisión periareolar se realiza una incisión circular a 1 mm del borde areolar y cuando la areola es pequeña es necesaria una incisión en raqueta, con una prolongación lateral, para facilitar la glandulectomía. La periareolar elíptica es una versión en miniatura de la incisión horizontal de Steward. La incisión de mamoplastia de reducción variará según el patrón de Wise que se vaya a realizar, donde además de la incisión periareolar hay una prolongación vertical hacia el surco submamario, con una extensión lateral y medial a lo largo del surco. Otros autores prefieren un patrón vertical de mamoplastia (Lejour), para evitar necrosis dérmicas en la unión de la T del patrón de Weis.

La biopsia del ganglio centinela se puede hacer previamente o simultáneamente a la MAP. La biopsia del ganglio centinela o la linfadenectomía axilar se realizan a través de una incisión axilar separada (lo más común) o a través de la incisión de la mastectomía aprovechando la laxitud de la piel.

Desde la introducción de la MAP por Toth y Lappert ha habido pocas variaciones en su técnica, pero se debe tener en cuenta que la MAP requiere experiencia técnica, pues complicaciones como son las epidermólisis o pérdidas completas del grosor de piel pueden comprometer el resultado final y retrasar el inicio de los tratamientos adyuvantes. Como se ha comentado previamente, la MAP incluye la resección del complejo areola-pezón, cualquier cicatriz de biopsia previa y la extirpación completa de la glándula mamaria, permitiendo a continuación rellenar el hueco glandular con tejidos autólogos, prótesis o ambos. La diferencia fundamental con la mastectomía radical modificada o la simple es que en la MAP se limita al máximo la extirpación de piel, con lo que se facilita una reconstrucción inmediata satisfactoria y se consigue una mayor simetría con la mama contralateral, lo que evita cirugías adicionales.

La disección de los colgajos dérmicos se realiza de una manera semejante a la mastectomía radical modificada, siguiendo la aponeurosis subcutánea y la liberación de la glándula del músculo pectoral mayor. No obstante, este tipo de mastectomía requiere una técnica meticulosa y un manejo suave de los tejidos para prevenir la isquemia de los colgajos dérmicos. La disección glandular debería ir por encima de la fascia que envuelve la mama para conseguir una extirpación lo más completa posible del tejido mamario y llegaría a los límites anatómicos de la mama: el borde anterior del músculo dorsal ancho, el surco submamario, el margen esternal y el polo superior de la mama que, generalmente, está localizado a nivel de la segunda costilla. La disección del borde esternal del colgajo dérmico debe ser cuidadosa para evitar la lesión de las ramas dérmicas de las perforantes de la arteria mamaria interna que son responsables de la vascularización de los colgajos dérmicos mediales. Una manera de ir por el plano de disección adecuado es realizar, mediante disección roma con tijeras o dilatadores, unos túneles entre el tejido mamario y el subcutáneo que posteriormente se unen mediante disección cortante. Al final de la intervención, se valora la viabilidad de los bordes dérmicos de las incisiones, realizando una pequeña rescisión si fuera necesario.

Como se comentó previamente, en la mama grande o ptósica, la mastectomía ahorradora de piel requiere técnicas reductoras de piel para facilitar la reconstrucción inmediata. En estos casos, una de las técnicas más utilizada es una mas-

tectomía que sigue el patrón reductor en V invertida (Wise), pero donde la zona de piel inferior a la V no se extirpa, sino que se desepidermiza hasta el surco submamario y se mantiene como un colgajo dermograso que se unirá al músculo pectoral desinsertado para formar el bolsillo protésico. Además, en estos casos, se debe valorar la mastectomía o reducción mamaria contralateral para lograr una mejor simetría (Figura 43.1F).

Este tipo de mastectomía es oncológicamente segura y está indicada para el tratamiento de pacientes con cánceres no invasivos (CDIS) e invasivos donde esté indicada una mastectomía, donde el tumor no infiltre la piel y la paciente desee una reconstrucción inmediata. También es una opción para el tratamiento profiláctico de mujeres de alto riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, está contraindicada en el carcinoma inflamatorio debido a la invasión de los linfáticos dérmicos.

Con relación a las recidivas locales, múltiples estudios han demostrado que no existen diferencias significativas entre la MAP y la mastectomía estándar. Las recurrencias locorregionales y sistémicas están relacionadas con la biología tumoral y el estadio clínico y no con la técnica quirúrgica.

Mastectomía ahorradora de piel total o *nipple sparing mastectomy*

La mayor deficiencia de la MAP es la falta de complejo areola-pezón (CAP), con lo que el proceso reconstructivo estaría incompleto. Una importante proporción de pacientes con MAP desean una posterior reconstrucción del CAP. No obstante, en gran parte de las reconstrucciones del CAP se pierde la proyección del pezón y la coloración de la areola, por lo que se necesitan tatuajes secundarios que varían ampliamente la satisfacción de las pacientes. Debido a estas circunstancias, un paso más en las mastectomías ahorradoras de piel son las mastectomías ahorradoras de piel y pezón llamadas *nipple sparing mastectomy* (NSM) en terminología anglosajona o mastectomías ahorradoras de piel total (MAPT).

La técnica quirúrgica de la MAPT es semejante a la MAP, y no es una mastectomía subcutánea pues en la MAPT no se conserva una placa subareolar de tejido glandular, sino que solo se conserva la epidermis y la dermis del CAP y se extirpan los conductos galactoforos terminales.

Las indicaciones son las mismas que para las MAP, pero hay que tener en cuenta que el tumor no debe estar próximo al pezón ni afectarlo. Aunque inicialmente se restringía a tumores menores de 2 cm y a una distancia del pezón superior a 2 cm, actualmente es obligatorio confirmar mediante biopsia intraoperatoria la no afectación de la base del pezón. La afectación de la base del pezón oscila entre un 5-10 % y suele estar relacionada, además del tamaño y distancia del tumor al pezón, a factores de agresividad tumoral (grado, invasión linfovascular, positividad de HER2 o receptores hormonales).

Al igual que en el caso de las MAP, las incisiones dependerán del tipo de mama, de la localización del tumor, del tipo de reconstrucción o de las preferencias del cirujano. Su forma y localización son múltiples, pero las más frecuentes son periareolar parcial (Figura 43.2A), periareolar parcial con prolongaciones lateral o

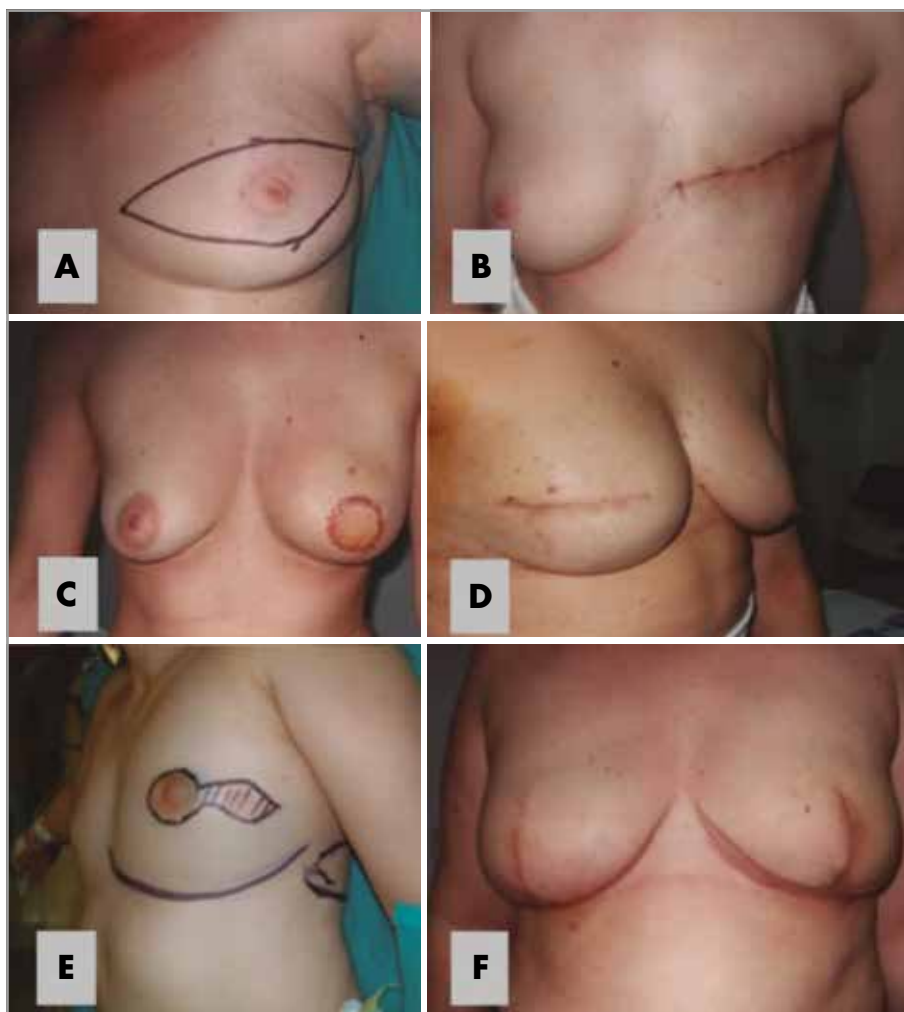


Figura 43.1. Incisiones realizadas en casos de mastectomía radical modificada y mastectomía ahorradora de piel.

inferior, la localizada en el cuadrante superoexterno en forma de S (Figura 43.2B) o en el surco mamario lateral o inferior (Figura 43.2C). En ocasiones se utiliza la incisión para extirpar la piel próxima al tumor (Figura 43.2D). Igual que en las MAP, esta técnica se puede realizar en las mamas grandes y péndulas con técnicas de reducción de piel y el CAP, con biopsia intraoperatoria negativa, se reimplanta como injerto libre (técnica de Spira) (Figuras 43.2E y 43.2F).

Además de las complicaciones propias de la MAP, en la MAPT hay que añadir la necrosis parcial o total del CAP, que puede ocurrir hasta en un 18 % de los casos. Aunque no hay estudios randomizados, en estudios retrospectivos no se ha observado una mayor incidencia de recurrencias locales que en los otros tipos de mastectomía (menores al 1-5 %).

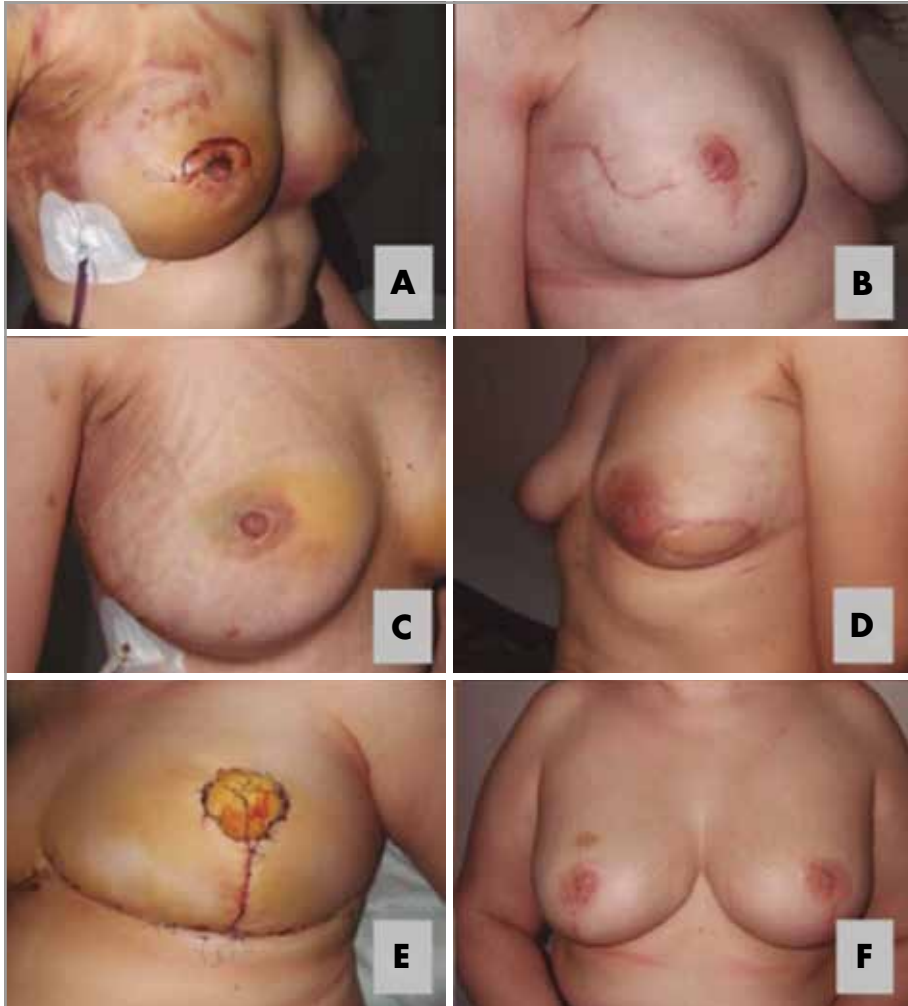


Figura 43.2. Incisiones realizadas en casos mastectomía ahorradora de piel total.

ELECCIÓN DEL TIPO DE MASTECTOMÍA

La elección del tipo de mastectomía va a depender de la situación clínica de la paciente y del tumor:

- Músculo pectoral afectado: mastectomía radical. En este caso se llevará a cabo una mastectomía radical para la extirpación de los músculos pectorales afectados.
- No desea reconstrucción: mastectomía radical modificada o mastectomía simple. Para aquellas pacientes que no deseen la reconstrucción mamaria inmediata, las técnicas quirúrgicas de elección serán la mastectomía radical modificada si es preciso un vaciamiento axilar o la mastectomía simple con biopsia del ganglio centinela.

- Desea reconstrucción: MAP o MAPT. Si la paciente desea la reconstrucción inmediata, la mejor técnica es la mastectomía ahorradora de piel, que preserva tanto la piel mamaria como el surco submamario y permite obtener unos resultados estéticos superiores.
- Profiláctica: MAP o MAPT. Con intención profiláctica se puede llevar a cabo la mastectomía ahorradora de piel o la ahorradora de piel y pezón.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *European Journal of Surgical Oncology*. 2000;26:1799.
- Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2008;35(Suppl 1):1-22.
- Benson JR. Skin-sparing mastectomy. *Cancer*. 2004;101:1099-100.
- Bleicher RJ, Hansen NM, Giuliano AE. Skin-sparing mastectomy. *Cancer*. 2003;98:2316-21.
- Boneti C, Yuen J, Santiago C, Diaz Z, Robertson Y, Korourian S, et al. Oncologic Safety of Nipple Skin-Sparing or Total Skin-Sparing Mastectomies With Immediate Reconstruction. *ACS*. 2011;212:686-93.
- Brady B. Sentinel lymph node biopsy followed by delayed mastectomy and reconstruction. *The American Journal of Surgery*. 2003;185:114-7.
- Carlson GW, J Bostwick, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Annals of Surgery*. 1997;225:570-5; discussion 575-8.
- Carlson GW. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. *Am Surg*. 1996;62:151-5.
- Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, Mick R, Fraker DL, Fox KR, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103:906-13.
- Elkowitz A, Colen S, Slavin S, Seibert J, Weinstein M, Shaw W. Various methods of breast reconstruction after mastectomy: an economic comparison. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1993;92:77-83.
- Kaufmann M, Morrow M, Minckwitz von G, Harris JR; The Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer. *Cancer*. 2010;116:1184-91.
- Khoo A, Kroll SS, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, et al. A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998;101:964-8; discussion 969-70.
- Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg*. 2014;150:9-16.
- Malata CM, Hodgson ELB, Chikwe J, Canal ACE, Purushotham AD. An Application of the LeJour Vertical Mammoplasty Pattern for Skin-Sparing Mastectomy: A Preliminary Report. *Annals of Plastic Surgery*. 2003;51:345-50.
- Rusby JE, Smith BL, Gui GPH. Nipple-sparing mastectomy. *Br J Surg*. 2010;97:305-16.
- Salgarello M, Barone-Adesi L, Terribile D, Masetti R. Update on one-stage immediate breast reconstruction with definitive prosthesis after sparing mastectomies. *The Breast*. 2011;20:7-14.
- Skoll PJ, Hudson DA. Skin-sparing mastectomy using a modified Wise pattern. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2002;110:214-7.

Cirugía de la axila en el cáncer de mama: ganglio centinela y linfadenectomía axilar

P. Armendáriz Rubio, M. Á. Sanz de Pablo, C. Artieda Soto,
F. Domínguez Cunchillos

Introducción

Diseminación linfática en el cáncer de mama

Métodos de evaluación de la axila

Exploración física

Radiología y punción

Biopsia selectiva del ganglio centinela

Linfadenectomía axilar

Actitud quirúrgica sobre la axila

Axila negativa tras estudio radiológico y ganglio centinela

Axila positiva

Biopsia del ganglio centinela en circunstancias especiales

Cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio

Cáncer de mama multicéntrico

Embarazo

Cirugía previa mamaria o axilar y recidiva local de cáncer de mama con radioterapia previa

Enfermas de alto riesgo y de edad avanzada

Cáncer de mama en el varón

Carcinoma ductal in situ

Quimioterapia neoadyuvante

Estadio IV

INTRODUCCIÓN

Dentro del tratamiento del cáncer de mama, la cirugía sobre la axila es, probablemente, la que más cambios ha sufrido durante los últimos años.

La linfadenectomía axilar (LA) ha sido considerada durante años como parte central del tratamiento de los carcinomas infiltrantes de mama; sin embargo, la mejoría de los medios diagnósticos preoperatorios y de los tratamientos oncológicos (quimioterapia y radioterapia) han permitido, junto a la publicación de varios ensayos clínicos que evalúan el papel de la LA y del ganglio centinela (GC), una aproximación mucho más personalizada, de manera que actualmente la LA no es necesaria en todas las pacientes diagnosticadas de carcinomas infiltrantes.

Aunque el estado axilar se sigue considerando uno de los factores de pronóstico más importantes, existen otros (edad, estado hormonal, perfil inmunohistoquímico del tumor, etc.) tan decisivos, o más, que la presencia de enfermedad axilar a la hora de decidir el tratamiento de una paciente.

Por otro lado, la LA se asocia a una importante morbilidad (dolor, limitación en la movilidad del hombro, linfedema, etc.) que limita la calidad de vida, hecho que ha conducido al deseo de restringir su uso a aquellos casos en los que sea estrictamente necesaria.

DISEMINACIÓN LINFÁTICA EN EL CÁNCER DE MAMA

La *cadena axilar* constituye el principal drenaje linfático y, en el cáncer de mama, sus ganglios son los que con más frecuencia presentan metástasis. La diseminación de las células tumorales parece seguir un patrón predeterminado con afectación, en primer lugar, de los ganglios del nivel I, y después, una vez infiltrado este, del segundo y tercer niveles. Este hecho sienta las bases del concepto de GC en el que se asume que la diseminación de las células tumorales a través del sistema linfático sigue un patrón anatómico determinado y, por lo tanto, la afectación de 1 ganglio concreto no es un fenómeno que ocurra al azar, sino que depende de factores relacionados con el tumor, con su localización y su drenaje linfático. El GC sería el que primero se afectaría en el proceso de diseminación del cáncer de mama.

El ganglio centinela sería el que primero se afectaría en el proceso de diseminación del cáncer de mama.

ción de 1 ganglio concreto no es un fenómeno que ocurra al azar, sino que depende de factores relacionados con el tumor, con su localización y su drenaje linfático. El GC sería el que primero se afectaría en el proceso de diseminación del cáncer de mama.

Este hecho se ha comprobado en la práctica clínica: la probabilidad de invasión ganglionar de los niveles más altos, cuando no existe 1 ganglio axilar afectado en el nivel I, es menos del 2 %; además, la probabilidad de afectación de ganglios axilares adicionales se incrementa con el número de ganglios enfermos (cuando solo se afecta 1 ganglio en el primer nivel, las posibilidades de que exista enfermedad en el segundo son del 12 % y cuando se afectan 4 puede llegar al 80 %).

El GC permite predecir el estado ganglionar global de la axila, de manera que, si está libre de enfermedad, las posibilidades de que existan más ganglios enfermos son tan bajas que la LA puede ser obviada.

La *cadena mamaria interna* es la segunda región en afectación en los carcinomas invasivos mamarios (recoge aproximadamente el 15 % del drenaje linfático de la mama), afectándose sobre todo en tumores situados en la porción medial de la mama. En la mayoría de las ocasiones, la afectación de la mamaria interna aparece en presencia de invasión linfática axilar, siendo excepcional su afectación en ausencia de enfermedad axilar (menor del 1 %). Su interés radica en la ubicación de un GC en esta localización en ausencia de un GC en la axila.

Los *ganglios intramamarios* forman parte del drenaje fisiológico de la glándula y se consideran una vía linfática secundaria, ya que en la mayoría de las ocasiones se identificará otro ganglio centinela en la axila cuyo resultado determinará la actitud terapéutica de la enferma. Su significado pronóstico no está bien establecido.

El GC permite predecir el estado ganglionar global de la axila, de manera que, si está libre de enfermedad, las posibilidades de que existan más ganglios enfermos son tan bajas que la LA puede ser obviada.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA AXILA

El objetivo de la evaluación de la axila es conseguir una correcta estadificación para poder tomar la decisión terapéutica más adecuada en cada paciente. Los procedimientos usados son: exploración clínica, ecografía combinada con punción, estudio del GC y LA.

Exploración física

Es el primer método de evaluación y suministra información valiosa sobre el estado de la axila. Sin embargo, entre el 25-40 % de las axilas clínicamente negativas contienen enfermedad ganglionar y el 60-65 % de las que son positivas a la palpación no contienen células tumorales en el estudio histológico. Por tanto, sencilla y accesible, se asocia a una alta tasa de falsos positivos y negativos.

Radiología y punción

Después de la exploración clínica, la ecografía sola, o combinada con punción, constituye el método de elección para la evaluación axilar por su accesibilidad, rapidez y poco coste. En manos de radiólogos especializados en patología mamaria ofrece resultados muy buenos.

Valora el tamaño y una serie de parámetros morfológicos del ganglio que permiten clasificarlo como maligno o benigno:

- Tipo 1. Cortical ausente, no visible.
- Tipo 2. Cortical uniforme de menos de 3 mm de grosor.
- Tipo 3. Cortical uniforme de más de 3 mm de grosor.
- Tipo 4. Lobulación cortical generalizada.

La ecografía, sola o combinada con punción, es el método de elección para la evaluación axilar.

- Tipo 5. Engrosamiento cortical focal.
- Tipo 6. Hilio ausente.

Los tipos 1 a 4 son más característicos de ganglios benignos y los tipos 5 y 6 de los malignos.

La ecografía es más sensible que la exploración física en el estudio de la axila (sensibilidad 30-70 % y especificidad 75-95 %), pero se muestra insuficiente para establecer un diagnóstico fiable. Por eso, en todos los casos de ganglios sospechosos se debe complementar con punción para estudio citológico o histológico del ganglio. No hay evidencia de que con la punción-biopsia se obtengan mejores resultados que con la citológica.

La adición de la punción incrementa la sensibilidad hasta casi el 100 % y va a haber muy pocos falsos positivos. Este hecho permite hacer una primera clasificación de los pacientes con implicaciones terapéuticas, ya que en aquellos con axila positiva tras ecografía y punción está indicada la LA.

La combinación ecografía-punción consigue diagnosticar alrededor del 50 % de los casos con axila positiva.

En las pacientes en las que no se detecte enfermedad axilar tras ecografía y punción, no se puede descartar que exista, ya que en el 25-40 % de los casos se detectará enfermedad en LA o en la biopsia del GC.

Biopsia selectiva del ganglio centinela

Su principal indicación es la búsqueda de enfermedad axilar en pacientes en las que no se haya detectado por exploración física y métodos radiológicos.

Métodos de búsqueda del ganglio centinela

Se basan en la inyección de una sustancia (contraste, colorante, radiotrazador, etc.) en el tumor o en un lugar próximo para intentar reproducir la vía de diseminación linfática que seguirían las células tumorales y así poder determinar cuál es el primer ganglio. Existen cuestiones importantes a la hora de evaluar los resultados de la técnica:

- *Lugar de la inyección.* Teóricamente, lo más correcto es inyectar el contraste intratumoral o peritumoral (técnicas profundas), pero desde un punto de vista práctico se ha visto que en ocasiones esta técnica no consigue buenos resultados. En casos de tumores multicéntricos, multifocales o cuando hay ausencia de migración del contraste a la axila tras inyección peritumoral se ha optado por hacer la inyección subcutánea o periareolar (técnicas superficiales), más sencillas y que se pueden utilizar en, prácticamente, todos los casos.

Aunque técnicas superficiales y profundas se han mostrado igual de efectivas para la detección intraoperatoria del GC (95 % rango 81-100 %), se han observado discordancias entre ellas sin un claro significado clínico. Las inyecciones profundas se asocian significativamente a una mayor proporción de detección extraaxilar (20-40 %) que las superficiales (menos del 5 %), reflejando vías

separadas para los drenajes profundo y superficial de la mama. Aunque esta diferencia parece no tener un significado clínico relevante, parece aconsejable comenzar el estudio del GC con inyección profunda y dejar la superficial para aquellos casos en los que esta no sea factible por las características del tumor, por ausencia de migración tras una técnica profunda o porque así lo requiera el tipo de trazador utilizado.

- *Marcador empleado en la inyección.* Se han empleado diversas sustancias como marcadores para localizar el GC. Los primeros fueron colorantes (azul de metileno, azul patente y azul de isosulfán, etc.). Actualmente, las técnicas más usadas emplean nanocoloides marcados con isótopos radiactivos. Solas o en combinación con colorantes constituyen el método de elección para la detección del GC, con una tasa de detección de entre el 95 y el 98 % de los casos, aspecto este que se trata más en profundidad en el capítulo de esta Guía referente a Medicina Nuclear (véase capítulo 5).

Para simplificar el procedimiento, y como alternativa al uso de radiotrazadores, se han propuesto técnicas alternativas. El empleo de una sonda magnética para la detección de partículas superparamagnéticas de óxido de hierro ha conseguido resultados preliminares similares a los de los radiotrazadores. El trazador puede teñir el ganglio y así facilitar su búsqueda, el procedimiento es más simple y tiene la ventaja de necesitar menor logística, prescindiendo de la colaboración de Medicina Nuclear; por el contrario, se pierde la capacidad de obtener imágenes mediante gammagrafía y puede dejar un tatuaje en la zona de inyección que empeore el resultado estético.

Independientemente del método utilizado, hay estudios que demuestran que la experiencia del cirujano es uno de los factores más importantes relacionados con la detección exitosa del GC.

- *Número de ganglios centinelas.* Desde el punto de visto teórico debería existir un único GC, aunque en el 50- 60 % de las ocasiones se encuentran más de 1 debido a que un tumor puede drenar a 2 ganglios por existir interconexiones entre las dos vías de vasos linfáticos o entre ambos ganglios, o porque 2 o más ganglios pueden detectarse de manera consecutiva.
- *Métodos de estudio anatomopatológico del GC.* Este aspecto se aborda en el capítulo 3, referente a conceptos histológicos, motivo por el que aquí nos limitaremos a recordar los puntos más importantes.

Estudio histológico

El método tradicional de estudio del GC es la histopatología, con buenos resultados y que constituye la técnica estándar de evaluación de la axila.

Se han establecido cuatro categorías en relación con el tamaño de la lesión detectada en el GC y que aparecen reflejadas en la clasificación TNM del cáncer de mama:

1. Estudio negativo (pN0 del TNM).
2. Células tumorales aisladas (CTA).
3. Micrometástasis.
4. Macrometástasis.

Aparte del tamaño de las metástasis, la histopatología ofrece información sobre la estructura del ganglio y la extensión de la metástasis a través de la cápsula hacia la grasa axilar, factores de mal pronóstico y que pueden modificar los tratamientos complementarios.

El estudio histológico puede ser intraoperatorio o diferido:

- El estudio intraoperatorio se realiza por congelación, por impronta citológica o por “citología de raspado”, y debe incluir secciones a distintos niveles que permitan detectar metástasis de 2 mm. Aproximadamente entre el 35 y el 50 % de las metástasis no serán detectadas en estudio intraoperatorio.
- El estudio postoperatorio requiere múltiples secciones del ganglio y debe ser complementado con técnicas de inmunohistoquímica.

La aparición de numerosos protocolos para conseguir un estudio exhaustivo del GC provocó una importante variabilidad entre los distintos centros que dificultó la comparación de los resultados. La estandarización y reproductibilidad del estudio histológico resultó muy complicada, sobre todo para CTA y micrometástasis.

En la mayoría de los casos sería recomendable que el estudio definitivo del GC estuviera disponible en el mismo acto quirúrgico para poder llevar a cabo la LA si fuera necesaria. Como no ocurre así en el 35-50 % de las pacientes, se han buscado alternativas al estudio histológico convencional de la axila.

Estudio mediante técnica molecular

Para intentar paliar los inconvenientes de la histología, se han introducido los métodos moleculares. En nuestro medio el más usado es el OSNA (*One Step Nucleic Acid Amplification*), basado en una reacción de amplificación en tiempo real mediada por ARNm de la CK19.

Se estableció la siguiente correlación con el estudio histológico del GC:

1. Estudio negativo: de 0 a 100 copias.
2. Células tumorales aisladas (CTA): 100 a 250 copias.
3. Micrometástasis: 250 a 5.000 copias.
4. Macrometástasis: más de 5.000 copias.

Se ha encontrado una alta correlación entre el método OSNA y el estudio definitivo mediante histología convencional, con una sensibilidad entre 75,7-93,2 % y especificidad entre 94,8-97,7 %.

Las mayores ventajas del método OSNA son que permite el estudio del ganglio completo, la práctica ausencia de LA diferidas y la estandarización diagnóstica en el estudio del GC, permitiendo unificar los protocolos de diversos hospitales.

La principal desventaja se relaciona con los tumores que no expresan la CK19, que no pueden ser estudiados por este método; y, por otro lado, se han descrito positividad en lesiones que preoperatoriamente eran sospechosas, pero que *a posteriori* se comprobó que eran benignas; hecho que se ha atribuido a la presencia de inclusiones epiteliales (hecho infrecuente). También se ha dicho que una sensibilidad de alrededor del 80 % no es adecuada para este método diagnóstico

porque implica alrededor de un 20 % de falsos positivos, es decir pacientes en las que con OSNA se hace linfadenectomía, pero no se haría con estudio histológico. Otro inconveniente es la pérdida del ganglio para el estudio histológico con la consiguiente imposibilidad de evaluar la integridad de la cápsula y la infiltración de la grasa axilar.

Algunos estudios del método OSNA han mostrado mayor coste económico del procedimiento en relación con la histología, pero, si se tiene en cuenta el ahorro de un segundo ingreso para practicar LA, este incremento del coste puede ser compensado.

Actualmente, ambos métodos coexisten en nuestro medio. No hay evidencia de que uno sea mejor que otro y cada uno tiene ventajas e inconvenientes, por lo que cada grupo de trabajo deberá decidir qué método emplea.

Linfadenectomía axilar

Ha constituido durante años el procedimiento estándar de estudio y tratamiento de la axila en los tratamientos del cáncer de mama. Suministra la información diagnóstica más completa del estado axilar respecto a otros métodos y proporciona además un control terapéutico excelente con tasas de recidiva axilar más bajas.

Debe incluir siempre los niveles I y II de Berg y el nivel III se extirpará en casos de afectación macroscópica del II. Debe incluir, al menos, la extirpación de 10 ganglios. Siempre se deben identificar y respetar el pedículo subescapular y el nervio torácico largo.

Aunque sea técnicamente adecuada, tiene algunos inconvenientes, y durante los últimos años se ha replanteado el papel de la LA en el tratamiento del cáncer de mama.

En primer lugar, provoca una *tasa alta de morbilidad* en comparación con los otros métodos de estudio y tratamiento de la axila como son el GC y la radioterapia axilar. Se han comunicado cifras de linfedema, dolor de hombro y de alteraciones de la sensibilidad cutánea del brazo alrededor del 20-30 % de los casos de LA, mientras solo el 8-10 % de las pacientes tratadas con radioterapia y el 5-8 % de las sometidas a GC presentan estas alteraciones.

En segundo lugar, habitualmente, entre los medios radiológicos actuales y el estudio del GC se consigue una información casi tan completa como con la LA, por lo que su interés diagnóstico ha disminuido.

Y en tercer lugar, diversos estudios que comparan los resultados de LA con los del GC asociado a radioterapia han puesto de relieve que no hay diferencias en la tasa de recidiva local y a distancia y en la supervivencia entre ambas modalidades terapéuticas para la mayoría de los carcinomas de mama en estadios precoces.

Todo ello complica encontrar el tratamiento óptimo para cada paciente con la menor morbilidad posible. Se presentan a continuación las opciones de tratamiento sobre la axila según los diversos escenarios que se pueden encontrar.

ACTITUD QUIRÚRGICA SOBRE LA AXILA (Tabla 44.1)

Axila negativa tras estudio radiológico y ganglio centinela

La axila se considera negativa cuando no se han encontrado metástasis ganglionares tras la exploración clínica, la realización del estudio radiológico y del CG.

Con estos métodos existen pacientes que presentarán enfermedad axilar no detectada por ninguno de ellos (falsos negativos: 3-5 % en estadios precoces). La existencia de falsos negativos podría condicionar el resultado y provocar un aumento de la recidiva axilar, pero se ha visto que no ocurre así. Han aparecido múltiples estudios que apoyan que la LA no debería realizarse en pacientes diagnosticadas

de cáncer de mama infiltrante en estadios tempranos con axila negativa. En la mayoría de los estudios, el término “estadios precoces” comprende aquellas pacientes con carcinomas infiltrantes en las que el tamaño tumoral no pasa de 5 cm (T1 y T2) y no han sido sometidas a neoadyuvancia. Se han incluido miles de pacientes y el nivel de evidencia que lo apoya es el más alto. En estos ensayos, se han comparado diversos parámetros oncológicos como son la recurrencia local y axilar, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre grupos de pacientes tratadas mediante GC y mediante LA después de BSGC negativa, sin encontrar diferencias.

Han aparecido múltiples estudios que apoyan que la LA no debería realizarse en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama infiltrante en estadios tempranos con axila negativa.

TABLA 44.1
INDICACIONES DE BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA Y DE LINFADENECTOMÍA AXILAR

<i>Ganglio centinela</i>	<p>Carcinomas en estadios T1-T2 N0</p> <p>Carcinoma en estadio T3 N0 clínico según factores asociados, o previa valoración de factores de riesgo asociados</p> <p>Carcinomas de mama recurrentes: las mismas indicaciones que para los no recurrentes</p> <p>Carcinomas multifocales-multicéntricos en estadio ganglionar N0 clínico</p> <p>Carcinomas intraductales que van a ser sometidos a mastectomía y cuando hay duda de infiltración</p>
<i>Linfadenectomía axilar</i>	<p>Carcinomas infiltrantes T1-T4 N1 diagnosticados mediante ecografía y punción</p> <p>Carcinomas infiltrantes en estadios T1-T2 N1 que tras realización del ganglio centinela cumplen algunos de los siguientes requisitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sometidas a mastectomías (macrometástasis) - Cirugía conservadora con más de 2 ganglios metastásicos (micrometástasis o macrometástasis) <p>Carcinomas en estadio T4, incluyendo los carcinomas inflamatorios</p>
<p><i>*NO clínico: NO tras exploración, ecografía y punción si procede.</i></p>	

Pero la afirmación solo es válida para casos seleccionados, ya que hay una serie de pacientes que no fueron incluidas en los ensayos por corresponder a los casos más avanzados o a situaciones clínicas especiales. Para estos casos se dispone de una evidencia menor o de ninguna evidencia que apoye el uso de la BSGC, lo que obliga a actuar con otros criterios ya establecidos previamente. Estas situaciones serán estudiadas al final del capítulo.

Axila positiva

Se considera axila positiva cuando aparece *enfermedad metastásica en cualquiera de sus grados cuando se estudia mediante punción guiada por ecografía o mediante BSGC*. La palpación de ganglios linfáticos de aspecto patológico no se considera criterio diagnóstico, ya que los hallazgos de la exploración física siempre deben tener confirmación histológica.

Tradicionalmente el tratamiento de la axila positiva ha consistido en LA. La introducción de BSGC permitió seleccionar las pacientes con axila positiva y practicar LA solo en ellas.

La publicación de varios trabajos está cambiando esta práctica, sobre todo el promovido por la Asociación Americana de Oncología Clínica (ensayo ACOSOG Z0011), diseñado como un ensayo de fase III para determinar si la realización de LA en pacientes con metástasis en el GC, sometidas a cirugía conservadora y a irradiación adyuvante completa de la mama usando campos tangenciales, modificaba la supervivencia. Incluyeron pacientes con cáncer infiltrante cT1-2, cN0 y 1 o 2 GC con metástasis (micrometástasis o macrometástasis). Los resultados del ensayo ACOSOG Z0011, aunque criticado desde el punto de vista metodológico, han cambiado el enfoque del tratamiento de la axila, ya que han puesto de relieve que en muchos casos la LA puede ser omitida en pacientes que recibirán radioterapia completa de la mama, habitualmente empleada como adyuvancia a la cirugía conservadora. Usando campos tangenciales, más del 50 % del nivel I y entre el 20- 30 % del nivel II reciben el 95 % de la dosis terapéutica, dependiendo de la anatomía de la paciente.

El problema que ha surgido es el de cómo seleccionar en qué paciente podría omitirse la LA, porque dadas las características del estudio es imposible extrapolar sus resultados a todas las pacientes tratadas de CM. En función del grado de enfermedad metastásica axilar existente y del método empleado para su estudio, se han planteado diversas opciones terapéuticas, que se describen a continuación, para seleccionar en qué pacientes realizar LA:

1. *Pacientes con axila clínica y radiológicamente negativa y con CTA y micrometástasis en la BSGC*. Han aparecido estudios en los que se considera que, en los casos de carcinomas de mama en estadios precoces en los que existe enfermedad axilar en sus fases más iniciales, la LA puede ser omitida sin que

Tradicionalmente el tratamiento de la axila positiva ha consistido en LA. La introducción de BSGC permitió seleccionar las pacientes con axila positiva y practicar LA solo en ellas.

Se han planteado diversas opciones terapéuticas para seleccionar en qué pacientes realizar LA.

La LA puede ser omitida sin que afecte al resultado.

afecte al resultado tanto a nivel locorregional (recurrencia local y axilar) como a nivel de supervivencia (libre de enfermedad o global). La información ofrecida en estos casos por el GC permite una adecuada estadificación de la axila y puede ser usada para determinar el tratamiento adyuvante (radioterapia o quimioterapia).

El nivel de evidencia es alto y aplicable a todas las pacientes, tanto en mastectomías como en cirugía conservadora.

2. *Pacientes con axila clínica y radiológicamente negativa y macrometástasis en BSGC.* Antes del ensayo ACOSOG Z0011, estas pacientes eran tratadas con LA. Hay muchos grupos de trabajo que han asumido los criterios del ensayo y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) los adoptó en un consenso en 2014. Por eso, recomiendan no hacer LA en pacientes con axila negativa antes de la intervención quirúrgica por cáncer de mama en estadios precoces sometidas a cirugía conservadora y a radioterapia de la mama

Se recomienda no hacer LA en pacientes con axila negativa antes de la intervención quirúrgica por cáncer de mama en estadios precoces sometidas a cirugía conservadora y a radioterapia de la mama y que tienen menos de 3 ganglios axilares metastásicos.

y que tienen menos de 3 ganglios axilares metastásicos. Otro estudio europeo publicado después del consenso de ASCO, que no tiene el mismo diseño, apoya el uso de radioterapia en estas pacientes (ensayo AMAROS). Por lo tanto, el nivel de evidencia que apoya esta manera de tratar la axila en estos casos es alto.

Respecto a las pacientes tratadas con mastectomía, el nivel de evidencia no es el mismo y para las que van a ser sometidas a esta operación y tienen macrometástasis en el GC se sigue recomendando LA.

Por el contrario, debido a las limitaciones metodológicas del ACOSOG Z0011, hay autores que antes de aplicar este protocolo de tratamiento aconsejan tener en cuenta otros factores que se han relacionado con el grado de afectación axilar y con el pronóstico: tamaño, localización, tipo y grado histológicos, y fenotipo tumoral, y presencia de invasión linfovascular.

Entre los pacientes que tienen axila positiva tras la realización de BSGC, una proporción de pacientes va a presentar más ganglios afectados por la enfermedad (10-15 % para micrometástasis y 25-35 % para macrometástasis). Sin embargo, en los citados estudios, en los que han incluido pacientes en estadios precoces, se ha observado que aparecen menos recidivas que las que estadísticamente sería lógico esperar. En el ACOSOG Z0011 la recurrencia axilar a los 5 años del grupo de BSGC fue del 0,9 % comparada con el 0,6 % en el grupo de LA. La causa de esta falta de efecto de esta enfermedad residual adicional sobre el resultado es desconocida, pero se ha atribuido al efecto que los tratamientos adyuvantes tienen sobre la axila y solo es aplicable para el tipo de pacientes incluidas en estos ensayos.

3. *Otros métodos empleados en la toma de decisión de realizar LA: nomogramas.* El grado de afectación axilar adicional después de realizar la BSGC se ha relacionado con factores pronósticos: tamaño del tumor y de las metástasis en GC, invasión linfovascular, etc. Con objeto de establecer

el riesgo individual para cada paciente se han construido nomogramas en los que, en función de los riesgos de cada factor, se ponderan en una fórmula que permite personalizar el riesgo de afectación axilar en cada caso y así poder seleccionar en qué pacientes realizar LA. El más usado es el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, que ha sido validado para varias poblaciones a lo largo de todo el mundo y se puede consultar en la página web del citado centro. Estos nomogramas han sido poco usados en nuestro medio.

4. *Empleo de niveles de citoqueratina 19 en el GC para decidir en qué pacientes realizar LA.* Se ha propuesto usar el número de copias para citoqueratina 19, medidas mediante el método OSNA, como criterio para seleccionar en qué pacientes realizar LA. Este número de copias, denominado “carga tumoral”, se ha observado que se correlaciona con el grado de afectación axilar, de manera que al aumentar el número de copias las probabilidades de enfermedad axilar se incrementan. Diversos estudios han establecido distintos puntos de corte en función de las posibilidades de la existencia de enfermedad axilar adicional y de los falsos negativos de la técnica, estableciendo que un punto de corte adecuado puede estar situado entre 10 y 15.000 copias. El nivel de evidencia que apoya el uso de esta metodología está basado en estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos) y por lo tanto es bajo. Además, hasta ahora no hay estudios en los que los niveles de citoqueratina 19 en el ganglio linfático se hayan relacionado directamente con los parámetros empleados en los estudios oncológicos (recurrencia locorregional, supervivencia, etc.), por lo tanto, hasta la aparición de estos estudios *se desconoce el valor real de este procedimiento como criterio para realizar LA.*

5. *Pacientes con enfermedad axilar diagnosticada mediante ecografía y punción.* Hasta ahora no existe evidencia que aconseje el abandono de la LA en estas pacientes, y hay estudios que muestran que la enfermedad en estos casos es más agresiva que cuando las metástasis son detectadas mediante el GC. En la actualidad existen varios ensayos clínicos en los que estos pacientes son evaluados también mediante BSGC, pero todavía no se han publicado sus resultados.

Por lo tanto, en todas las pacientes diagnosticadas de enfermedad axilar mediante ecografía y punción está indicado llevar a cabo LA, salvo en el contexto de los ensayos clínicos citados.

Actualmente no existe evidencia que aconseje el abandono de la LA en estas pacientes.

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Están bien establecidas las indicaciones para realizar BSGC en pacientes con cáncer de mama, pero, no obstante, existen una serie de circunstancias en las que faltan evidencias para la práctica clínica.

Cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio

Los tumores localmente avanzados de mama presentan una mayor proporción de afectación axilar y tienen peor pronóstico, con mayores tasas de recidivas locorreccionales y a distancia que tumores en estadios más precoces. Por este motivo, se han excluido de los estudios en los que se ha evaluado el papel del GC en el tratamiento del carcinoma de mama y en la mayoría de los protocolos son indicación de practicar LA sin BSGC. Hoy en día, no disponemos de evidencia de primer nivel para cambiar este proceder, pero han aparecido series de casos para tumores de mama mayores de 5 cm (T3), en los que se apoya la práctica de BSGC en estos tumores en pacientes con axilas clínicamente negativas. En estos estudios la tasa de falsos negativos ha sido baja y, a pesar de encontrarse una mayor tasa de afectación axilar, se ha podido evitar la linfadenectomía axilar hasta en un tercio de los casos. Por eso, parece razonable individualizar el tratamiento y tener en cuenta todos los factores pronósticos individuales para cada paciente a la hora de tomar la decisión.

Cáncer de mama multicéntrico

Los estudios que evaluaron la anatomía funcional del drenaje linfático apoyarían la teoría de que todos los cuadrantes de la mama drenan a un mismo ganglio/s linfático/s. Partiendo de esta premisa, múltiples trabajos han demostrado que la BSGC es viable en cáncer de mama multicéntrico, ya que no encontraron diferencias en las tasas de detección y falsos negativos en relación con los carcinomas únicos. Sí se ha observado un mayor porcentaje de pacientes con afectación del ganglio centinela y mayor afectación ganglionar tras realizar LA.

Actualmente, el cáncer de mama multicéntrico no supone una contraindicación para la realización de la BSGC. De igual manera, así lo avala el último consenso de ASCO de 2014, con un nivel de evidencia intermedio y un grado de recomendación moderado.

El cáncer de mama multicéntrico no supone una contraindicación para la realización de la BSGC.

Aunque en este grupo de pacientes suele usarse una única punción, generalmente periareolar, han surgido estudios que ponen en entredicho esta práctica, ya que se ha observado que más del 60 % de las pacientes presentan drenajes linfáticos adicionales cuando se punciona un segundo o tercer tumor.

Embarazo

Cuando surgió la BSGC, el procedimiento se contraindicó en pacientes embarazadas debido al posible riesgo teratogénico de los radiocoloides. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad afirman que la dosis de radiación para el feto es mínima y varios trabajos avalan la seguridad del ganglio centinela en pacientes embarazadas con cáncer de mama, sobre todo usando Tc-99 a dosis bajas. El colorante azul de isosulfán no debe administrarse a mujeres embarazadas debido a la falta de estudios que prueben la seguridad de efectos no teratogénicos.

Cirugía previa mamaria o axilar y recidiva local de cáncer de mama con radioterapia previa

La cirugía previa en la mama o axila, por patología maligna o benigna, no supone contraindicación para la BSGC aunque previamente se hubiera realizado en la misma axila. Así lo recogen múltiples trabajos e incluso ASCO en su revisión de 2014 indica la BSGC en estos casos, con un nivel de evidencia intermedio y un grado de recomendación fuerte.

En pacientes con recurrencia son posibles dos escenarios:

1. Pacientes con BSGC previa: pueden beneficiarse de un segundo GC. La tasa de detección del GC es más baja que en pacientes sin cirugía previa (82 % vs. 95 %, respectivamente), pero las indicaciones de LA tras BSGC son las mismas.
2. Pacientes con LA: la BSGC no es práctica habitual, pero la información aportada podría ayudar en la estrategia terapéutica. La tasa de detección del GC es baja (alrededor del 50 %).

En estas pacientes aumenta de manera significativa la proporción de GC detectados en vías linfáticas extraaxilares: axila contralateral (34 %), mamaria interna (46 %) supraclaviculares o infraclaviculares (14 %) y ganglios intramamarios o interpectorales. Ocurre en el 25 % de las pacientes con BSGC y en el 74 % con LA previos.

En pacientes en las que la cirugía previa ha sido una mastectomía, el tratamiento debe ser individualizado.

Enfermas de alto riesgo y de edad avanzada

La BSGC en ancianas es tan segura como en pacientes más jóvenes y son aplicables los criterios del ensayo ACOSOG Z0011.

Las cuestiones que se han de tener en cuenta, respecto al tratamiento de la axila en estas pacientes, son el control local de la enfermedad y la orientación de la terapia adyuvante. La BSGC con ganglio negativo evita los riesgos de la LA. Por el contrario, en los casos en que fuera positivo, la LA serviría al menos para el control local de la enfermedad, aun cuando no cambiase la decisión acerca del tratamiento con quimioterapia.

Aunque, generalmente, la quimioterapia adyuvante no se administra a pacientes de edad avanzada, en una paciente sana mayor de 75 años con cáncer de mama con receptores negativos, podría estar indicada si los ganglios fuesen positivos.

En ancianas con tumores pequeños, de bajo grado, receptores positivos, axila clínicamente negativa y en las que la afectación ganglionar no influye en la decisión de tratamiento adyuvante, podría obviarse la realización de BSGC.

Para las pacientes con comorbilidades asociadas, población compleja y heterogénea, es difícil establecer recomendaciones específicas. En líneas generales, podrían aplicarse los mismos criterios que para pacientes ancianas, pero en ambos casos se recomienda un estudio individualizado.

Cáncer de mama en el varón

Faltan estudios prospectivos de sensibilidad y especificidad de la BSGC en el varón, puesto que la mayoría de estudios publicados sobre BSGC en el cáncer de mama se ha realizado sobre mujeres, debido a que en el varón representa solo el 1 % del total de los cánceres de mama.

Sin embargo, parece admitido por la sociedad científica establecer las mismas indicaciones y contraindicaciones para la BSGC en el varón que en la mujer.

Carcinoma ductal *in situ*

Cuando el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) se ha realizado mediante punción biopsia (no por punción citología), la tasa de afectación axilar es extremadamente baja. Por ese motivo las indicaciones para realizar BSGC en casos de CDIS serían:

1. Cuando existan dudas acerca de la presencia de focos de infiltración.
2. En casos de CDIS extensos, que abarquen dos o más cuadrantes y en los que sea necesario realizar una mastectomía.
3. No es unánime y es más discutible el criterio aceptado de que la BSGC estaría indicada también en CID mayores de 3 cm, palpables, de alto grado histológico o presencia de comedonecrosis.
4. Mucho más discutible resulta indicar BSGC cuando el CDIS esté situado en localizaciones anatómicas que comprometan la posterior biopsia del GC si el estudio histológico definitivo demuestra infiltración.

A la luz de la bibliografía, parece que existe acuerdo unánime en realizar BSGC en casos de CDIS extensos que precisan mastectomía y en casos en los que existe duda de que exista microinfiltración, pero no en el resto de los casos.

Quimioterapia neoadyuvante

Paulatinamente van aumentando las indicaciones para la administración de quimioterapia neoadyuvante en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. El momento óptimo de realizar la BSGC en estos casos sigue siendo cuestión de debate.

En las pacientes clínicamente negativas antes de la neoadyuvancia (cN0), se acepta que se puede realizar la BSGC antes o después de la quimioterapia.

El estudio SENTINA concluye que la BSGC es un método de diagnóstico fiable *antes* de la quimioterapia neoadyuvante, pero, después del tratamiento sistémico o en casos de BSGC previa a quimioterapia neoadyuvante con afectación ganglionar, el procedimiento tiene una tasa de detección más bajo y una tasa de falsos negativos más alta.

El estudio ACOSOG Z1071 encontró una tasa de falsos negativos del 12,6 % cuando se realizó BSGC después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes en

las que previamente eran ganglio positivo. Concluyen que esta tasa de falso negativo limita la utilidad del procedimiento hasta que se consiga mejorar la técnica o la selección de pacientes.

Las directrices de la ASCO de 2014 indican que los datos no son suficientes para apoyar el uso de BSGC después de quimioterapia neoadyuvante, dadas las altas tasas de falsos negativos en los ensayos publicados.

Estadio IV

En estas pacientes la afectación axilar no es determinante para la planificación de su tratamiento. Todavía no está establecido el papel que desempeñan la BSGC o la LA en pacientes metastásicas. Por lo tanto, el tratamiento deberá ser individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed M, Purushotham D, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2014; DOI:10.1002/bjs.9673.
- Alço G, İğdem SI, Ercan T, M Dinçer M, Şentürk R, Atilla S, et al. Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy. *Br J Radiol*. 2010;83:1072-6.
- Bayo E, Sanz X, Martínez F, López A. Irradiación de áreas ganglionares en pacientes sin linfadenectomía axilar. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2013;26(3):92-8.
- Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Manuel Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Es Patol*. 2014;47(1):22-32.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. 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.
- Boughey JC. How do the AMAROS trial results change practice? *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1280-1.
- Chung MH, YE W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(9):688.
- Diepstraten SC, Sever AR, Buckens CFM, Veldhuis WB, van Dalen T, van den Bosch MA, et al. Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):51-9.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, 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.
- Gennari R, Rotmensz N, Perego E. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol*. 2004;13(4):193-6.
- Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A. Sentinel Lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):78.
- Giuliano A, Hunt K, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer. 2013;305(6):569-75.

- Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2506-11.
- Javid SH, He H, Korde LA. Predictor and outcomes of completion axillary node dissection among older breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2172-80.
- Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR, Biedenkopf G. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Expert Panel Members. Cancer*. 2010;116(5):1184.
- Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy multi-institutional validation study. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3374.
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T. 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.
- Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, 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):1-22.
- Lyman GH, Temin S, Edge SB. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. *Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol*. 2014;32:1365-86.
- Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:13.
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer* [on line]. NCCN V2; 2016. NCCN. 2016;41:440.
- Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(5):1143.
- Tsuda H. Histological examination of sentinel lymph nodes: significance of macrometastasis, micrometastasis, and isolated tumor cells. *Breast Cancer*. 2015. DOI:10.1007/s12282-015-0588-9.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7:983-990.

Cirugía oncoplástica conservadora. Principios básicos, indicaciones y limitaciones

B. Acea Nebril, C. Díaz Carballada, A. García Novoa

Introducción

Fundamentos de la cirugía oncoplástica conservadora

Segmentos mamarios

Principios básicos en la planificación de técnicas oncoplásticas conservadoras

Indicaciones de la cirugía oncoplástica conservadora

Resecciones tumorales en localizaciones de alto riesgo de aparición de deformidades

Resecciones multifocales y multicéntricas

Gigantomastia

Asimetría mamaria

Tumores centrales de la mama

Limitaciones para la cirugía oncoplástica conservadora

Volumen mamario limitado

Tumores T3 y T4

Multifocalidad/multicentricidad del proceso neoplásico

Carcinoma ductal in situ extenso

Progresión tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante

Radioterapia previa en la mama

Edad

Errores que se deben evitar en la indicación de cirugía oncoplástica

Cirujano

Paciente

INTRODUCCIÓN

La cirugía oncológica constituye un elemento decisivo en la estrategia multidisciplinar de la mujer con cáncer de mama. Su principal objetivo ha sido el control locorregional del proceso y la obtención de información para la planificación del tratamiento adyuvante. Durante las últimas décadas la cirugía conservadora ha constituido la opción quirúrgica de elección en la mujer con cáncer de mama al demostrar una supervivencia similar a la mastectomía, con una tasa de recidiva local inferior al 5 % a los 5 años y del 14-20 % a 20 años. No obstante, existe un grupo de pacientes en donde las condiciones oncológicas del proceso o las características anatómicas de su mama no permiten la conservación de este órgano al no garantizar un adecuado control de la enfermedad y/o un resultado estético adecuado. En estas condiciones la mastectomía constituye el procedimiento quirúrgico de elección.

La cirugía oncoplástica de la mama permite mejorar la calidad de la conservación mamaria e incrementa las posibilidades de la cirugía conservadora en aquellos casos en los que se prevé un deterioro estético importante.

La cirugía oncoplástica de la mama es una alternativa técnica a medio camino entre la resección local (tumorectomía) y la mastectomía, que permite mejorar la calidad de la conservación mamaria e incrementa las posibilidades de la cirugía conservadora en aquellos casos en los que se prevé un deterioro estético importante. Los procedimientos oncoplásticos deben contemplarse como un complemento a los dos procedimientos de referencia en la cirugía oncológica de la mama, la tumorectomía y la mastectomía, y en ningún caso como sustitutivos de la resección local, ya que en la actualidad un grupo significativo de pacientes se beneficiarán de una tumorectomía a través de un acceso de baja visibilidad. Bajo estas premisas, la cirugía oncoplástica aporta tres valores que no estaban contemplados previamente en la cirugía oncológica de la mama:

- La prevención de deformidades mamarias tras una resección amplia de tejido glandular gracias a la posibilidad de remodelación mediante el uso del tejido mamario adyacente.
- La optimización del tratamiento radioterápico en mujeres con mamas ptóxicas y péndulas, al posibilitar una reducción significativa del volumen y una fijación de la nueva mama a la pared torácica, permitiendo una mejor planificación de los campos tangenciales.
- La mejora de la calidad de vida de la mujer mediante la simetrización del volumen y la altura mamaria en aquellos casos en donde esta desigualdad condiciona el día a día de la paciente.

En definitiva, la cirugía oncoplástica mejora las posibilidades para el control local de la enfermedad, pero, simultáneamente, actúa en el contexto afectivo de la paciente al mejorar su imagen gracias a la prevención de deformidades y a la simetrización. Se trata de un impacto que va más allá de la mera resección oncológica y que se extiende a la esfera de la autoestima, contribuyendo al tratamiento oncológico integral de la mujer.

FUNDAMENTOS DE LA CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA CONSERVADORA

Segmentos mamarios

La introducción de los procedimientos oncoplásticos en la rutina oncológica de la mama nos ha hecho más sensibles a las deformidades y asimetrías, hasta el punto de que hoy consideramos el resultado estético como parte integral del procedimiento oncológico para preservar la armonía corporal y psicológica de la mujer. Esta experiencia también nos ha enseñado a identificar las áreas críticas para la aparición de deformidades y nos ha demostrado que la mama no es un órgano homogéneo, sino que, al contrario, constituye un órgano heterogéneo en donde cada región desempeña un papel diferente en la imagen corporal de la mujer y reacciona de forma distinta a la resección local. Esta nueva realidad hace necesaria una división anatómica diferente de la mama para identificar las áreas críticas durante la resección mamaria y mejorar así los resultados estéticos en la cirugía conservadora.

El tamaño tumoral, el volumen mamario y la localización del tumor constituyen los elementos básicos para la indicación de un procedimiento conservador en la mujer con cáncer de mama. Si bien el tamaño tumoral puede ser modificado mediante tratamientos neoadyuvantes a la cirugía, no ocurre lo mismo con las variables anatómicas de la mama, que permanecerán inalteradas. De estas dos variables anatómicas, el tamaño mamario influye de forma genérica en la indicación de un procedimiento conservador, ya que debe existir una proporción adecuada entre el volumen tumoral y el mamario. Por contra, la localización tumoral condiciona significativamente la elección del procedimiento, ya que de ella depende el impacto estético de la resección sobre el contorno de la mama. Esta relación entre la localización tumoral y el resultado estético tras la resección se fundamenta en cuatro hechos:

- El tejido glandular no se distribuye homogéneamente en el continente mamario, lo que condiciona áreas con escasos recursos para la remodelación local y más vulnerables a la deformidad.
- El contorno mamario es heterogéneo en su respuesta a la resección local, lo que condiciona áreas de alto riesgo a la deformidad que, como el polo inferior, sufrirán una deformidad independientemente del volumen de resección.
- El complejo areola-pezones (CAP) es un elemento anatómico sensible a la deformidad o movilización después de resecciones próximas.
- Existen áreas de la mama relacionadas con la vida social de la mujer, la llamada “mama social”, que constituyen áreas de exposición pública en las cuales debe evitarse una cicatriz o deformidad.

En la mama femenina podemos identificar ocho segmentos que se distribuyen en el lateral de la mama (segmento I), polo superior (segmentos II, III y IV), polo inferior (segmentos V, VI y VII) y región central (segmento VIII) (Figuras 45.1A).

El tamaño tumoral, el volumen mamario y la localización del tumor constituyen los elementos básicos para la indicación de un procedimiento conservador en la mujer con cáncer de mama.

Su identificación y dimensión dependen de dos variables anatómicas: el tamaño y la ptosis. El incremento del volumen mamario mejora la identificación y visualización de los segmentos, pero, a medida que el tamaño mamario se reduce, los segmentos se solapan, lo que dificulta la elección del procedimiento quirúrgico y suma los efectos adversos de cada segmento. Esta es la explicación de por qué la mama pequeña presenta más dificultades para la conservación y un mayor deterioro cosmético. Por su parte, la ptosis mamaria modifica la extensión de los segmentos, especialmente en el polo superior, en donde se produce un aumento del segmento III-IV y disminución del II. Las técnicas de reducción mamaria contribuyen a una reconfiguración del polo superior y mejoran la proporción entre los segmentos II y III.

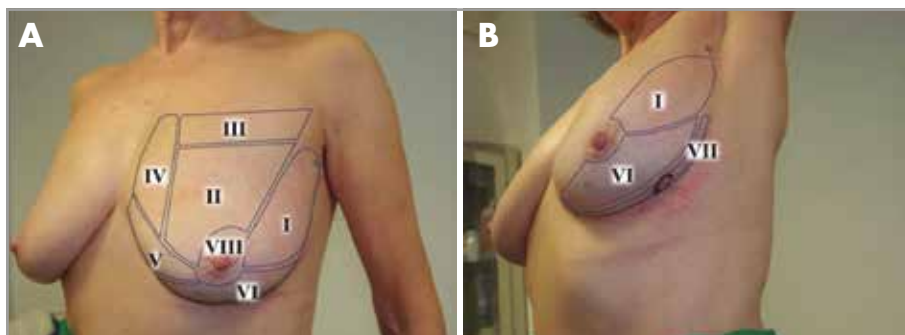


Figura 45.1. División anatómica de la mama en segmentos.

Principios básicos en la planificación de técnicas oncoplásticas conservadoras

La ejecución de una técnica oncoplástica conservadora conlleva la realización de varios procedimientos cuyos objetivos fundamentales serán delimitar el área de extirpación tumoral, remodelar la mama enferma y simetrizar la contralateral. Aunque cada patrón presenta unas características específicas en su concepción anatómica, existen unas características comunes a todos ellos durante su planificación y cuyos pasos fundamentales quedan resumidos en los siguientes puntos:

- *Elaboración del patrón de resección.* El patrón constituye el elemento básico de la técnica oncoplástica, ya que su diseño prevé, al mismo tiempo, el concepto oncológico (extirpación tumoral) y el estético (remodelación mamaria). El diseño del patrón dependerá de la localización tumoral y de las características de la mama, pero será la propia experiencia del cirujano la que le permitirá identificar el patrón que mejor se adapte al caso (Figura 45.2). El dibujo del patrón debe realizarse siempre con la enferma en bipedestación, garantizando unas condiciones de intimidad y evitando, en la medida de lo posible, llevar a cabo el diseño delante de acompañantes o dentro del quirófano.

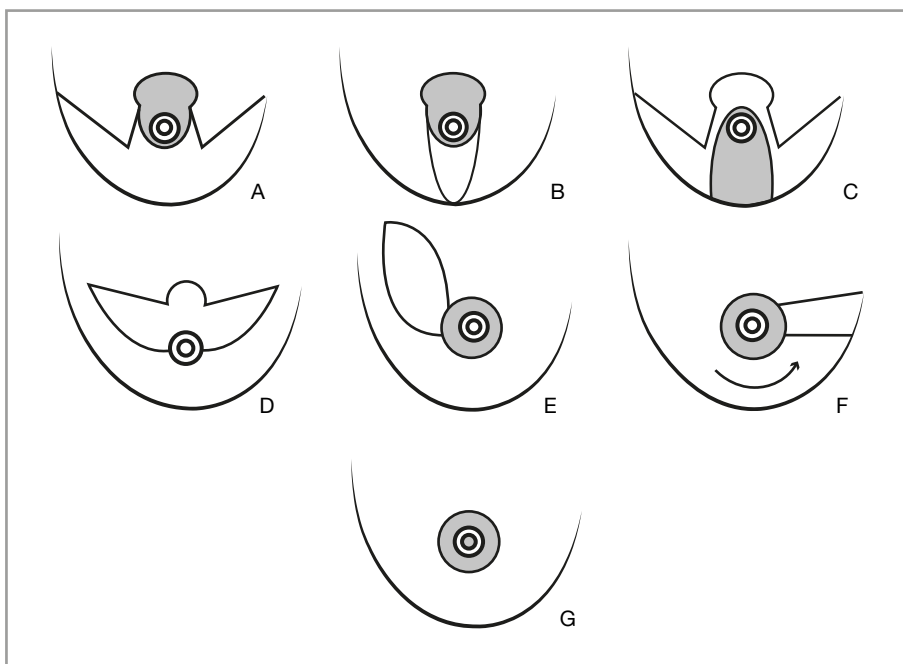


Figura 45.2. Diferentes patrones en cirugía oncoplástica conservadora de la mama. A. Mamoplastia de doble rama con pedículo superior. B. Mamoplastia vertical. C. Mamoplastia de doble rama con pedículo inferior. D. Mamoplastia horizontal. E. Mamoplastia lateral. F. Mamoplastia de rotación. G. Mamoplastia periareolar (round-block).

- *Exéresis del patrón.* Constituye el elemento oncológico fundamental de estas técnicas y, al igual que cualquier cirugía conservadora, el esfuerzo técnico irá dirigido a conseguir unos márgenes libres de enfermedad. En algunos patrones coexistirán áreas de extirpación y áreas de desepitelización; el objetivo de estas últimas es la movilización y vascularización del CAP.
- *Movilización del CAP.* Se trata de un procedimiento técnico encaminado a situar el CAP en el nuevo centro de la mama. En términos generales, la movilización del CAP se realizará siempre en el sentido contrario a la extirpación del tejido. Así, las extirpaciones del polo inferior mamario precisarán de una movilización cefálica del CAP, las exéresis mediales, una movilización lateral y las escisiones laterales, una movilización medial. El punto crítico de la movilización del CAP lo constituye su viabilidad vascular, una circunstancia que debe estar prevista durante la planificación del patrón.
- *Remodelación mamaria.* El cierre del patrón tras la exéresis conduce a una nueva mama sin deformidades en la que debe garantizarse una armonía estética tanto en la forma como en la localización del CAP. En términos generales, la remodelación conducirá a una mama de menor tamaño, por la pérdida de volumen tras la exéresis, y a una elevación del CAP debida a su movilización. En ocasiones serán precisos algunos retoques durante el cierre del patrón para garantizar un resultado óptimo, bien por una mala planifica-

ción del patrón o bien por la necesidad de ampliar los márgenes quirúrgicos durante la exéresis tumoral.

- *Simetrización contralateral.* La simetrización de la mama opuesta garantiza la conservación de la imagen corporal al proporcionar una similitud en el volumen y altura del CAP entre ambos lados. Al mismo tiempo, mejora la calidad de vida de la mujer al evitar las incomodidades durante su vestimenta debido a la diferencia de volúmenes. En la mayoría de las ocasiones la simetrización se realizará a partir de un patrón similar al planificado en la mama enferma. Desde el punto de vista ético y jurídico, la simetrización plantea una problemática especial, ya que, por un lado, un grupo significativo de mujeres no la aceptará y, por otro, las complicaciones en la mama simetrizada serán peor entendidas y asumidas por la enferma.

INDICACIONES DE LA CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA CONSERVADORA

Los procedimientos oncoplásticos son un complemento de las dos técnicas básicas en la cirugía oncológica de la mama, la tumorectomía y la mastectomía, y por ello su utilización está indicada en aquellas mujeres en las que la resección local no puede ofrecer una extirpación correcta del proceso y/o un resultado estético adecuado, así como en aquellas otras en las que el procedimiento oncoplástico es la última oportunidad para evitar una mastectomía. Basándonos en estas premisas podemos identificar cinco situaciones clínicas en donde la cirugía oncoplástica conservadora aporta un valor añadido a la cirugía oncológica.

Resecciones tumorales en localizaciones de alto riesgo de aparición de deformidades

El resultado estético tras una resección local en la mama depende, fundamentalmente, del tamaño de la mama y del volumen resecado durante la intervención quirúrgica. Sin embargo, la localización de dicha resección constituye otra variable determinante en el resultado estético, ya que la mama responde de una forma diferente según el área de extirpación. Por lo tanto, existen áreas de la mama en donde una extirpación local provocará un defecto cosmético previsible y un procedimiento oncoplástico permitirá la prevención de la secuela estética. Existen cuatro localizaciones de riesgo para la aparición de una deformidad tras una resección local.

Polo inferior mamario

Esta área se caracteriza por su convexidad, lo que condiciona que cualquier resección en esta localización produzca su rectificación debido a la retracción provocada por la cicatrización de la herida y por la irradiación mamaria. A esta rectificación del contorno mamario debemos añadir la desviación inferior que su-

frirá el CAP por la tracción de la fibrosis. La mayoría de las mujeres con tumores en el polo inferior de la mama se beneficiarán de un procedimiento oncoplástico que permitirá su extirpación, la prevención de la deformidad en el polo inferior y evitará la desviación del CAP. El procedimiento que garantiza este resultado es la mamoplastia vertical, una técnica inicialmente utilizada en la cirugía plástica para la elevación (pexia) y reducción de la mama y que en cirugía oncológica permite resecciones tumorales amplias en cualquier localización.

Cuadrante superointerno

Esta localización presenta dos limitaciones para la resección local. Por un lado, se trata de un segmento mamario que forma parte de la denominada “mama social”. Esta peculiaridad del cuadrante superointerno nos obliga a limitar la utilización de incisiones en esta localización, ya que la cicatriz resultante limitará la vestimenta de la mujer. Por otro lado, este cuadrante se caracteriza por sus recursos limitados para la remodelación local debido a la escasez de tejido glandular, lo que incrementa la probabilidad de una deformidad, especialmente si se asocia a una incisión local. La cirugía oncoplástica permite una resección en este cuadrante con remodelación local y sin cicatriz. Este procedimiento consiste en la planificación de un patrón vertical con pedículo inferior a través del cual se realiza la tumorectomía en el cuadrante superointerno mediante tunelización desde el CAP y, posteriormente, la remodelación del defecto a partir de la rotación del remanente del pedículo inferior.

Segmento lateral de la mama

La resección lateral en la mama produce una respuesta constante en la mama intervenida: la retracción lateral del CAP y una deformidad en el contorno lateral de la mama. La importancia de esta localización es su alta incidencia de tumores mamarios, debido a la gran cantidad de glándula de este segmento y a la posibilidad de remodelación local para la prevención de secuelas cosméticas mediante técnicas oncoplásticas de baja complejidad.

Áreas yuxtaareolares

Las resecciones yuxtaareolares provocan retracción local del CAP que se manifiesta por una distorsión del contorno de la areola, deformidad del CAP y/o movilización del CAP hacia el área de cicatrización. El procedimiento oncoplástico de elección en la mayoría de los casos con tumores yuxtaareolares es la mamoplastia circular o técnica de *Round-Block*, ya que garantiza una resección oncológica adecuada y facilita la remodelación del defecto a partir del tejido central de la mama. Su principal valor añadido es su cicatriz residual, que se situará en el límite de la areola y que pasará desapercibida al año de la intervención quirúrgica.

Resecciones multifocales y multicéntricas

Los *procesos multifocales* (focos en el mismo cuadrante y/o a menos de 5 cm entre sí) han constituido una limitación para la resección conservadora y generalmente se asocian a carcinomas ductales *in situ*, carcinomas infiltrantes con abundante componente *in situ* (Figura 45.3) o a carcinomas lobulillares infiltrantes. Estos procesos precisan un volumen de extirpación mayor respecto a los procesos unifocales con baja dispersión, lo que ha condicionado malos resultados estéticos en su tratamiento conservador (deformidades del contorno mamario, hachazos) o la indicación de una mastectomía. Las técnicas oncoplásticas facilitan la extirpación amplia de procesos multifocales y la remodelación del defecto mediante el aporte de tejido de otros cuadrantes. Las posibilidades para la remodelación en estos procesos multifocales se incrementan en mujeres con mamas ptósicas y volumen medio-grande, ya que en ellas el patrón vertical permite el desplazamiento de tejido desde cualquier cuadrante para la obturación del defecto.

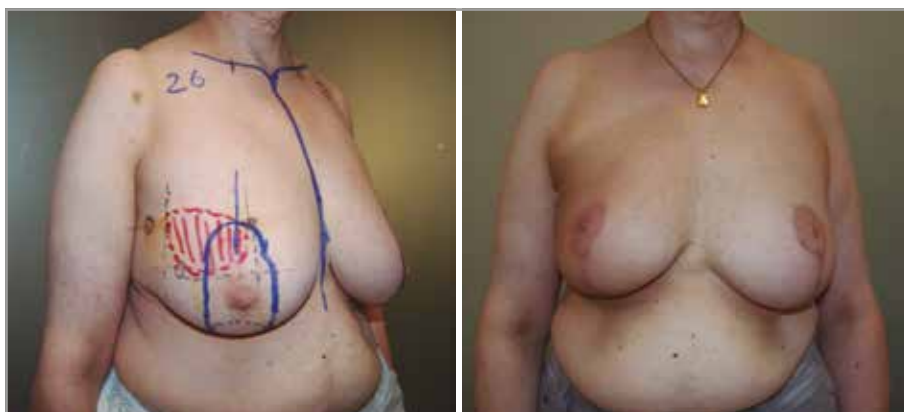


Figura 45.3. Patrón de mamoplastia vertical empleado para la resección de proceso multifocal de mama derecha.

Por su parte, los *procesos multicéntricos* (afectación múltiple en diferentes cuadrantes y/o a más de 5 cm de distancia entre sí) han constituido una contraindicación absoluta para el tratamiento conservador, al asumirse que en estos casos existe una cancerización de varios lóbulos mamarios. Sin embargo, las mujeres con procesos multicéntricos son un grupo heterogéneo de pacientes, ya que en el mismo conviven procesos multicéntricos con baja dispersión tumoral (dos masas en diferentes cuadrantes) y otros con elevada dispersión (múltiples áreas de microcalcificaciones). Por ello, la conservación de la mama en un proceso multicéntrico requiere la valoración de un equipo multidisciplinar para evaluar la extensión y localización de los focos, diagnosticarlos histológicamente e identificar sus límites, lo que permitirá una planificación exacta para su resección oncológica.

Gigantomastia

La cirugía conservadora de la mama solo puede entenderse desde una perspectiva radioquirúrgica, es decir, la asociación de una resección quirúrgica y la irradiación completa del órgano. La asociación de ambos tratamientos permite que la conservación de la mama ofrezca una supervivencia global similar a la mastectomía y un índice de recaídas locales que, en el momento actual, se encuentra por debajo del 5 % a 5 años. Sin embargo, la necesidad de irradiación mamaria incrementa la importancia de las características anatómicas de este órgano para la planificación de los campos tangenciales. En este sentido, es importante que la forma y el volumen mamarios se mantengan durante todas las sesiones del tratamiento radioterápico para irradiar correctamente el órgano y evitar la sobredosificación, lo que constituye la principal causa de toxicidad en este tratamiento. Debido a este condicionamiento, las mujeres con mamas voluminosas y péndulas constituyen un grupo de elevado riesgo para la irradiación mamaria, ya que presentan una mayor complejidad para la planificación debido a una mayor extensión del campo que se debe irradiar y a la imposibilidad de colocar la mama en la misma posición durante todas las sesiones. Por este motivo, la gigantomastia se ha considerado una contraindicación para la cirugía conservadora y es la mastectomía el procedimiento de elección utilizado en este grupo de pacientes.

La cirugía oncoplástica constituye una alternativa a la mastectomía en estas mujeres al permitir la resección tumoral y la reducción del volumen mamario, optimizando este órgano para su irradiación posterior (Figura 45.4). La mamoplastia vertical, el procedimiento oncoplástico de elección en estas enfermas, permite una reducción drástica del volumen mamario y la creación de una nueva mama de menor tamaño y fijada a la pared torácica, lo que facilita la planificación y ejecución del tratamiento radioterápico. En este grupo de pacientes debemos asumir un incremento en las complicaciones postopera-



Figura 45.4. Patrón de reducción mamaria utilizado para el tratamiento de un cáncer de mama en una paciente con gigantomastia.

torias: por un lado, porque la gigantomastia se asocia a otras patologías de base que, como la diabetes o la obesidad mórbida, limitan la microvascularización de los tejidos y su perfusión en el postoperatorio. Por otro, se trata de un procedimiento en donde la precariedad del pedículo vascular del CAP y la grasa mamaria favorecen la aparición de áreas de necrosis que pueden demorar el inicio del tratamiento adyuvante y empeoran la calidad estética de la mama.

Asimetría mamaria

La cirugía oncológica de la mama se ha centrado en el tratamiento quirúrgico y radioterápico de la mama enferma y en ningún caso se ha valorado la intervención de la mama sana. Durante los últimos años algunos hechos han modificado este criterio e incrementado el interés. En primer lugar, existe un interés creciente en la valoración del riesgo de un tumor metacrónico en la mama contralateral con el fin de indicar una cirugía de reducción de riesgo mediante la actuación en la mama sana. Esta circunstancia es importante en mujeres con alto riesgo de un tumor metacrónico (portadoras de alteraciones *BRCA*, riesgo familiar alto, riesgo histológico alto) que se someten a una mastectomía, ya que en estos casos se discute la necesidad u oportunidad de una mastectomía bilateral para la prevención de tumores en la mama sana y para la mejora del resultado estético de la reconstrucción mamaria. En segundo lugar, asistimos a una mayor relevancia de los resultados estéticos de la cirugía conservadora, no solo en el ámbito de las deformidades, sino también en lo referente a la prevención de la asimetría en volumen y forma, ya que esta tiene un papel determinante en la calidad de vida de la paciente. En este sentido, la mayoría de las mujeres intervenidas mediante un procedimiento conservador progresarán, paulatinamente, hacia una asimetría, debido a que la radioterapia provocará una fibrosis de la mama enferma y su fijación a la pared torácica, mientras que la mama sana sufrirá un incremento de su peso y su caída (ptosis), especialmente en mujeres con hormonoterapia.

El resultado final es una asimetría paulatina que, dependiendo de su intensidad, puede limitar la vestimenta habitual de la mujer. En la actualidad existe un grupo de mujeres que son diagnosticadas de un cáncer de mama metacrónico en la mama sana años después de haber sido tratadas de su primer tumor. Algunas de estas mujeres presentan una asimetría intensa que limita su calidad de vida por un aumento del volumen y de la ptosis en la mama portadora del tumor metacrónico. En estos casos, una resección simple y económica del tumor (tumorectomía) solventará el problema oncológico, pero mantendrá la asimetría. Por ello, en estas mujeres existe una oportunidad para una extirpación tumoral óptima y, al mismo tiempo, facilitar la calidad de vida de la paciente mediante la corrección de la asimetría con un patrón vertical de reducción mamaria (Figura 45.5). Se trata de una nueva orientación en la cirugía oncológica de la mama, ya que no solo se centra en el tumor, sino en la calidad de vida de la mujer.

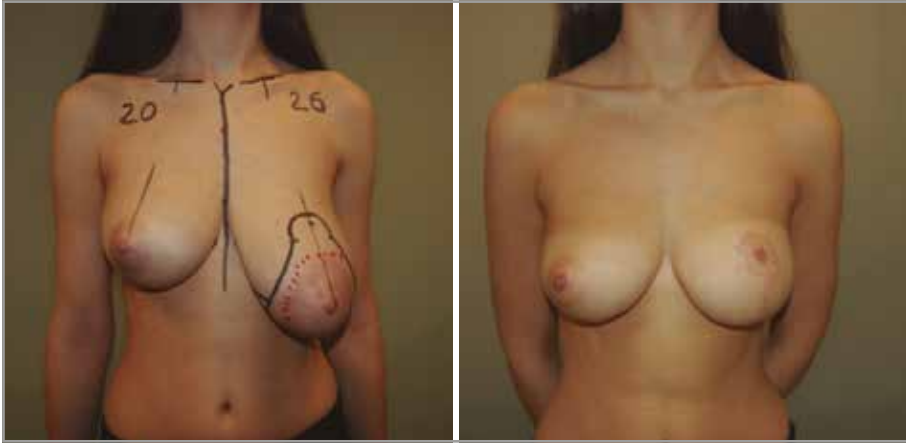


Figura 45.5. Patrón de reducción mamaria empleado para tratar una tumoración de mama izquierda en una paciente con una gran asimetría mamaria.

Tumores centrales de la mama

Los tumores centrales constituyen una presentación clínica del cáncer de mama que plantea una problemática especial para la conservación mamaria. Durante muchos años estas pacientes fueron excluidas de la cirugía conservadora, debido, fundamentalmente, a la incertidumbre sobre el control local del proceso y a que supone un deterioro estético inaceptable para la mujer. Así, los primeros estudios realizados sobre piezas quirúrgicas de mastectomías evidenciaron que los tumores localizados en la región central de la mama presentaban una mayor tendencia a la multifocalidad respecto a otros tumores más periféricos, un hecho que se asociaba a una mayor proporción en la afectación del CAP. Además, desde el inicio del tratamiento conservador, muchos cirujanos han postulado que la acción quirúrgica sobre el cuadrante central acarrea un deterioro estético significativo, ya que en esta localización una exéresis mayor del 15-20 % distorsiona notablemente la morfología mamaria y, especialmente, porque la ablación del CAP mutila el componente más valioso de la imagen corporal femenina.

En la actualidad, estos paradigmas clásicos deben ser matizados y, en algunos aspectos, descartados. Desde la vertiente oncológica, la extirpación central seguida de irradiación mamaria ofrece las mismas garantías que la conservación mamaria en tumores periféricos, ya que el índice de recaídas locales se ha situado por debajo del 8 % a 5 años. En este sentido, las máximas garantías en el control local se han alcanzado al combinar la resección conjunta del tumor y el CAP, con márgenes microscópicos libres de enfermedad, y radioterapia postoperatoria en el resto del tejido glandular. Desde el punto de vista estético, la cuadrantectomía central conserva fielmente la morfología original de la mama y, en la mayoría de los casos, no presenta deformidades

significativas tras el tratamiento radioterápico. Además, las encuestas llevadas a cabo en estas pacientes han demostrado que el grado de satisfacción sobre su imagen corporal es elevado y mayor que la valoración realizada por sus cirujanos.

Tradicionalmente la mastectomía ha sido la principal alternativa quirúrgica en este grupo de pacientes, fundamentada en la creencia de un mayor control oncológico y una mejora en el resultado estético final. No obstante, y ante las evidencias antes expuestas, parece razonable que en la actualidad se plantee la conservación mamaria como una alternativa segura en el tratamiento de los tumores centrales y que, en algunos casos, puede acompañarse de procedimientos de remodelación mamaria y de reconstrucción del CAP. Esta opción oncoplástica posee varias ventajas para la mujer frente a la mastectomía. Por un lado, las técnicas conservadoras mantienen la sensibilidad de la piel, lo que permite una mejor adaptación de la mujer a su nuevo estado postoperatorio, ya que siente como propio todo el contenido mamario, una sensación diferente a la experimentada tras una reconstrucción mamaria en donde la ausencia de sensibilidad facilita los accidentes y la falta de identificación. Un segundo aspecto es el mantenimiento de la imagen corporal gracias a la presencia del contorno mamario previo, a la conservación del CAP, en un porcentaje elevado de casos, o la posibilidad de su reconstrucción en aquellas pacientes en las que es obligada su extirpación. El control hospitalario es más sencillo en la opción conservadora, con una mínima estancia de 24-48 horas (incluso ambulatoria para algunos procedimientos), lo que mejora la incorporación de la mujer a su contexto familiar y social, disminuye el impacto psicológico del proceso y mejora la eficiencia en el sistema sanitario.

LIMITACIONES PARA LA CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA CONSERVADORA

Los procedimientos oncoplásticos comparten las limitaciones de la cirugía conservadora tradicional y entre ellas destacan las que se exponen a continuación.

Volumen mamario limitado

Los patrones de cirugía oncoplástica precisan un volumen mamario mínimo para su realización y, en consecuencia, se encuentran limitados en mujeres con mamas de pequeño tamaño. En estas mujeres cobra importancia la posibilidad de disminuir el tamaño tumoral mediante la indicación de quimioterapia neoadyuvante en las pacientes que cumplan criterios para su administración (premenopáusicas, triples negativos, HER2 positivos, etc.). El uso de tratamientos neoadyuvantes optimiza la relación “tamaño mama/tamaño tumor” e incrementa la indicación de los procedimientos oncoplásticos en mujeres con mamas de pequeño tamaño.

Tumores T3 y T4

La cirugía conservadora de mama se propuso inicialmente para tumores en estadios iniciales (T1 y T2, menores de 5 cm). No obstante, actualmente el tamaño tumoral no es una contraindicación para elegir la cirugía conservadora como tratamiento y esta elección depende de otros factores como el tamaño y ptosis mamarios, así como de la localización del tumor. Adicionalmente, la introducción de la quimioterapia sistémica primaria ha permitido la reducción del tamaño tumoral, incrementando las posibilidades de cirugía conservadora con adecuado resultado estético en tumores de gran tamaño (T3).

Por el contrario, los tumores clasificados en la categoría T4 son indicación de mastectomía debido a la extensión a la pared costal (T4a) o presencia de ulceración (T4b). El carcinoma inflamatorio de mama (T4d) es una situación especial y poco frecuente de presentación de la enfermedad, con rápida progresión y diseminación precoz. Aunque la introducción de quimioterapia sistémica combinada ha incrementado la supervivencia de estas pacientes hasta un 15-20 % a los 5 años, el control locorregional del proceso precisa de la asociación de una mastectomía y radioterapia de pared torácica.

Multifocalidad/multicentricidad del proceso neoplásico

Inicialmente, un carcinoma de mama multifocal/multicéntrico constituía una contraindicación para la cirugía conservadora porque su existencia implica una resección extensa de tejido mamario y, en ocasiones, la necesidad de varias incisiones para la realización de resecciones múltiples. Todo ello dificultaba la obtención de un buen resultado estético y un control adecuado del proceso oncológico. En la actualidad, diversas publicaciones describen que la recurrencia local en estos tumores es similar a la de los carcinomas unifocales y por ello debe considerarse una contraindicación relativa a la cirugía conservadora, siempre que se garantice la resección completa del proceso y la obtención de unos márgenes libres de enfermedad. Tal y como se comentó en un apartado anterior, el valor añadido de los procedimientos oncoplásticos en este grupo de pacientes es la posibilidad de una resección extensa de la lesión y una remodelación mamaria con el resto del tejido glandular.

Carcinoma ductal *in situ* extenso

La principal dificultad del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es su naturaleza microscópica, lo cual limita la obtención de márgenes libres mediante la palpación. Además, constituye un factor de riesgo para la presencia de CDIS residual en el resto de la mama. Los procedimientos oncoplásticos posibilitan un mayor volumen de resección en estos casos, lo que garantiza un mayor éxito para la obtención de márgenes libres de enfermedad y una mejor disposición para la remodelación. Bajo estas premisas, la seguridad oncológica es similar a la conservación mamaria en otros procesos.

Progresión tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante

Actualmente la posibilidad de estimar la respuesta tumoral a la quimioterapia es un valor añadido de esta estrategia terapéutica. Es evidente que la progresión clínica o radiológica del tumor durante la quimioterapia neoadyuvante evidencia un fracaso de la medicación frente al tumor y/o una mayor agresividad biológica. En estas circunstancias la cirugía radical constituye un elemento fundamental en el esquema terapéutico de la paciente, lo que contraindica la realización de una cirugía oncológica.

Radioterapia previa en la mama

La radioterapia previa ha constituido una contraindicación para el tratamiento conservador de un tumor metacrónico en una mama irradiada o en mujeres tratadas de un linfoma mediante irradiación torácica. La limitación en estos casos es la imposibilidad de una segunda irradiación, excepto cuando se haya realizado una cirugía conservadora con radioterapia parcial de la mama, lo cual permite complementar la resección del nuevo tumor con la irradiación completa de la glándula. Del mismo modo, sería posible una nueva cirugía conservadora cuando después de ella se vayan a emplear técnicas de radiación parcial de la mama (por ejemplo, braquiterapia), aunque la mama ya hubiese sido radiada previamente en su volumen total.

Edad

La edad de las pacientes con un carcinoma de mama es un elemento fundamental en el contexto de la decisión del tratamiento quirúrgico. Las mujeres menores de 40 años con cáncer de mama presentan un incremento en el riesgo de recaídas locales y este es inversamente proporcional a la edad. A pesar de este hecho, la edad por sí misma no representa una contraindicación absoluta para la cirugía conservadora; sin embargo, el riesgo de un cáncer metacrónico debe ser informado a la paciente y la decisión final del tratamiento quirúrgico debe ser individualizado en cada paciente de acuerdo a los factores de riesgo asociados (antecedentes familiares, subtipo tumoral, etc.).

ERRORES QUE SE DEBEN EVITAR EN LA INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA

Los procedimientos oncológicos presentan peculiaridades en su implantación y desarrollo durante la práctica quirúrgica porque requieren de un proceso de aprendizaje y de la fijación de expectativas con la paciente. Por ello, es importante evitar errores durante la indicación de estos procedimientos por parte del cirujano y seleccionar adecuadamente a las pacientes para su realización.

Cirujano

Los principales errores que deberían evitar los cirujanos son los siguientes:

- *La acrobacia oncoplástica*: cuando un cirujano progresa en sus habilidades técnicas dentro del contexto oncoplástico, existe una tendencia a la sobreindicación de este tipo de técnicas. El error más típico consiste en pensar que toda lesión potencialmente resecable desde el punto de vista técnico debe ser extirpada desde una perspectiva oncoplástica. Deben prevenirse errores causados por omitir la técnica tradicional (sustituir una tumorectomía o evitar una mastectomía bien indicada). La “acrobacia oncoplástica” perjudica a todos, pero es sin duda, la mujer con cáncer de mama empujada por su cirujano, “la acróbata” que sufrirá los efectos de una mala indicación en forma de reintervenciones y mutilaciones innecesarias.
- *Elección equivocada del plan terapéutico*: las técnicas oncoplásticas son especialmente susceptibles a estos errores debido a que una paciente puede ser tratada con varias técnicas diferentes.
- *Fracaso en la consecución del plan terapéutico adecuado*: el meticuloso diseño de los patrones para cada técnica ayuda a evitar muchos errores, pero no evita las complicaciones propias de cualquier cirugía de mama, como el hematoma o la infección, que aumentan su incidencia en este tipo de cirugía, ya que dependen de la magnitud de la cirugía y de la experiencia del cirujano. Tenemos que considerar también ciertos errores adicionales característicos de la cirugía oncoplástica como complicaciones en el CAP, afectación de la mama sana, etc. que, aunque suelen ser leves, tienen importancia puesto que pueden causar retraso en el inicio de tratamientos de quimioterapia y radioterapia.

En estas situaciones, es necesaria la aportación de otras opiniones por parte de miembros del equipo multidisciplinario, ya que así se elimina el sesgo del cirujano y aportan autocritica para encontrar una perspectiva adecuada en la planificación quirúrgica.

Paciente

Existen algunas circunstancias relacionadas con la mujer que pueden limitar la utilización de los procedimientos oncoplásticos y entre ellas destacan las siguientes:

- *Exigencia de resultado*: algunas mujeres buscan en la técnica oncoplástica un método que mejore su imagen corporal, más que una técnica oncológica para el tratamiento de su cáncer. En estas pacientes se incrementa la posibilidad de no cumplir con sus expectativas en el resultado final, y con ellas debemos realizar un proceso informativo exhaustivo para asegurarnos de que el consentimiento que recibimos se refiere al ámbito oncológico y no al estético.
- *Negativa a la simetrización*: es el principal conflicto durante la realización de técnicas oncoplásticas en el cáncer de mama, ya que muchas mujeres no perciben la necesidad de actuación en la mama sana. Sin embargo, existen procedimientos oncoplásticos que exigen la realización de una simetrización en la mama sana, ya que originan un cambio importante en su volumen, al-

tura y posición del CAP, como las técnicas de reducción mamaria. En estas circunstancias, si la paciente no autoriza la realización de una simetrización de la mama sana, puede contraindicar el procedimiento oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Acea B, Cereijo C, García A. Secuelas estéticas de la cirugía oncológica de la mama. Clasificación y principios para su prevención. *Cir Esp.* 2015;93(2):75-83.
- Acea Nebril B. Cirugía oncológica de la mama. Técnicas oncológicas y reconstructivas. 3.ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2013.
- Acea Nebril B. Cirugía oncológica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp.* 2005;78(1):12-8.
- Acea Nebril B. Los segmentos mamaros. Un modelo para la prevención de deformidades en la cirugía conservadora del cáncer de mama. *Cir Esp.* 2011;89(9):574-80.
- Acea Nebril B. Técnicas oncológicas para el manejo de tumores centrales de mama. *Cir Esp.* 2009;85(1):14-9.
- Asgeirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(8):817-23.
- Audretsch W, Rezaei M, Kolotas C, Zamboglou N, Schnabel T, Bojar H. Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients. *Perspect Plast Surg.* 1998;11:71-106.
- Bauman L, Barth RJ, Rosenkranz KM. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? *Ann Surg Oncol.* 2010;17(3):325-9.
- Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1375-91.
- Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003;237(1):26-34.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
- Fitoussi AD, Berry MG, Famà F, Falcou MC, Curnier A, Couturaud B, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: Analysis of 540 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:454-62.
- Fitzal F, Riedl O, Wutzl L, Draxler W, Rudas M, Plusching U, et al. Breast-Conserving surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;107(1):45-52.
- Gulcelik MA, Dogan L, Camlibel M, Karaman N, Kuru B, Alagol H, et al. Early complications of a reduction mammoplasty technique in the treatment of macromastia with or without breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2011;11(6):395-9.
- Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2010;46(18):3219-32.
- Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. 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.
- Lugo LM, Prada M, Kohanzadeh S, Mesa JM, Long JN, de la Torre J. Surgical outcomes of giantomastia breast reduction superomedial pedicle technique: a 12-year retrospective study. *Ann Plast Surg.* 2013;70(5): 533-7.
- Muñoz AM, Montag E, Gemperli R. Current aspects of therapeutic reduction mammoplasty for immediate early breast cancer management: An update. *World J Clin Oncol.* 2014;5(1):1-18.

- Patani N, Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer. *Breast J.* 2010;16(3):222-32.
- Rose M, Manjer J, Ringberg A. Surgical strategy, methods of reconstruction, surgical margins and postoperative complications in oncoplastic breast surgery. *Eur J Plast Surg.* 2014;37:205-14.
- Silverstein MJ, Savalia N, Khan S, Ryan J. Extreme Oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. *Breast J.* 2015;21(1):52-9.
- Song HM, Styblo TM, Carlson GW, Losken A. The use of oncoplastic reduction techniques to reconstruct partial mastectomy defects in women with ductal carcinoma in situ. *Breast J.* 2010;16(2):141-6.
- Tenofsky PL, Dowell P, Topalovski T, Helmer SD. Surgical, oncologic, and cosmetic differences between oncoplastic and nononcoplastic breast conserving surgery in breast cancer patients. *Am J Surg.* 2014;207:398-402.
- Veronesi U, Marubini E, del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, et al. Local recurrences and distant metastases alter conservative breast cancer treatments. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:19-27.

Técnicas de cirugía oncoplástica conservadora. Diseño de patrones. Indicaciones y técnicas quirúrgicas

R. Barriga Sánchez, L. Rabadán Ruiz, B. Acea Nebril, R. Pardo García

Introducción

Anatomía de la mama. Aspectos prácticos

Indicaciones de técnicas de oncoplastia por segmentos

Técnicas quirúrgicas. Remodelación y patrones de oncoplastia

Generalidades en la cirugía oncoplástica de la mama

Remodelación mamaria

Colgajo adipofascial

Patrón de round block (circular)

Patrón horizontal en “alas de murciélago”

Patrón lateral

Patrón de rotación interior

Patrón vertical de rama única

Patrón vertical de doble rama

Técnica de Grisotti

INTRODUCCIÓN

En los últimos años hemos asistido a un cambio en el abordaje multidisciplinar del cáncer de mama, lo que ha supuesto un aumento en la supervivencia global de las pacientes afectadas.

La introducción de técnicas de cirugía plástica en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha supuesto una disminución del número de mastectomías llevadas a cabo y un aumento de cirugías conservadoras de la mama, permitiendo resecciones mamarias amplias con un resultado estético satisfactorio que no podrían llevarse a cabo de otra manera. De este modo aparece el concepto de cirugía oncoplástica.

El conocimiento de los distintos patrones de cirugía oncoplástica es una herramienta fundamental en la actualidad para el cirujano de la mama.

ANATOMÍA DE LA MAMA. ASPECTOS PRÁCTICOS

La decisión del tipo de acceso y patrón de oncoplastia dependerá de diversos factores: de la localización y del tamaño tumoral, de la presencia o no de multifocalidad y multicentricidad, de la morfología mamaria y del deseo de la paciente tras una adecuada información preoperatoria.

De este modo surgen diversas clasificaciones de las regiones mamarias, útiles para la toma de la decisión quirúrgica, basadas en la localización tumoral para obtener un buen resultado oncológico y estético.

En el capítulo previo se ha descrito la *anatomía de la mama dividida en diferentes segmentos*. Esta clasificación del Dr. Acea resulta de utilidad a la hora de la elección del patrón oncoplástico. Divide la mama en ocho segmentos basados en las características diferentes de cada región y de la repercusión de la resección en dichas áreas:

- *Segmento I*: lateral. Área de mayor localización tumoral y que puede dar lugar a una lateralización del complejo areola-pezones (CAP), principalmente en lesiones próximas a la areola.
- *Segmento II*: área superior de la mama, desde la zona periareolar hasta la zona visible de la mama o mama social.
- *Segmento III*: infraclavicular. Área correspondiente a la mama social, zona visible y expuesta socialmente.
- *Segmento IV*: área medial superior, un reto para el cirujano y de difícil remodelación.
- *Segmento V*: área medial inferior, habitualmente clasificado como cuadrante inferointerno.
- *Segmento VI*: polo inferior de la mama excepto en la zona medial. Área de forma convexa que no tolera la extirpación y remodelación. Sin cirugía oncoplástica, aparecen importantes deformidades en forma de hachazo y desviaciones del CAP en pico de loro.
- *Segmento VII*: área situada 2-3 cm por encima del surco inframamario. Se trata de una zona poco visible y con escasa repercusión estética.
- *Segmento VIII*: área correspondiente al complejo areola-pezones.

INDICACIONES DE TÉCNICAS DE ONCOPLASTIA POR SEGMENTOS

La clasificación de las regiones mamarias por segmentos nos permite establecer unas pautas para la elección del patrón más adecuado en función de la localización del tumor y de la morfología mamaria.

En ocasiones existen diversas alternativas posibles para la resección de un mismo tumor.

En la tabla 46.1 se resumen las alternativas quirúrgicas según el segmento en el que se localice el tumor.

Segmento I: lateral	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remodelación mamaria por incisión: <ul style="list-style-type: none"> – Areolar en lesiones próximas a la areola – Axilar en las lesiones próximas a la axila 2. Patrón lateral oncoplástico 	<p>En lesiones próximas a la areola, riesgo de desviación lateral del CAP</p> <p>Valorar medialización circular de la areola</p>
Segmento II: superior	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remodelación mamaria mediante incisión periareolar 2. Patrones de oncoplastia: <ul style="list-style-type: none"> – <i>Round block</i> (circular) – Patrón horizontal (alas de murciélago) – Patrón vertical con pedículo inferior 	
Segmento III: infraclavicular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remodelación mamaria mediante incisión periareolar o paralela a la areola no visible 2. Patrones de oncoplastia: <ul style="list-style-type: none"> – Patrón vertical con pedículo inferior o interno 	
Segmento IV: medial superior	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remodelación mamaria por incisión: <ul style="list-style-type: none"> – Areolar – Surco inframamario 	La remodelación debe realizarse mediante la movilización del tejido glandular de los segmentos II y III
Segmento V: medial inferior	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remodelación mamaria por incisión: <ul style="list-style-type: none"> – Inframamaria 2. Patrones de oncoplastia: <ul style="list-style-type: none"> – Patrón de rotación inferior – Patrón vertical 	Útil remodelación mediante colgajo adipofascial

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 46.1
ELECCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA POR SEGMENTOS MAMARIOS
 (CONTINUACIÓN)

Segmento VI: inferior	Patrones de oncoplastia: – Patrón vertical de rama única – Patrón vertical de doble rama	
Segmento VII: inframamario	1. Extirpación sin remodelación 2. Patrón de oncoplastia: – Colgajo adipofascial si hay defecto amplio	Infrecuente localización y escasa repercusión en la imagen corporal
Segmento VIII: central	1. Sin remodelación mamaria (para resecciones pequeñas) 2. Patrones de oncoplastia: – Patrón vertical de doble rama – Patrón vertical con extirpación de la areola – Técnica de Grisotti	En casos de extirpación sin remodelación: – Cierre en ojal – Cierre en jareta en casos de incisión circular

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS. REMODELACIÓN Y PATRONES DE ONCOPLASTIA

Generalidades en la cirugía oncoplástica de la mama

Para la realización de los patrones de oncoplastia, debemos tener en cuenta la anatomía particular de cada mujer, pero existen unos datos antropométricos comunes que debemos conocer a la hora de elaborar dichos patrones (Figura 46.1). De esta forma lograremos mejorar el resultado final.

1. La ubicación de la nueva areola debe situarse en una línea trazada desde la clavícula hasta el pezón. Situada a una distancia del yúgulo esternal de 5-7 cm.
2. La distancia de la nueva areola al yúgulo esternal debe situarse entre 18-22 cm. La longitud varía en función de la constitución, ptosis y edad de la mujer.
3. El tamaño de la nueva areola será de 4-5 cm.
4. La distancia de la areola al surco submamario será de 5-6 cm. Una distancia mayor puede dar lugar a una sobreexposición del polo inferior y un peor resultado estético.
5. La distancia ideal del surco intermamario es de 3 cm. Es un dato que se ha de tener en cuenta, principalmente en casos de reconstrucción con material protésico.

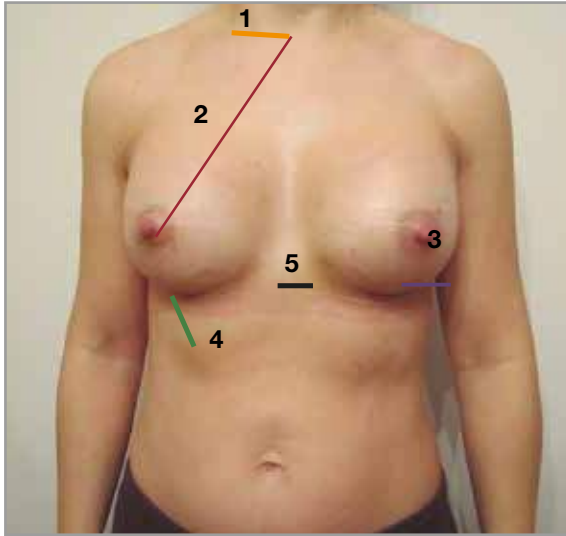


Figura 46.1. Medidas antropométricas.

Remodelación mamaria

La remodelación mamaria tras extirpación permite el relleno de la cavidad residual mediante tejido autólogo mamario local (Figura 46.2).

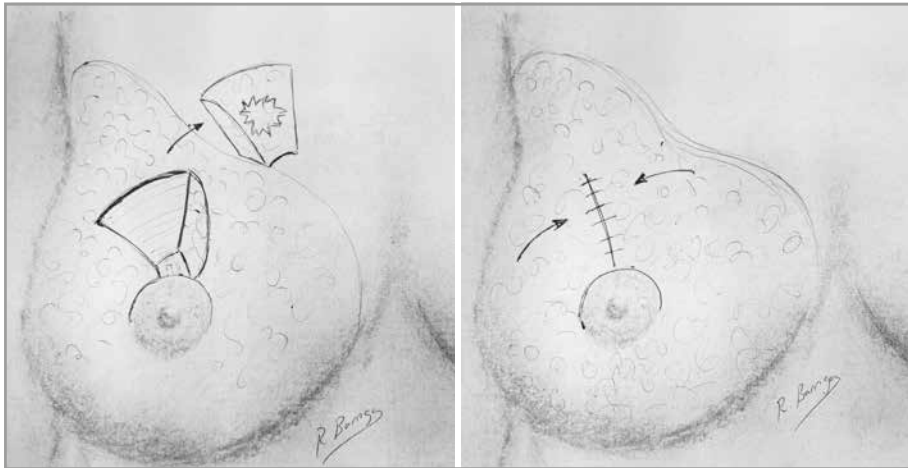


Figura 46.2. Remodelación mamaria.

Es necesaria la correcta movilización de los colgajos glandulares para el relleno de la cavidad sin tensión.

La disección de los colgajos se realizará por el plano de los ligamentos de Cooper y a nivel prefascial.

Es útil para conseguir remodelación mamaria y mejora del resultado estético del contorno mamario tras la RT.

La asociación o no de drenajes locales es variable según los grupos de trabajo.

Indicaciones: es una técnica útil en casos de lesiones situadas en los segmentos I, II, III y IV.

Consideraciones técnicas: en lesiones situadas a nivel del segmento II próximas a la areola, debería asociarse la medialización de la areola mediante una incisión circular para compensar la lateralización que se producirá tras la radioterapia (Figura 46.3).



Figura 46.3. Tumoración en el segmento II. Remodelación mamaria por incisión periareolar.

En casos de resecciones a nivel del segmento IV, la remodelación debe realizarse a partir de los segmentos II y III y en ningún caso con colgajo glandular del segmento V, puesto que se acentuaría la alteración del contorno de la zona visible de la mama.

Las incisiones quirúrgicas deben realizarse en zonas poco visibles siempre que sea posible (Figura 46.4):

- Acceso areolar.
- Acceso axilar siguiendo la línea axilar anterior.
- Acceso por el surco submamario. Útil para lesiones situadas en los segmentos V y VII.

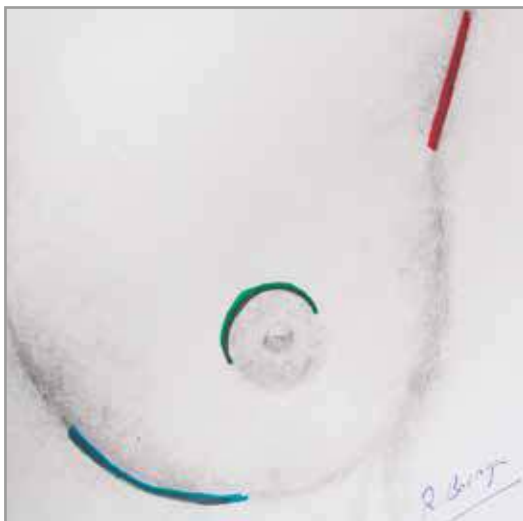


Figura 46.4. Accesos mamarios.

Colgajo adipofascial

El colgajo adipofascial es una forma de remodelación especial que tratamos aparte por las consideraciones técnicas. Factible en mujeres con abundante pánículo adiposo abdominal (Figura 46.5).

Indicaciones: remodelación y relleno de resecciones situadas en el polo inferior a nivel del segmento V principalmente.

Complicaciones: necrosis grasa del colgajo.

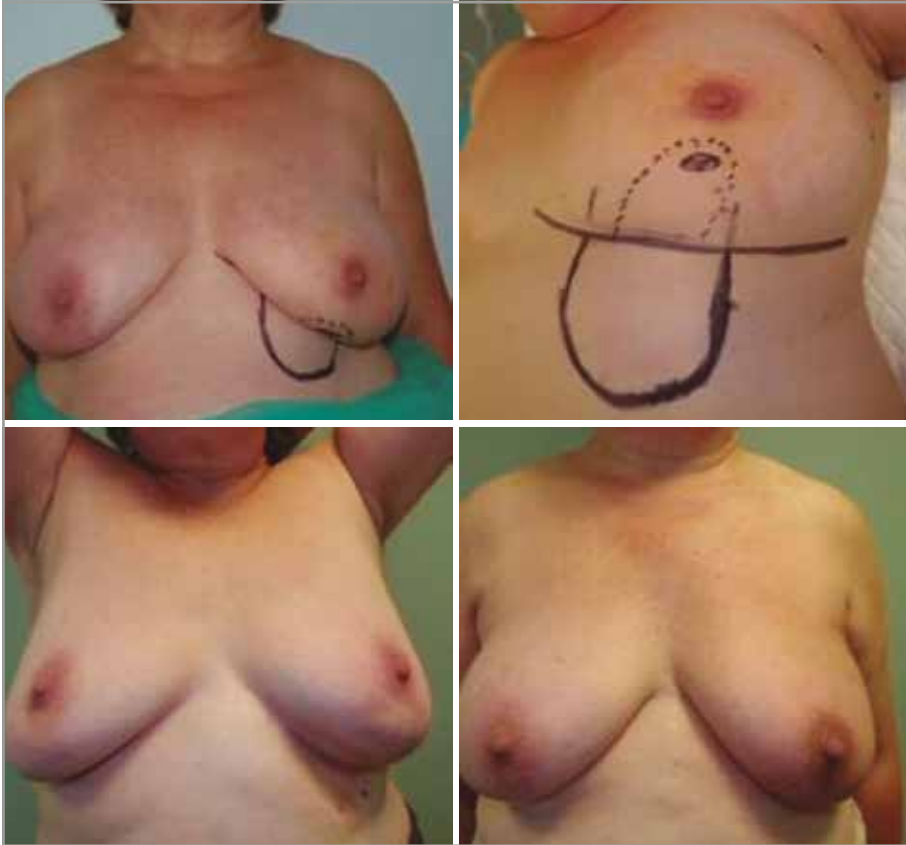


Figura 46.5. *Tumoración en el polo inferior de la mama izquierda. Colgajo adipofascial. (Fotografías cedidas por el Dr. Acea.)*

Patrón de *round block* (circular)

Patrón que se realiza a partir de dos círculos concéntricos: el primero, interno en el límite de la areola, y el segundo, externo a 2-3 centímetros de la areola (Figura 46.6).

Indicaciones: la indicación principal son los tumores yuxtaareolares situados a una distancia aproximada de 2-3 cm de la areola y principalmente en el polo superior de la mama.

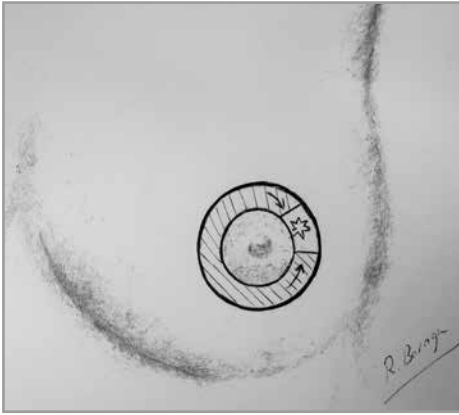


Figura 46.6. Patrón de round block.

Consideraciones técnicas: este patrón obtiene mejores resultados en casos de mamas cónicas, de tamaño medio y escasa ptosis.

La distancia entre el círculo interno y externo no debería superar los 3 cm. Cuanto más distancia exista, mayor tensión en el cierre y, por tanto, peor resultado estético, con mayor aplanamiento de la mama y cicatrices más queloideas.

El cierre del patrón, se realiza en bolsa de tabaco y se debe ajustar a un tamaño de 40-42 mm de diámetro donde se alojará la areola (Figura 46.7).



Figura 46.7. Ginecomastia. Incisión de round block.

Patrón horizontal en "alas de murciélago"

Es una técnica sencilla, con escasas complicaciones asociadas a necrosis de la areola dado que la irrigación del CAP queda asegurada por ramas del plexo superficial y profundo (Figura 46.8).

Indicaciones: resección de tumores situados en cuadrantes superiores de la mama desde las 4 a las 8 horas.

Consideraciones técnicas: la distancia de la areola al yúgulo esternal debe mantenerse al menos a 16 cm para evitar la sobreexposición del polo inferior de la mama (Figura 46.9).

Mejores resultados en mamas pequeñas-moderadas con escasa ptosis.

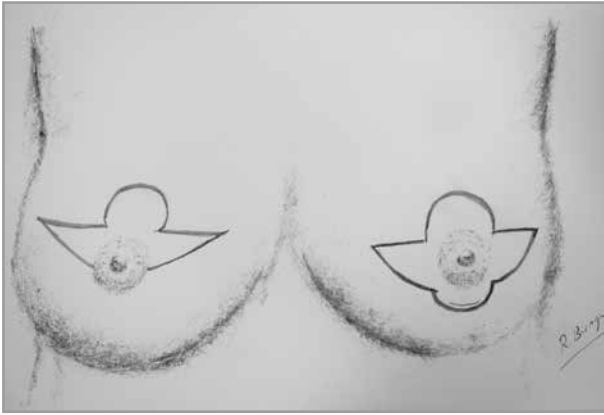


Figura 46.8. Mama derecha: patrón horizontal. Mama izquierda: patrón horizontal ampliado.



Figura 46.9. Tumor bilateral. Extirpación mediante patrón horizontal. (Fotografías cedidas por el Dr. Acea.)

Patrón lateral

Patrón de resección lateral para tumores situados en la región lateral, próximos a la axila y a más de 5 cm de la areola (Figura 46.10).

Consideraciones técnicas: se extiende desde la areola hasta la axila. Debe asociarse la medialización de la areola mediante un patrón areolar circular para prevenir el defecto de la lateralización y la distorsión del CAP.

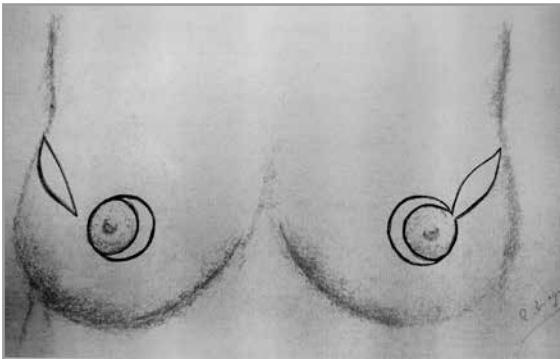


Figura 46.10. Esquema de patrón lateral.

Puede ser útil la separación de la incisión lateral de la areola para disminuir dicha lateralización, que aparece principalmente tras la radioterapia (Figura 46.11).

Se obtienen mejores resultados en pacientes con mamas de tamaño medio con ptosis moderada (Figura 46.12).



Figura 46.11. *Tumoración en unión de cuadrantes externos. Patrón lateral.*



Figura 46.12. *Patrón de resección lateral con medialización de la areola.*

Patrón de rotación inferior

Indicaciones: patrón indicado para resección de tumores situados en la región inferointerna de la mama en pacientes con mamas de tamaño moderado y ptosis moderada (Figura 46.13).

Consideraciones técnicas: se realiza un colgajo del polo inferior y lateral mamario que debe descolgarse de la fascia pectoral.

La incisión se realiza a nivel de la areola y del surco mamario. Puede no ser necesaria la incisión areolar y submamaria completa, pero debe ser suficiente para el cierre del patrón sin tensión (Figura 46.14).

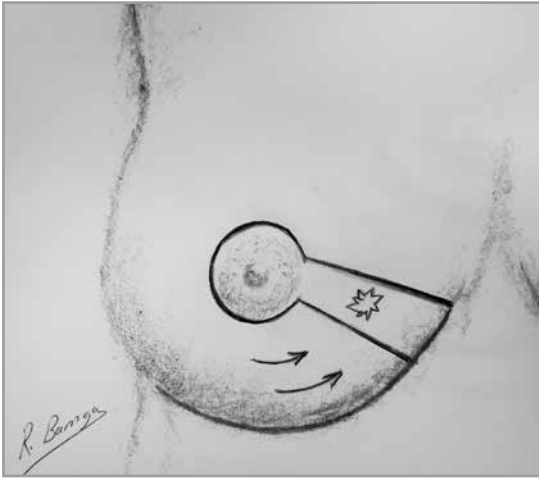


Figura 46.13. Patrón de rotación inferior.



Figura 46.14. Tumor en el cuadrante inferointerno. Patrón de rotación inferior.

La irrigación del colgajo proviene de las ramas toracoepigástricas y la complicación más temida es la isquemia del colgajo.

Patrón vertical de rama única

Patrón que permite la resección de un segmento de mama situado en la unión de cuadrantes inferiores (Figura 46.15).

Indicaciones:

- Tumores situados en el segmento VI, principalmente en la unión de cuadrantes inferiores en mamas de tamaño pequeño y mediano con moderada ptosis.
- Simetrización contralateral.

Consideraciones técnicas: la vascularización del CAP se realiza mediante un pedículo superior y las complicaciones isquémicas son excepcionales.

En el diseño y realización del patrón, debería tenerse en cuenta que el tamaño de la areola fuese aproximadamente de 4 cm y la longitud de la rama vertical de 5-6 cm. Una longitud excesiva de la rama vertical da lugar a una sobreexposición del polo inferior y por tanto a un resultado estético más desfavorable.

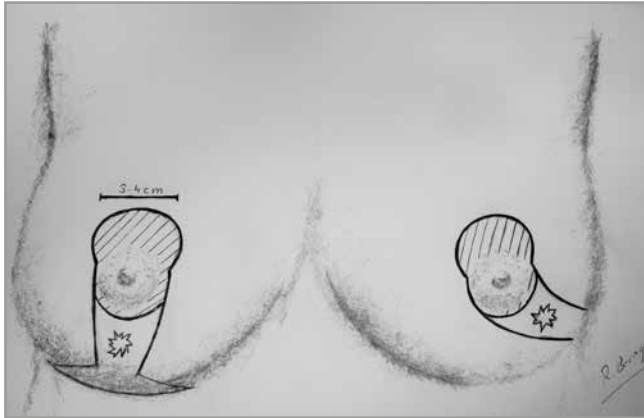


Figura 46.15. Patrón vertical de rama única. Mama izquierda: lateralizado.

Mediante este patrón se puede realizar de forma adicional la corrección de mamas con moderada ptosis, puesto que permite la elevación de CAP y da lugar a mamas más estrechas (Figura 46.16).

Puede ser también de gran utilidad en la simetrización de la mama contralateral en mamas de mediano tamaño.



Figura 46.16. Tumoración en el cuadrante inferoexterno. Patrón vertical de rama única lateralizado.

Patrón vertical de doble rama

Es un patrón de mayor complejidad que combina dos ramas: la vertical y la horizontal (Figura 46.17).

Es de gran utilidad para la cirugía conservadora en casos de mamas de gran volumen y con importante ptosis.

Consideraciones técnicas: según de dónde provenga la irrigación de la areola se distingue:

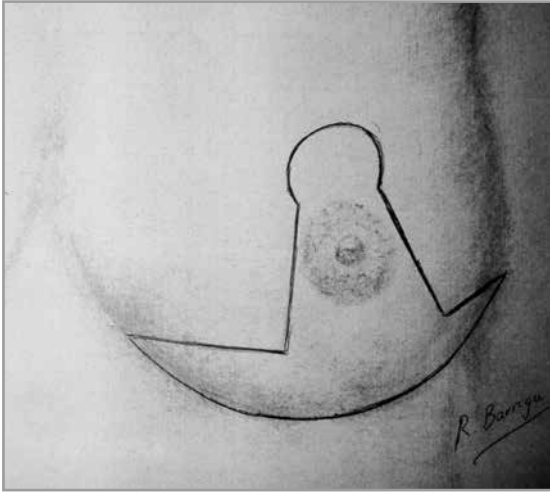


Figura 46.17. Patrón vertical de doble rama.

- Patrón de doble rama con pedículo superior: asegura la irrigación de la areola mediante un pedículo superior y permite por tanto resecciones amplias del polo inferior de tumores situados desde las 4-8 horas.
- Patrón de doble rama con pedículo inferior: en este caso, la irrigación del CAP correrá a cargo de un pedículo inferior, permitiendo extirpaciones de tumores situadas en la región lateral y medial del polo inferior, lateral y medial del polo superior e incluso en lesiones superiores a la areola en segmento II y III.

La morfología de la pieza será en herradura, permitiendo resecciones amplias en mamas muy voluminosas, con importante ptosis y elevaciones de hasta 7 cm del CAP (Figura 46.18).

La sección del tejido mamario por debajo de las ramas horizontales debe realizarse en bisel para permitir el alojamiento de estas ramas verticales sobre el pedículo inferior (Figura 46.19). El patrón de doble rama vertical es muy útil también para la simetrización contralateral en casos de mastectomía con reconstrucción (Figura 46.20).



Figura 46.18. Tumoración en el cuadrante inferointerno: patrón de doble rama vertical con pedículo superior.



Figura 46.19. Tumoración en el segmento II asociado a hipertrofia mamaria. Patrón de reducción bilateral con pedículo inferior mediante patrón de doble rama vertical.



Figura 46.20. Simetrización de la mama derecha tras mastectomía y reconstrucción protésica de mama izquierda.

Técnica de Grisotti

Técnica indicada para tumores centrales de la mama en la que se realiza extirpación del CAP (Figura 46.21).

La reconstrucción del CAP se realiza a partir de un colgajo dermoglandular inferior, donde se diseña una isla cutánea que dará lugar a la nueva areola. La elevación de la isla cutánea se realizará junto con el pedículo inferior tras sección de las ramas verticales del patrón (Figura 46.22).

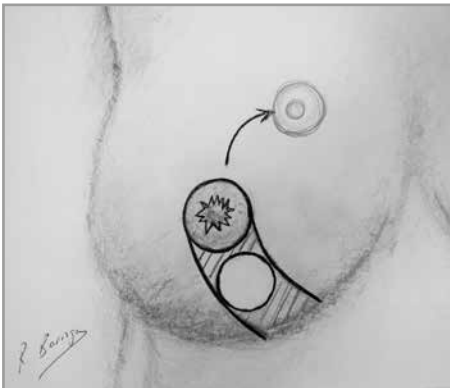


Figura 46.21. Técnica de Grisotti.

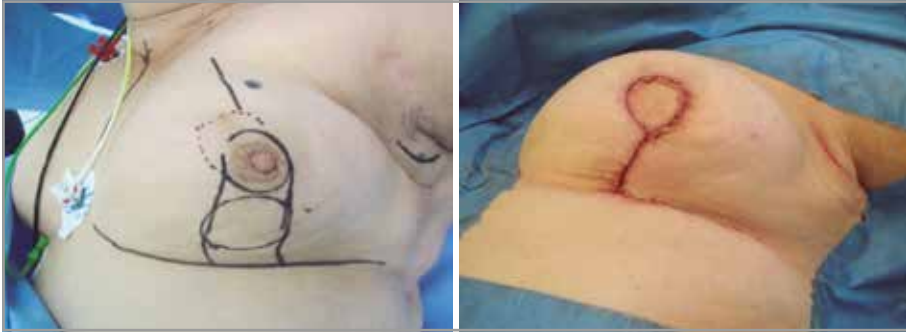


Figura 46.22. Tumoración retroareolar. Técnica de Grisotti.

BIBLIOGRAFÍA

- Acea Nebril B. Cirugía oncoplástica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp.* 2005;78(1):12-8.
- Acea Nebril B. Los segmentos mamarios. Un modelo para la prevención de deformidades en la cirugía conservadora del cáncer de mama. *Cir Esp.* 2011;89(9):574-80.
- Acea Nebril B. Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2009.
- Acea Nebril B. Técnicas oncoplásticas para el manejo de tumores centrales de la mama. *Cir Esp.* 2009;85(1):14-9.
- Breast Augmentation. Principles and Practice. Springer; 2009.
- Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Safarti IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1375-91.
- Martínez García F, Santos Zarza JM. Cirugía AEC. 2.ª ed. Cirugía reconstructiva en el cáncer de mama. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. Cap. 97. p. 1017-29.

Reconstrucción mamaria posmastectomía: inmediata y diferida

N. Torres Waldhaus, A. Rodríguez Sánchez, A. Abascal Amo

Introducción

Toma de decisión de reconstrucción mamaria

Objetivo de la reconstrucción mamaria

Momento para realizar la reconstrucción mamaria

Reconstrucción mamaria inmediata

Reconstrucción mamaria diferida

Reconstrucción mamaria diferida-inmediata

Técnicas reconstructivas mamarias

posmastectomía

*Reconstrucción posmatectomía mediante
colgajos autólogos*

*Reconstrucción posmatectomía mediante
implantes (extensores tisulares/prótesis)*

Reconstrucción posmastectomía mixta

¿Qué técnica de reconstrucción utilizar?

Reconstrucción del complejo areola-pezón

*Técnicas de reconstrucción del complejo
areola-pezón*

**Simetría de la segunda mama. Tratamiento
de la mama contralateral**

Seguimiento de la reconstrucción mamaria

**Valoración psicológica de las pacientes con
reconstrucción mamaria posmastectomía**

INTRODUCCIÓN

La reconstrucción posmastectomía (RPM) de la mama es un procedimiento seguro desde el punto de vista oncológico. No interfiere con los tratamientos adyuvantes ni con el seguimiento y es gratificante para la paciente, ya que aporta un marcado beneficio psicológico que permite enfrentarse a la enfermedad de forma más positiva.

Actualmente, la aplicación de técnicas quirúrgicas para la reconstrucción de la “neomama” forma parte del tratamiento integral del carcinoma mamario tras la indicación de mastectomía y estas deben incorporarse al tratamiento de la paciente, ya sea de forma inmediata o diferida, y ofrecérselas a la paciente desde el primer momento que se indica la mastectomía.

Desde el punto de vista médico, casi todas las mujeres pueden considerarse candidatas para la RPM y en la mayoría de los casos de forma inmediata, durante la misma intervención que se extirpa la mama, evitando así a la paciente la experiencia de verse mastectomizada.

La candidata a reconstrucción mamaria debe recibir toda la información adecuada, y es imprescindible una información explícita que incluya la elección de la técnica, su descripción, los tiempos quirúrgicos necesarios, el momento más adecuado para realizarlos, los posibles resultados estéticos y las complicaciones y eventuales soluciones en caso de que estas aparezcan.

TOMA DE DECISIÓN DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Los consejos y las orientaciones de su cirujano son muy beneficiosos para la paciente en la toma de decisión y mayor motivación en los primeros momentos.

Algunas mujeres, en ocasiones no se sienten cómodas cuando se les habla de reconstrucción mamaria, mientras intentan adaptarse al diagnóstico de cáncer de mama; otras, simplemente, no desean más intervenciones que las estrictamente necesarias para curar su enfermedad; en otros casos, el empleo de técnicas más complejas de reconstrucción hace aconsejable retrasarla, para no extender excesivamente la intervención, por problemas médicos asociados como obesidad, hipertensión, o bien por la necesidad de radioterapia posterior; pero en la gran mayoría de los casos las mujeres se inclinan o quieren realizarse la reconstrucción mamaria.

Para realizar un correcto planteamiento de reconstrucción mamaria posmastectomía es necesario que el cirujano realice una correcta estadificación prequirúrgica del carcinoma mamario, que posea un conocimiento teórico y práctico de todas las técnicas quirúrgicas reconstructivas disponibles, que realice una integración del tratamiento radioterápico en la paciente, que conozca en qué grado pueden estar implicados otros tratamientos sistémicos que pueda recibir la paciente antes o después de la cirugía y que tenga una experiencia óptima en el seguimiento de la zona reconstruida.

Se consideran *contraindicaciones absolutas para reconstrucción mamaria* y no se debe plantear ni realizar ante:

- Decisión de la paciente de no reconstruirse.
- Imposibilidad de lograr márgenes oncológicamente adecuados tras la aplicación de la terapia sistémica primaria y la radioterapia.
- Enfermedad sistémica grave concomitante con contraindicación anestésica.
- Existencia de condicionamientos psicológicos como alteración de la consciencia de la realidad o presencia de psicopatología grave, que impida el ejercicio de la volición, o ante sospecha de síndrome dismorfofóbico.

OBJETIVO DE LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

El objetivo fundamental del procedimiento reconstructivo es evitar la deformidad y el hueco resultante en el tórax tras la mastectomía y la utilización de prótesis externa de relleno.

Sin embargo, una reconstrucción mamaria debe perseguir además:

- La creación de una “neomama” de aspecto natural, de volumen adecuado, forma anatómica tridimensional, correcta simetría, cierta sensibilidad táctil y con posibilidad de reconstrucción de la areola y el pezón.
- La restauración total de la imagen corporal, mejorando la calidad de vida de la paciente y posibilitando vestirse con escotes, bañador, etc.

MOMENTO PARA REALIZAR LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Reconstrucción mamaria inmediata

La mama es reconstruida al mismo tiempo que se realiza la mastectomía y la paciente se despierta de la intervención con un contorno mamario adecuado. Esto evita a la paciente la experiencia de verse con la mama amputada y aporta un claro beneficio psicológico. Sin embargo, en algunos casos la reconstrucción puede, o debe, posponerse para después y realizarse de forma diferida.

La reconstrucción mamaria inmediata está indicada en las pacientes con carcinoma *in situ* o carcinomas infiltrantes en estadios I y II que no requieran radioterapia adyuvante.

Está indicada en las pacientes con carcinoma in situ o carcinomas infiltrantes en estadios I y II que no requieran radioterapia adyuvante.

Reconstrucción mamaria diferida

La mama se reconstruye una vez finalizados todos los tratamientos oncológicos adyuvantes.

Indicada en las pacientes que requieren radioterapia adyuvante. Tras finalizar la radioterapia adyuvante se recomienda esperar un tiempo mínimo de entre 6 y 12 meses para realizar la reconstrucción.

Indicada en las pacientes que requieren radioterapia adyuvante.

Reconstrucción mamaria diferida-inmediata

Reconstrucción diseñada en dos etapas. En un primer tiempo se coloca un implante de tipo expansor subpectoral, esperando la toma de decisión sobre la necesidad de radioterapia adyuvante. En caso de no indicarse la radioterapia adyuvante, la paciente se beneficia de una reconstrucción mamaria inmediata. Posteriormente, en un segundo tiempo, conseguida la expansión del tejido, se reemplaza el expansor por un implante protésico.

Indicada en las pacientes en las que la decisión de radioterapia adyuvante no está definida preoperatoriamente y es dependiente del resultado anatomopatológico definitivo.

En el caso de precisar radioterapia adyuvante, esta puede administrarse con el expansor medio lleno y posteriormente realizarse una reconstrucción autóloga; o bien, previo a la radioterapia, se realiza el recambio del expansor por una prótesis y posteriormente, la reconversión hacia una reconstrucción autóloga si fuese necesario, según los resultados estéticos tras la radiación.

La reconstrucción mamaria diferida-inmediata está indicada en las pacientes en las que la decisión de radioterapia adyuvante no está definida preoperatoriamente y es dependiente del resultado anatomopatológico definitivo.

TÉCNICAS RECONSTRUCTIVAS MAMARIAS POSMASTECTOMÍA

Para poder crear una “neomama” posmastectomía de aspecto natural, similar a la no intervenida, debe aportarse piel y volumen, obteniendo una forma tridimensional.

Se han descrito múltiples técnicas quirúrgicas que agrupamos en:

- *Técnicas autólogas*: se realizan con los propios tejidos de la paciente.
- *Técnicas heterólogas*: se realizan con los implantes, expansores tisulares o prótesis.
- *Técnicas mixtas*: combinan ambas técnicas.

Reconstrucción posmastectomía mediante colgajos autólogos

Son técnicas que utilizan para la reconstrucción de la mama los propios tejidos de la paciente procedentes de zonas donantes como la dorsal, el abdomen, los glúteos, los muslos, etc.

En caso de realizarse reconstrucción inmediata, la radioterapia adyuvante es una contraindicación relativa.

Transposición del músculo gran dorsal

Técnica que consiste en la realización de un colgajo miocutáneo pediculado de la totalidad o de una parte del músculo *latissimus dorsi*, su traslación al tórax con

una isla de piel y tejido celular subcutáneo de adecuada dimensión al defecto generado, su tunelización a través de la axila y su correcta remodelación en el tórax.

Esta técnica requiere la comprobación de la integridad del pedículo vasculonervioso toracodorsal.

Para conseguir una buena simetría contralateral es necesario en ocasiones complementar este colgajo combinándolo con otras técnicas reconstructivas para proporcionar un aporte de volumen extra y una mayor proyección mamaria.

El *colgajo de dorsal ancho extendido o ampliado*, utilizando todos los cojinetes grasos de la zona donante dorsal, se puede realizar si existe gran panículo adiposo dorsal, siempre que no produzca gran asimetría en la espalda y en las pacientes mayores que hayan recibido radioterapia. Sin embargo, generalmente el aporte de volumen extra para la correcta proyección mamaria suele realizarse con la colocación de un implante, bien expansor tisular o prótesis, de forma simultánea o diferida a la realización del colgajo dorsal.

En otros casos, puede ser solo necesario complementar el colgajo combinándolo con un relleno graso, transfiriéndose el colgajo musculocutáneo de dorsal ancho en un primer tiempo y posteriormente en dos o tres tiempos quirúrgicos adicionales ambulatorios rellenos grasos para simetrizar el volumen y la forma.

Indicaciones:

- Mujeres que precisen aporte de un tejido con buena vitalidad en la zona del tórax, con radioterapia previa o no, que conociendo otras posibilidades de reconstrucción autóloga prefieran la espalda como zona dadora.
- En cirugía conservadora para evitar o corregir las secuelas o defectos de forma y volumen por o tras grandes resecciones.
- Mastectomías ahorradoras de piel.
- Técnica de rescate tras resección de recidivas locales tras mastectomías, con resección del espesor de la pared torácica.
- Contraindicación de otras técnicas.

El colgajo de dorsal ancho asistido por prótesis se realiza en las pacientes delgadas, jóvenes con músculo dorsal de buena calidad, que deseen un incremento del volumen mamario, con posibilidad de simetrizar la mama contralateral con prótesis.

El colgajo dorsal ancho endoscópico evita la cicatriz en la espalda y provoca una menor asimetría dorsal; está indicado cuando el aporte cutáneo necesario es pequeño o no es necesario.

Ventajas:

- Colgajo seguro, de fácil ejecución.
- Colgajo que evoluciona moderadamente con los cambios corporales.

Contraindicaciones:

- Toracotomía homolateral previa.
- Lesión del pedículo del dorsal ancho.

Complicaciones:

- Infección, seroma, hematoma.
- Malposición de la isla cutánea.
- Necrosis del colgajo por trombosis del pedículo.
- Extrusión de la prótesis.
- Retracción capsular periprotésica.

Desventajas:

- Pérdida del volumen posquirúrgico por atrofia de su porción muscular.
- Asimetría del contorno dorsal.
- Cicatriz amplia en la espalda, excepto en la variante endoscópica.
- Discromía y diferencia de textura de la piel, con mayor grosor en la piel de la isla cutánea.
- Limitación funcional eventual de la cintura escapular, desaconsejada si practican deportes de forma intensa como golf, tenis o esquí de fondo.
- Necesidad de posible injerto libre de piel en la zona dadora, por las dimensiones de la isla, si no fuera posible el cierre primario.

Trasposición de otros colgajos del tórax

Puede ser de tres tipos:

- Colgajo tóraco-epigástrico.
- Variante Holstrom: ramas perforantes de la mamaria interna y la epigástrica superior.
- Colgajos de perforantes locales (*ICP, intercostal cutaneous perforator; TDAP, thoraco dorsal artery perforator*).

Trasposición del músculo recto abdominal

Técnica de reconstrucción mamaria mediante un colgajo transversal del músculo recto abdominal.

Variantes:

- TRAM (*transverse rectus abdominus myocutaneous*) pediculado: colgajo transversal de músculo recto abdominal pediculado.
- TRAM microquirúrgico: colgajo transversal abdominal microquirúrgico.
- DIEP (*deep inferior epigastric perforator*): colgajo de perforante de la arteria epigástrica inferior profunda.
- SIEA (*superficial inferior epigastric artery*): colgajo de la arteria epigástrica inferior superficial.

La morbilidad es decreciente desde el TRAM pediculado hasta el SIEA.

Está indicada especialmente cuando la mama contralateral es voluminosa y ptósica. Actualmente se realiza siempre un estudio con angio-TC (angiotomografía computarizada) de los vasos perforantes epigástricos inferiores profundos para poder ofrecer una reconstrucción mamaria autóloga con la menor morbilidad abdominal posible (preferiblemente DIEP o SIEA).

Técnicas de microcirugía (TRAM libre/DIEP/SIEA/SGAP/IGAP/TUGF)

Técnicas que se basan en la transferencia microquirúrgica únicamente de piel y grasa de la zona dadora, generalmente el abdomen, sin precisar sacrificio muscu-

lar (DIEP/SIEA) o con un sacrificio mínimo (TRAM libre), realizándose anastomosis microquirúrgicas para conseguir una vascularización adecuada.

Existen también otras zonas dadoras, aunque menos utilizadas, como la zona glútea (*SGAP, superior gluteal artery perforator/IGAP, inferior gluteal artery perforator*) o la cara interna de los muslos (*TUGF, transverse upper gracilis flap*).

Son de gran utilidad en las pacientes con una afectación importante de la piel del tórax por radioterapia previa y con una alteración axilar posquirúrgica y es recomendable la utilización de los vasos de la mamaria interna como vasos receptores.

TRAM LIBRE/DIEP/SIEA

Indicaciones:

- Cualquier paciente que tenga suficiente tejido abdominal y desee una reconstrucción definitiva y natural.
- Secuelas severas tras radioterapia (grado III-IV escala de RTOG).
- Fallo de otras técnicas reconstructivas.
- Mayor especificidad reconstructiva con menor morbilidad (DIEP/SIEA).

Ventajas:

- Preservación de estructura y función de toda la pared abdominal (DIEP, SIEA).

Contraindicaciones:

- Dermolipectomía previa o cualquier destrucción importante de la pared abdominal que comprometa la vascularización de la pared abdominal a través del sistema epigástrico inferior. Contraindicación absoluta.
- Tabaquismo activo. Contraindicación relativa, si se suspende al menos 6 semanas antes.
- Radioterapia previa de la cadena mamaria interna. Contraindicación relativa.

Complicaciones:

- Infección, seroma, hematoma.
- Necrosis total o parcial del colgajo.

Desventajas:

- Requiere mayor especialización y curva de aprendizaje.
- Cirujanos con experiencia y formación microquirúrgica en colgajos de perforantes.
- Incremento del tiempo operatorio, con un tiempo medio de más de 6 horas.
- No puede realizarse en todos los hospitales.
- Existencia de diversas variantes técnicas.

TRANSPOSICIÓN DEL COLGAJO GLÚTEO LIBRE (SGAP/IGAP)

Indicada para la reconstrucción de mamas pequeñas o moderadas.

Se utiliza ante la ausencia de exceso de tejido abdominal:

- SGAP: colgajo perforante de la arteria glútea superior.
- IGAP: colgajo perforante de la arteria glútea inferior.

Generalmente se utiliza el SGAP por la mejor cobertura de la cicatriz de la zona donante con la ropa y porque no existe el riesgo de irritación del nervio ciático.

TRANSPOSICIÓN GRACILIS/ADDUCTOR

Indicada en las mamas pequeñas, con ausencia de exceso de tejido abdominal.

- TUGF: colgajo transversal del músculo gracilis.
- Colgajo de perforantes del aductor.

Reconstrucción posmastectomía mediante implantes (expansores tisulares/prótesis)

Técnicas de reconstrucción mamaria con materiales heterólogos. Consisten en la inserción de un implante mamario, de tipo expansor o prótesis, en posición retropectoral en la zona de la mastectomía.

Estas técnicas están indicadas en las pacientes que tengan buena calidad de piel y del tejido celular subcutáneo, con una integridad de la musculatura pectoral.

La elección del tipo de implante, expansor tisular o prótesis, dependerá de las características anatómicas de cada paciente.

El *implante protésico directo* es una técnica con indicaciones limitadas, pero que permite una reconstrucción en un solo tiempo. Su indicación más frecuente es en las mastectomías subcutáneas profilácticas.

El *implante expansor-prótesis definitivo* de tipo Becker también tiene indicaciones muy limitadas por los malos resultados a largo plazo. Consiste en la colocación de un implante de gel de silicona que también se expande con suero salino, por un sistema bicameral. No precisa de reintervención si el resultado se considera satisfactorio.

El *implante de tipo expansor tisular* es el más utilizado de los tres. En un primer tiempo se coloca un expansor tisular parcialmente relleno que va rellenándose de forma percutánea en la consulta y posteriormente se sustituye por un implante de tipo prótesis definitiva. El proceso de expansión se realiza a partir de las 2-3 semanas durante 3 a 4 meses. Es recomendable utilizar una banda elástica en el polo superior para evitar el ascenso o desplazamiento del expansor hacia el polo superior y una correcta expansión del polo inferior.

Indicaciones:

- Mujeres con un índice normal de masa corporal.
- Una segunda mama pequeña-moderada, con escasa ptosis.
- Buena calidad de la piel y del tejido celular subcutáneo del tórax.
- Integridad de la musculatura pectoral.

Ventajas:

- Técnica sencilla.
- No provoca nuevas cicatrices.

Contraindicaciones:

- Radioterapia previa.
- Mala calidad de la piel para poder expandir.
- Colgajos de piel muy finos o a tensión.
- Negativa de la paciente al uso de implantes.
- Enfermedades del colágeno.
- Extirpación o lesión del pedículo vasculonervioso del músculo pectoral mayor.
- Negativa de la paciente a reducción de una mama contralateral grande.

Complicaciones:

- Infección.
- Deflacción.
- Malposición.
- Extrusión.
- Contractura capsular.

Inconvenientes:

- Frialdad de la piel.
- Falta de evolución armónica con los cambios corporales a lo largo del tiempo.
- Dificultad para obtener una mama con una correcta ptosis suficiente.
- Duración limitada.

Reconstrucción posmastectomía mixta

Combinación generalmente de un colgajo de dorsal ancho para reconstruir el polo inferior de la mama y un implante para conseguir el volumen y la forma de la mama que se va a reconstruir.

¿QUÉ TÉCNICA DE RECONSTRUCCIÓN UTILIZAR?

Para la elección e indicación de la técnica reconstructiva hemos de tener en cuenta:

- El *deseo de la paciente* y el tipo de reconstrucción que prefiere, protésica, autóloga o mixta.
- Los *factores de riesgo*, como tabaquismo, diabetes, obesidad, varices, enfermedades autoinmunes, esclerodermia, etc., que aumenten la morbilidad y las contraindicaciones y modifiquen las indicaciones de cada técnica.
- La *exploración del área receptora*, valorando:
 - El estado de la piel, la existencia de colgajos de mastectomía adelgazados, zonas de fibrosis, etc.
 - Las cicatrices, su localización y adherencia.
 - La existencia de radioterapia previa y las secuelas postirradiación. Si hay lesiones postradioterapia se recomienda utilizar en primer lugar técnicas autólogas, siendo también posible las técnicas mixtas.
- La *exploración del área dadora*, valorando:
 - La cantidad y la calidad del tejido de la zona donante.
 - Las cicatrices previas.
 - La mama contralateral.
- El *estadio quirúrgico del carcinoma* mamario.
- La *posibilidad de radioterapia adyuvante*. En la práctica clínica, la irradiación de la mama tras la cirugía oncológica ha experimentado un aumento progresivo. La irradiación previa o la radioterapia adyuvante son determinantes para la elección de la técnica reconstructiva en los distintos estadios y hemos de tener en cuenta unas premisas:

La irradiación previa o la radioterapia adyuvante son determinantes para la elección de la técnica reconstructiva.

- La irradiación de la RPM con prótesis mamaria empeora la estética, especialmente debido a contractura capsular, pudiéndose producir adiodermatitis con pérdida de la elasticidad de la piel.
- La irradiación de expansores tisulares debe iniciarse cuando el periodo de expansión ha finalizado, aunque por razones estéticas es preferible el recambio del expansor a prótesis definitiva, antes de comenzar la irradiación.
- Ante la posibilidad de radioterapia adyuvante es recomendable diferir la RPM hasta pasados unos meses.
- La *valoración de los tratamientos sistémicos* que recibirá la paciente:
 - En la mayoría de enfermas la reconstrucción mamaria inmediata no retrasa el inicio de quimioterapia adyuvante, ni interfiere con las dosis totales de quimioterapia, ni con el número de ciclos. Pero, para no retrasar el inicio de la quimioterapia hay que considerar los factores de riesgo individuales y sus repercusiones en la morbilidad quirúrgica.
 - El espacio entre los ciclos, el uso de antibióticos, los factores de crecimiento hematopoyético y el tratamiento sistémico con hormonoterapia no comportan ninguna contraindicación para la reconstrucción mamaria diferida o inmediata.
 - La administración de trastuzumab (Herceptin®) de forma concomitante o secuencial a la quimioterapia, en adyuvancia o neoadyuvancia, no condiciona tampoco efectos adversos para una reconstrucción mamaria inmediata.
 - Las pacientes que reciben quimioterapia primaria o neoadyuvante si son candidatas a mastectomía, independientemente de su respuesta, pueden beneficiarse de la reconstrucción mamaria si no existe ninguna otra contraindicación.

RECONSTRUCCIÓN DEL COMPLEJO AREOLA-PEZÓN

La reconstrucción del complejo areola-pezón (CAP) es recomendable diferirla hasta que la mama reconstruida haya alcanzado su forma y su posición definitiva y presente el mayor grado de simetría posible respecto a la mama contralateral, generalmente en torno a un mínimo de 3-6 meses.

El objetivo de la reconstrucción del complejo areola-pezón es conseguir una estructura que proyecte, similar en volumen y posición al pezón contralateral, con una zona pigmentada de configuración, ubicación y color lo más parecida a la areola contralateral.

Técnicas de reconstrucción del complejo areola-pezón

Reconstrucción de pezón

Existen numerosas posibilidades técnicas para reconstruir el pezón:

- Colgajos cutáneos locales. Diversas técnicas que reconstruyen el pezón a través de varios diseños de colgajos locales, como flor de lis, cruz de malta, etc.
- Autoinjerto del pezón contralateral.

Es deseable que esta fase de la RPM pueda desarrollarse en un solo tiempo, bajo anestesia local y en régimen ambulatorio sin ingreso hospitalario.

Reconstrucción de la areola

Existen diversas posibilidades para reconstruir la areola:

- Autoinjerto de piel de pliegue inguinoperineal.
- Autoinjerto de areola contralateral.
- Autoinjerto de piel mallado.
- Tatuaje. La areola se puede micropigmentar aproximadamente a partir de los 3 meses de finalizada la reconstrucción del pezón.

SIMETRÍA DE LA SEGUNDA MAMA. TRATAMIENTO DE LA MAMA CONTRALATERAL

La reconstrucción mamaria ha de lograr la simetría mamaria contralateral, buscando la excelencia en el resultado.

La simetría mamaria se consigue con unos principios generales cuando el diseño de la resección oncológica incluye el diseño de la reconstrucción y simetrización y estableciendo con la paciente la aceptación de una ligera asimetría de forma o volumen de manera clara e informada, o bien la presencia de nuevas cicatrices.

Debe valorarse sobre todo la simetría de la mama contralateral en el mismo acto de la reconstrucción mamaria cuando se realiza una exéresis completa de la glándula mamaria. En cirugías parciales, en muchas ocasiones, es preferible diferir la simetría mamaria.

Para conseguir la simetría de ambas mamas hay que realizar técnicas complementarias mediante:

- Aumento en la proyección de la mama. Mamoplastias de aumento.
- Ascenso del complejo areola-pezón. Dermopexias circunareolares.
- Reducción o aumento mamario. Mamoplastias de reducción y mastopexias.

Es importante considerar dentro de la simetría contralateral también el riesgo de la mama contralateral para decidir una cirugía de reducción de riesgo, planteándose por ejemplo una mastectomía profiláctica. En caso de cáncer familiar hereditario, la mastectomía contralateral es una alternativa a recomendar que puede ser aceptada por la paciente.

La reconstrucción mamaria ha de lograr la simetría mamaria contralateral, buscando la excelencia en el resultado.

SEGUIMIENTO DE LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Las pacientes portadoras de implantes mamarios posmastectomía por carcinoma deben realizar controles anuales con:

- Mamografía de la mama contralateral.
- Ecografía axilar, en caso de no haberse realizado linfadenectomía.
- Resonancia magnética (RM) de la mama contralateral, en caso de riesgo genético significativo.
- Ecografía del área reconstruida y RM mamaria ante sospecha de rotura del implante o recidiva.

La paciente con reconstrucción de tejido autólogo debe realizar controles anuales con:

- Mamografía.
- Ecografía axilar, en caso de no haber realizado linfadenectomía.
- Resonancia magnética mamaria, si existiese riesgo genético significativo, en caso de sospecha de recidiva locorregional para el control de la segunda mama.
- Evaluación de la zona donante: ecografía/TC/RM mama, si hay sintomatología.

VALORACIÓN PSICOLÓGICA DE LAS PACIENTES CON RECONSTRUCCIÓN POSMASTECTOMÍA

Se recomiendan medidas psicológicas de la paciente en distintos momentos: prequirúrgica y a los 3, 6 y 12 meses tras la cirugía.

Los instrumentos de evaluación deben cumplir con los criterios psicométricos. Es aconsejable que estén adaptados a la población española y ser aplicados por especialistas expertos en el manejo de estas técnicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Avraham T, Clavin N, Mehrara BJ. Microsurgical breast reconstruction. *Cancer J*. 2008;14(4):241-7.
- Baker R. The management of breast cancer with immediate or delayed reconstruction. *Adv Surg*. 1992;25:51.
- Beahm EK, Walton RL. Revision in autologous breast reconstruction: principles and approach. *Clin Plast Surg*. 2007;34(1):139-62.
- Chevray PM. Timing of breast reconstruction: immediate versus delayed. *Cancer J*. 2008;14(4):223-9.
- Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(4):832-9.
- Giménez-Climent MJ, Piñero A, Merck B, Vázquez C; Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la reconstrucción postmastectomía. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria en colaboración con Sociedad Española de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Sociedad Española de Oncología Radioterápica, Sociedad Española de Diagnóstico por la Imagen en Mama y Asociación Española de Cirujanos-Sección de Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mam*. 2008;21(3):106-16.
- Javaid M, Song F, Leinster S, Dickson MG, James NK. Radiation effects on the cosmetic outcomes of immediate and delayed autologous breast reconstruction: an argument about timing. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(1):16-26.
- Oncoplastic breast surgery-a guide to good practice. On behalf of the Association of Breast Surgery at BASO, BAPRAS and the Training Interface Group in Breast Surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(Supl. 1):S1-S23.
- Petit J, Rietjens M, Garusi C. Breast reconstructive techniques in cancer patients: which ones, when to apply, which immediate and long term risks? *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2001;38(3):231-9.
- Pusic AL, Chen CM, Cano S, Klassen A, McCarthy C, Collins ED, et al. Measuring quality of life in cosmetic and reconstructive breast surgery: a systematic review of patient-reported outcomes instruments. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):823-37.

Complicaciones en cirugía mamaria

M.^a E. Pertejo Muñoz, P. Garaulet González, I. Rodríguez Prieto

Concepto

Complicaciones generales

Seroma

Hematoma

Infección de la herida

Alteraciones en la cicatrización

Cuerpos extraños

Necrosis de colgajos

Dolor crónico postoperatorio

Síndrome de la mama fantasma

Morbilidad del miembro superior

Morbilidad neurológica

Complicaciones vasculares y linfáticas

Enfermedad de Mondor

Síndrome del cordón axilar (axillary web)

Lesión de la vena axilar

Trombosis de la vena axilar

Lesión de la arteria axilar

Fístula quilosa

Linfedema

Complicaciones sistémicas

Trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar

Complicaciones específicas de las técnicas

Complicaciones de la cirugía oncoplástica

Complicaciones de la cirugía de implantes mamarios

Complicaciones de la cirugía reconstructiva

Complicaciones de la mama radiada

CONCEPTO

Se consideran complicaciones de la cirugía mamaria aquellas que se derivan de su indicación, planificación. Es prioritario informar a las pacientes sobre su posible aparición, ya que la aceptación o no del riesgo de algunas complicaciones puede modificar la indicación de una u otra técnica.

Es importante realizar una anamnesis cuidadosa para estimar la posibilidad de complicaciones y elegir de forma individualizada la estrategia quirúrgica más apropiada a cada paciente. Se consideran factores de riesgo que se deben tener en cuenta, entre otros, la edad, la comorbilidad previa, el tabaquismo, la obesidad y el tratamiento quimioterápico previo.

Tras el procedimiento quirúrgico, se debe vigilar de forma estrecha a las pacientes para prevenir las complicaciones o minimizar sus secuelas mediante el diagnóstico y tratamiento precoces, sabiendo que es más probable su aparición tras una mastectomía que tras una cirugía conservadora, tras un abordaje axilar que sin él, etc. Resulta igualmente importante iniciar precozmente las tareas profilácticas para evitar problemas de difícil manejo a largo plazo como el hombro congelado o el linfedema crónico.

Las complicaciones de la cirugía mamaria pueden clasificarse según el momento de aparición, el tipo de estructura afectada o su relación con los diferentes tipos de técnicas.

COMPLICACIONES GENERALES

Seroma

Se define como la colección de líquido seroso en el espacio subcutáneo. Es la complicación más frecuente tras la cirugía mamaria y axilar, con cifras muy variables según las distintas publicaciones (hasta más del 50 %) y se suele dar de forma precoz. En ausencia de tratamiento, puede llevar a retraso en la cicatrización de la herida, infección, dehiscencia, necrosis de colgajos y el subsecuente retraso en la recuperación tras la cirugía, así como secuelas estéticas.

La fisiopatología no se conoce bien, pero es más frecuente en pacientes obesas, cirugía con disección extensa y gran uso de electrocauterización; por tanto, resulta más frecuente en linfadenectomía axilar, mastectomía o en área donante de cirugía de colgajos autólogos para reconstrucción mamaria que en cirugía conservadora sin disección axilar.

Se han intentado múltiples procedimientos para evitar o minimizar la producción de seroma, lo que demuestra que ninguno de ellos es eficaz.

El empleo de drenajes puede ser efectivo en la prevención de seromas al obliterar de forma precoz los espacios muertos y varias publicaciones han demostrado que su uso no incrementa el riesgo de infección postoperatoria. Con el fin de reducir la estancia hospitalaria, deben usarse drenajes de aspiración suave de sistema cerrado, diseñados para el manejo domiciliario (Figura 48.1). No deben retirarse

El seroma es la complicación más frecuente tras la cirugía mamaria y axilar.

demasiado pronto y hay que tener en cuenta que el débito con frecuencia aumenta tras el alta hospitalaria, por la mayor movilidad de la paciente. Si se han retirado, pueden ser precisas punciones repetidas para aspirar el contenido.



Figura 48.1. Sistemas de drenaje utilizados en cirugía mamaria.

También es efectivo el uso de suturas en capitonaje, pero han de ser cuidadosas porque pueden comprometer el resultado estético.

Se han probado sustancias sellantes, escleroterapia, tetraciclina, pegamentos de fibrina, parches o el uso precoz de drenaje linfático manual, sin haber demostrado ser útiles.

Es recomendable el uso de prendas de presoterapia de forma precoz, aunque tampoco se ha podido demostrar su utilidad.

La realización de ejercicios vigorosos para la prevención precoz de linfedema debe posponerse hasta pasar los primeros días tras la cirugía y evidenciar la ausencia de seroma. Sin embargo, los ejercicios para las actividades básicas de rutina (flexión, rotación interna y externa del hombro) se deben prescribir desde las 48 horas tras la cirugía para evitar la limitación funcional del hombro.

La *aparición de seroma tardío* se relaciona frecuentemente con la colocación de un implante previo. Es de causa desconocida, pero se cree que se debe a microtraumatismos. Se debe evacuar de forma percutánea con control ecográfico y usar prendas para presoterapia posterior. Si a pesar de estas medidas recidiva, se debe resolver quirúrgicamente mediante drenaje a cielo abierto y capsulectomía. Se reimplantarán la misma prótesis u otra dependiendo del tiempo transcurrido desde la cirugía previa y de su estado (Figura 48.2).

Hematoma

La glándula mamaria está ampliamente vascularizada a través de dos pedículos principales (mamaria interna y externa), además de vasos intercostales, también



Figura 48.2. *Paciente portadora de implante por reconstrucción mamaria izquierda y seroma tardío.*

La frecuencia de hematomas es baja (1-3 %); es más habitual la aparición de equimosis o serohematomas, que no requieren tratamiento.

dependientes del sistema de la mamaria interna. Por ello, a pesar de que se realice una hemostasia cuidadosa, puede tener lugar sangrado en el lecho quirúrgico que, aunque se suele autolimitar por la compresión secundaria al propio hematoma, puede requerir reintervención. Suele ser una complicación muy precoz, que en ocasiones se produce en las primeras horas durante el ingreso. La frecuencia de hematomas es baja (1-3 %); es más habitual la aparición de equimosis o serohematomas, que no requieren tratamiento (Figura 48.3).



Figura 48.3. *Hematomas en mama y flanco izquierdo en postoperatorio de cirugía mamaria.*

Las indicaciones para la revisión quirúrgica no solo vienen dadas por sangrado activo que origine un hematoma a tensión doloroso y exija hemostasia, sino también para evacuar un hematoma autolimitado con el fin de evitar complicaciones como infección o fibrosis, que pueden tener graves secuelas estéticas, sobre todo si sobre dicha zona se irradia posteriormente. El hematoma axilar no tratado puede producir a largo plazo limitación funcional del miembro superior afectado por la fibrosis retráctil subsecuente.

La *aparición de hematoma de forma tardía* está en relación con la cirugía de implantes. Puede tener lugar varios años después de la intervención y se objetiva por un aumento progresivo del perímetro mamario, hasta incluso el doble. Se produce en ausencia de traumatismo conocido previo. Se debe intervenir, realizando explante protésico y capsulectomía. La cápsula periprotésica presenta macroscópica y microscópicamente signos de sangrado reciente y antiguo de vasos intracapsulares. Se considera una complicación de la cápsula periprotésica que produce un hematoma expansivo crónico, por lo que la evacuación sin realización de capsulectomía hace fracasar la técnica por la producción de nuevos episodios de sangrado.

Infección de la herida

La cirugía mamaria es un procedimiento limpio, con tasa de infección baja. Algunos estudios han publicado cifras del 2,9- 3,8 % de infección postoperatoria. La mayor parte de las veces son infecciones estafilocócicas de origen cutáneo (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), siendo también frecuente la presencia de *Pseudomona aeruginosa*. Se favorecen por la obesidad, el tabaquismo, la edad avanzada y la diabetes *mellitus*. El hábito tabáquico cuadruplica el riesgo de infección. El uso de profilaxis 1 hora antes de la intervención con un antibiótico que cubra la flora cutánea, como la cefazolina, reduce de forma significativa la probabilidad de infección. Cuando se produce infección de la herida quirúrgica, la mayor parte de las veces se resuelve mediante antibioticoterapia oral si se instaura de forma precoz ante la presencia de eritema, pero puede precisarse tratamiento intravenoso e incluso abordaje quirúrgico si se desarrolla un absceso. En infecciones severas se puede producir necrosis tisular, sobre todo en cirugía reconstructiva.

En raras ocasiones puede haber infección mamaria tardía secundaria a bacteriemia.

Las *infecciones por micobacterias atípicas* se presentan cada vez con mayor frecuencia en el mundo; en años previos representaban muy baja incidencia en pacientes inmunocompetentes. Se deben sospechar en cuadros clínicos que debutan tras varias semanas, con curso insidioso, falta de respuesta al tratamiento estándar y se relacionan con la presencia de líquido periprotésico recidivante. Se requiere un alto índice de sospecha para poder llegar al diagnóstico y hacer el tratamiento específico, que requiere doble abordaje: médico y quirúrgico. El abordaje médico consiste en antibioticoterapia específica prolongada (6 meses), asociando al menos dos fármacos para evitar resistencias. Inicialmente se instaura antibioticoterapia empírica ante la sospecha, y se prosigue más tarde con una específica según el resultado del cultivo y antibiograma de las muestras quirúrgicas de líquido y cápsula periprotésica, que incluirá estudio para bacilos ácido-alcohol resistentes y cultivos para micobacterias, además del estudio de gram de rutina y cultivos para bacterias y hongos. La exploración quirúrgica de la herida y del espacio periprotésico generalmente muestra un fluido, claro o turbio,

Algunos estudios han publicado cifras del 2,9-3,8 % de infección postoperatoria.

inodoro, y tejido de granulación en el tejido afectado. Se debe realizar desbridamiento quirúrgico así como explante protésico si se ha hecho una cirugía de implantes previa. No hay consenso sobre el momento óptimo para la nueva colocación de implantes.

Alteraciones en la cicatrización

Como en cualquier procedimiento quirúrgico puede tener lugar dehiscencia parcial o completa de la herida quirúrgica. El riesgo aumenta en pacientes fumadoras, uso excesivo de electrocauterización, bordes de herida a tensión o tratamiento quimioterápico previo (Figura 48.4).



Figura 48.4. Dehiscencia de la herida quirúrgica en incisión periareolar.

Generalmente se asocia a otras complicaciones, como seroma o infección. También se pueden producir quemaduras cutáneas por electrobisturi y cicatrices hipertróficas o queloides por la idiosincrasia de la paciente o secundarias a problemas cicatriciales precoces, como dehiscencia o infección. Para tratar un queloide, se debe reseca la cicatriz y valorar el tratamiento precoz con inyección de corticoides en ella, parches de silicona y presoterapia externa (Figura 48.5).



Figura 48.5. Cicatriz hipertrófica en mama izquierda en paciente con mamoplastia de reducción.

Cuerpos extraños

Se pueden producir granulomas a cuerpo extraño como reacción a hilos de sutura. Para prevenirlos deben evitarse las suturas excesivamente gruesas y de lenta absorción cerca de la piel. También puede haber granulomas por la rotura de un arpón colocado preoperatoriamente. Esta circunstancia es poco probable si se hace sistemáticamente estudio de imagen intraoperatorio para control de la pieza quirúrgica, que verificará su integridad. Generalmente, si se ha roto y el fragmento es pequeño, se formará un granuloma alrededor de él. No se debe olvidar que un resto de arpón profundo puede ser causa de un neumotórax si se desplaza en profundidad.

Necrosis de colgajos

Es más frecuente en cirugías con disección extensa de colgajos dérmicos, como mastectomía, cirugía oncoplástica o reconstrucción, principalmente autóloga. Puede requerir desbridamiento y uso de injertos si la necrosis es de espesor completo, retrasando el inicio de tratamientos adyuvantes y con gran impacto en el resultado cosmético. Se favorece por la radioterapia previa en la zona, obesidad, edad avanzada y tabaquismo. Para minimizar el riesgo de necrosis se debe utilizar el electrocúterio con cautela en la disección, ser cuidadoso con el grosor y uniformidad de los colgajos y evitar la tensión en el cierre de heridas (Figura 48.6).



Figura 48.6. *Isquemia y necrosis de colgajos en cirugía reconstructiva de mama.*

El dolor postoperatorio tras cirugía mamaria es frecuente, en especial tras mastectomía, e incluye parestesias, que pueden darse hasta en el 50 % de los casos.

Dolor crónico postoperatorio

El dolor postoperatorio tras una cirugía mamaria es frecuente, en especial tras mastectomía, e incluye parestesias, que pueden darse hasta en el 50 % de los casos. Es más frecuente si la cirugía se asocia a quimioterapia y/o radioterapia.

Aproximadamente, en la mitad de los casos se resuelve con el tiempo de forma espontánea. Si permanece, se debe evaluar a la paciente para conocer el tipo de dolor, y su localización, y realizar exploración neurológica para conocer áreas de insensibilidad o hiperestesia. Debe descartarse la presencia de

infección tardía latente, recurrencia tumoral u origen extramamario del dolor, como enfermedad cardiaca, pulmonar o esofágica, pinzamientos discales u otra patología de la columna dorsal, etc. Si el dolor es progresivamente más intenso, se debe sospechar enfermedad mamaria recurrente.

El bloqueo paravertebral a nivel de T4 con bupivacaína 0,5 % antes del inicio de la intervención es útil para minimizar el dolor y las náuseas y vómitos postoperatorios, así como la incidencia de dolor crónico posterior.

En los últimos años se han desarrollado bloqueos nerviosos periféricos ecoguiados para su realización en quirófano de forma previa a la incisión, que representan una alternativa más sencilla en su realización y con menor posibilidad de efectos adversos que el bloqueo del neuroeje. Uno de ellos consiste en el bloqueo ecoguiado de las ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales en la línea media axilar para cirugía no reconstructiva de mama y axila, que proporciona analgesia intraoperatoria y postoperatoria adecuada. Otro consiste en la infiltración mediante anestesia local en el plano del músculo serrato en dos niveles en la línea axilar media, con efecto analgésico durante 12-14 horas, útil para prevenir el dolor en la pared torácica tras la cirugía reconstructiva. Ambos son procedimientos seguros, efectivos y fáciles, con bajo riesgo de efectos adversos. La bibliografía al respecto avala su utilidad en el caso de mastectomías, pero no parece ser efectivo en cirugía conservadora, sobre todo si no se realiza linfadenectomía axilar.

Síndrome de la mama fantasma

Tras la mastectomía, pocas pacientes describen dolor mamario, picor, sensibilidad del pezón, sensación erótica o tensión mamaria premenstrual que puede persistir durante años. Se desconoce la causa, aunque se ha relacionado con origen psicológico. Es un síndrome que se describe clásicamente, pero que resulta excepcional en la práctica diaria.

Morbilidad del miembro superior

Se puede producir edema, dolor, disestesias, rigidez articular o lesión nerviosa. De todas ellas, las que provocan mayor limitación funcional son el linfedema y

la disminución de la movilidad de la articulación escapulohumeral, por lo que resulta muy importante la profilaxis precoz mediante ejercicios específicos y educación en hábitos de vida.

Morbilidad neurológica

Pueden producirse lesiones nerviosas durante la cirugía axilar.

Para evitarlas es importante revisar la posición de la paciente en el quirófano. El miembro ipsilateral debe estar bien posicionado y fijado, generalmente en abducción a 90°. Deben preservarse siempre el nervio torácico largo (o de Bell), el nervio toracodorsal con su pedículo y el pedículo lateral externo del músculo pectoral mayor. Las lesiones nerviosas más frecuentes son:

- *Lesiones del plexo braquial.* Las lesiones directas son raras y pueden tener lugar por contigüidad al usar el electrobisturí. Es más frecuente la lesión por elongación (neuropraxia) en relación con la posición en el quirófano. Se pueden producir parálisis y disestesias en la región deltoidea y del supraespinoso, con imposibilidad para abducir el hombro. En general es temporal, aunque persiste tras semanas o meses. Se debe realizar fisioterapia específica para favorecer la recuperación.
- *Lesión del nervio toracodorsal,* nervio motor que inerva el músculo dorsal ancho. Va adyacente al pedículo vascular. Su sección ocasiona limitación en abducción, rotación interna y extensión del húmero y produce atrofia muscular. La parálisis se traduce en la visión de escápula prominente.
- *Lesión del nervio torácico largo,* nervio motor que inerva el músculo serrato anterior. Su lesión produce hipermotilidad escapular (escápula alada) y dolor en el hombro.
- *Lesión de nervios intercostobraquiales,* nervios que dan sensibilidad a la axila, cara interna del brazo y pared torácica lateral. Se visualizan uno o dos en la disección axilar. Su lesión produce hipoestesias o disestesias. Su recuperación es gradual y no siempre se consigue al 100 %. Si se traumatizan mucho durante la disección, puede ser preferible seccionarlos, ya que puede provocar dolor neuropático residual.
- *Lesión del pedículo lateral externo del nervio pectoral.* Se debe evitar su lesión por la atrofia y el daño estético que produce. Esto es especialmente importante si se plantea cirugía reconstructiva con disección de bolsillo retromuscular en reconstrucción heteróloga o mixta.

COMPLICACIONES VASCULARES Y LINFÁTICAS

Enfermedad de Mondor

Se define como la tromboflebitis de las venas superficiales de la pared anterolateral toracoabdominal (vena torácica lateral, toracoepigástrica y epigástrica superior). Es una entidad benigna poco frecuente que se produce por estasis venoso. Puede

tener origen idiopático. Se asocia con mayor frecuencia tras cirugía de implantes mamarios (1,07 %), pero cuando no se produce después de la cirugía se puede asociar también con cáncer de mama (0,95 %), por lo que es mandatorio el estudio mamario para descartarlo. Rara vez se asocia a la presencia de siliconomas axilares ipsilaterales tras rotura protésica. Clínicamente se caracteriza porque se evidencia un cordón fibroso longitudinal en la mama o en la región submamaria. Es un proceso autolimitado, que se resuelve en 2-8 semanas. La prueba diagnóstica de elección es la ecografía. El tratamiento es solamente sintomático, mediante antiinflamatorios, que pueden ser aplicados en forma de gel (Figura 48.7).



Figura 48.7. *Enfermedad de Mondor: tromboflebitis de venas superficiales a nivel submamario.*

Síndrome del cordón axilar (*axillary web*)

Descrito en 1996, corresponde a trombosis linfática superficial por disrupción de vasos linfáticos en la disección quirúrgica. Se establece de forma precoz en el postoperatorio (en 1 o 2 semanas) y se resuelve tras 1 mes o más de forma espontánea. Produce dolor axilar en la cara interna del brazo, el codo, la muñeca y la mano, con limitación funcional del hombro. Se palpa un cordón desde la axila hasta el codo por la cara interna del brazo, que puede llegar incluso a la muñeca. Es relativamente frecuente. Se debe remitir a rehabilitación para movilización activa y pasiva del brazo y drenaje linfático manual.

Lesión de la vena axilar

Se produce por lesión directa durante la disección axilar. Requiere reparación mediante sutura vascular.

Trombosis de la vena axilar

Descrita en la bibliografía por crecimiento locorregional de un cáncer de mama, puede tener lugar también tras cirugía axilar, bien por lesión directa del vaso con sutura y estenosis posterior, y, de forma más frecuente, por traumatismo indirecto al traccionar durante la disección axilar o por los separadores. El tratamiento se realiza mediante anticoagulación con heparina de bajo peso molecular en dosis terapéuticas (1 mg/kg cada 12 horas). El riesgo de embolia pulmonar sin tratamiento es de aproximadamente el 8 %.

Lesión de la arteria axilar

La sección parcial o total de la arteria es un cuadro grave que precisa reparación inmediata. A veces no se objetiva sangrado por vasoespasmio, lo que dificulta la realización de la anastomosis. Puede requerir la colocación de pinzas de tipo Satinski y la realización de arteriografía. Si se puede, se debe realizar anastomosis directa en sentido oblicuo para evitar estenosis. Puede ser preciso el uso de injerto venoso, que se extraerá de la vena safena y, a veces, es necesaria la realización de esternotomía o resección de la clavícula para obtener buen campo quirúrgico.

En cualquier caso, la lesión de la arteria axilar durante la linfadenectomía es rara por su situación anatómica por detrás de la vena axilar y del plexo braquial.

Fístula quilosa

La fístula quilosa es una complicación frecuente en intervenciones torácicas, abdominales y del cuello, pero excepcional en cirugía mamaria. Una vez detectada en el postoperatorio por la visualización de líquido blanquecino en el drenaje, la actitud conservadora constituye la primera línea de tratamiento. Se basa en la aplicación de medidas orientadas a disminuir el flujo de quilo, permitiendo así su cierre espontáneo: drenaje conectado a vacío, reposo, vendaje compresivo (en discusión), intervención nutricional y uso de fármacos (somatostatina o sus análogos sintéticos, como el octreótido).

Linfedema

Consiste en la presencia de edema intersticial, en este caso en la extremidad superior, como consecuencia del fallo del sistema linfático por el bloqueo de ganglios y/o interrupción de las vías linfáticas. Predispone al desarrollo de celulitis.

Es una complicación frecuente (5-20 %). El drenaje linfático manual, la presoterapia gradual y las prendas elásticas compresivas específicas representan el tratamiento habitual. Existen opciones de tratamiento quirúrgico de uso limitado

El linfedema es una complicación frecuente (5-20 %). El drenaje linfático manual, la presoterapia gradual y las prendas elásticas compresivas específicas representan el tratamiento habitual.

aun en el tratamiento del linfedema establecido, y para su profilaxis. Estas técnicas se verán con más detalle en el capítulo 49 de esta Guía.

Actualmente lo más efectivo es la información y la prevención precoz.

El linfedema crónico se puede malignizar, produciendo un linfangiosarcoma (síndrome de Stewart-Treves) de muy mal pronóstico.

COMPLICACIONES SISTÉMICAS

Trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar

La enfermedad tromboembólica venosa se puede manifestar mediante trombosis venosa profunda o puede debutar como embolismo pulmonar. A veces es difícil de diagnosticar. Es causa de morbilidad y mortalidad importantes y puede manifestarse durante el ingreso o tras el alta hospitalaria, ya que es habitual que las pacientes no permanezcan hospitalizadas tras cirugía mamaria más de 24-48 horas.

La tromboprofilaxis es muy eficiente, con muy bajo riesgo de complicaciones (principalmente de hemorragia).

Se recomienda realizar profilaxis de trombosis venosa profunda en los procesos oncológicos que se realizan bajo anestesia general. En cirugía no oncológica y sin historia previa de trombosis o coagulopatía es de elección la compresión gradual mediante medias elásticas. En procesos oncológicos y/o de larga duración (mayor de 1 hora), se debe utilizar heparina subcutánea, independientemente de la edad, antes de la cirugía y desde 12 horas después, cada 24 horas, hasta la deambulación normal. Se mantendrá tras el alta hospitalaria por un periodo aproximado de 10 días o hasta 30 incluso cuando las condiciones de la paciente o del proceso así lo aconsejen.

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LAS TÉCNICAS

Complicaciones de la cirugía oncoplástica

La cirugía oncoplástica tampoco está exenta de complicaciones. Antes de la realización de una técnica oncoplástica es necesaria una correcta indicación, planificación y diseño del patrón, adecuado a la localización y tamaño tumoral, que tenga en cuenta la irrigación posterior residual. Es imprescindible una cuidadosa ejecución y una hemostasia cuidadosa. Ello requiere una formación específica previa y estar preparado para el uso de patrones alternativos. A pesar de ello, puede haber complicaciones por la retracción tras la radioterapia o por la necesidad de una reintervención.

Se puede producir necrosis grasa, retraso de cicatrización, necrosis del complejo areola-pezones y/o defectos de pigmentación o secuelas estéticas por complicaciones específicas de dichas técnicas. Es importante la prevención, excluyendo a veces a pacientes de alto riesgo por tabaquismo, diabetes *mellitus* y obesidad mórbida.

“Hacer un plan, un patrón y un segundo plan (un bote salvavidas)”. (Dr. Ralph Millard).

Complicaciones de la cirugía de implantes mamarios

El uso de implantes para aumento mamario o reconstrucción tras mastectomía está ampliamente difundido. Ya hay numerosos estudios que concluyen que las pacientes con implantes no presentan mayor riesgo de conectivopatías o de enfermedad reumatológica, ni mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Sin embargo, tras la colocación de implantes en cirugía estética o reconstructiva pueden darse complicaciones generales como hematoma o infección o específicas de este tipo de intervención.

El *hematoma* postoperatorio en presencia de implante es criterio de cirugía urgente, por la repercusión de la no evacuación en complicaciones posteriores, como infección periprotésica, fibrosis con repercusión en el resultado estético o formación de cápsula periprotésica retráctil, como se describe más adelante. La aparición de hematoma de forma tardía (años después), como ya se ha visto anteriormente, se ha asociado a la cirugía de implantes.

La *infección* periprotésica es la principal causa de morbilidad tras mastoplastia de aumento. Ya se ha comentado su etiología al hablar de infecciones y requiere casi siempre el explante para evitar la extrusión protésica, planteando de nuevo la colocación de prótesis tras meses de evolución.

La *cápsula retráctil* es una complicación específica de esta intervención y consiste en la formación de tejido fibroso alrededor del implante con miofibroblastos que producen contractura alrededor de él. La cápsula ayuda a mantener el implante en su posición, pero si la reacción fibrótica es excesiva produce dolor, dureza y deformidad del implante. Su causa no está clara y se atribuye a múltiples factores, a eventos asintomáticos en el postoperatorio, como hematoma, infección subclínica, tamaño de bolsillo inadecuado al tamaño del implante o microfugas de silicona, conocidas como “sangrado protésico”, no visibles en estudios de imagen. Generalmente se diagnostica de forma intraoperatoria, al palpar el contorno del implante pegajoso.

La *cápsula fibrosa retráctil* es la causa más frecuente de reintervención tras cirugía protésica. Es más frecuente tras cirugía reconstructiva y en la cirugía de recambio de implantes que en cirugía estética primaria. La cápsula se forma en 1 o 2 semanas tras la intervención y se puede considerar una reacción fisiológica a cuerpo extraño, que se considera patológica según el grado. Hay cuatro grados basados en la exploración física según la *clasificación de Baker*:

- Grado I: mama blanda. Implante no palpable.
- Grado II: mama más firme. El implante se palpa, pero no se ve.
- Grado III: mama dura. El implante se palpa y se ve.
- Grado IV: mama dura, deforme y dolorosa. Implante palpable y claramente visible.

La cápsula fibrosa retráctil es la causa más frecuente de reintervención tras cirugía protésica.

El tratamiento consiste en el explante, capsulectomía y colocación de nueva prótesis. La colocación de prótesis de poliuretano disminuye el riesgo de formación de nueva cápsula retráctil, más frecuente tras cirugía de recambio protésico.

La *rotura de implante* puede tener lugar a consecuencia de un traumatismo o producirse sin trauma previo. Si el implante es de suero salino se producirá deflación. La rotura puede ser intracapsular, si el contenido no sobrepasa la cápsula fibrosa periprotésica, o extracapsular, con la extravasación de silicona, produciendo granulomas. El estudio de imagen de elección ante la sospecha de rotura es la ecografía, que puede objetivar en caso de prótesis de silicona la presencia de siliconomas, imagen en tormenta de nieve o aumento de la ecogenicidad del implante. Si hay sospecha, se realizará resonancia magnética.

La formación de *granulomas de silicona o siliconomas* puede tener lugar sin aparente rotura extracapsular tras cirugía de implantes mamarios. La migración de silicona tiene lugar por vía linfática y es posible, por tanto, su migración hematológica, con hallazgos de granulomas incluso intrapulmonares o a nivel cutáneo (Figura 48.8). También puede hacer embolias por siliconomas, de extrema gravedad. Por tanto, es necesario diagnosticar y tratar esta entidad según los hallazgos. De forma preventiva, se debe realizar un seguimiento clínico anual a toda paciente portadora de implantes mamarios, que se debe completar con un estudio de imagen cuando los implantes tengan más de 5 años.

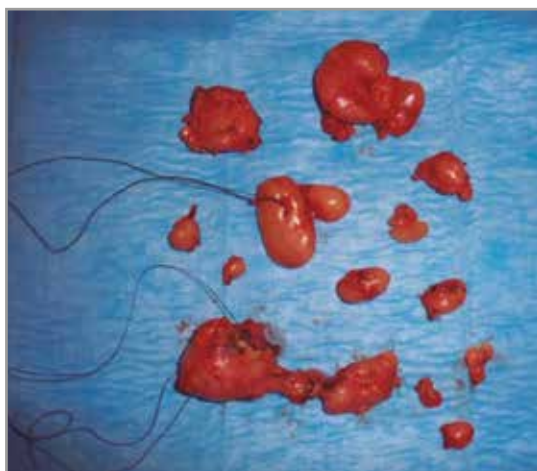


Figura 48.8. Adenopatías axilares infiltradas por silicona de paciente con rotura protésica.

La *deflación* del implante es su vaciamiento. Es más precoz en el caso de prótesis salinas, por envejecimiento protésico. Por ello es recomendable el uso de prótesis de silicona de forma definitiva, ya que no se producirá deflación a menos que haya rotura.

El *rippling o la presencia de ondulaciones* se produce sobre todo en pacientes muy delgadas con poca cobertura subcutánea o por deflación de la prótesis. Para prevenir su aparición se deben colocar los implantes en posición submuscular, deben ser de gel cohesivo y de tamaño adecuado al espacio del bolsillo disecado. Su aparición de forma tardía puede obedecer a signos de envejecimiento del implante, y puede ser indicación de recambio de este.

El *síndrome de Mondor* no es exclusivo de la cirugía de implantes, pero se asocia de forma más frecuente a este tipo de intervención mamaria.

El *neumotórax* es posible durante la disección del bolsillo retromuscular para alojar el implante al lesionar la pleura parietal. El manejo clínico y la decisión de colocar un drenaje endotorácico se hará de forma similar al neumotórax de otros orígenes.

La *erosión costal* por presión del implante es un hallazgo posible tras su colocación. Se debe indicar un tamaño adecuado para evitar esta u otras complicaciones, como la cápsula retráctil o la rotura precoz por inadecuación del tamaño de la prótesis al espacio disecado para alojarla.

La *extrusión del implante* puede tener lugar en la paciente no oncológica por un tamaño inadecuado de la prótesis al bolsillo disecado, o por problemas infecciosos o de cobertura cutánea, y exige su explante, pero es anecdótico. Es más frecuente en cirugía reconstructiva, sobre todo en relación con radioterapia.

El *linfoma anaplásico de células grandes* es una entidad rara, comúnmente asociada a cirugía de implantes, que se ha asociado a todos los tipos (suero salino o de silicona) y a todas las indicaciones (estética y reconstructiva). Algunos estudios sugieren mayor frecuencia con implantes texturados. Hay muy pocos casos publicados en el mundo; el primer caso data de 1997. Se considera una enfermedad de la cápsula periprotésica, no de la mama, ya que no se han encontrado células en el parénquima. La Food and Drug Administration (FDA) ha estimado un riesgo de padecer esta entidad de 1 caso por 1.000.000/año en pacientes con implantes. Generalmente debuta como derrame periprotésico y rara vez como tumoración adyacente al implante, tumor de la piel suprayacente u origen en ganglio regional. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con carcinoma indiferenciado, otros linfomas o inflamación crónica. El pronóstico es excelente en pacientes que debutan con derrame periprotésico tras explante y capsulectomía. En aquellos casos que presentan masa capsular, el curso puede ser más agresivo, requiriendo quimioterapia y/o radioterapia tras la intervención por el riesgo de diseminación de la enfermedad. Todos los casos diagnosticados deben ser comunicados a las autoridades sanitarias.

Debemos estar familiarizados con las complicaciones inherentes a la presencia de implantes mamarios. Asimismo, no debemos olvidar que cualquier paciente portadora de implantes puede presentar complicaciones que no siempre han de ser atribuidas a su presencia.

Complicaciones de la cirugía reconstructiva

Como en el resto de intervenciones, se puede producir seroma, hematoma, dehiscencia de herida o infección, cuyos factores de riesgo y actitud ya se han comentado.

La tendencia es a hacer más reconstrucción heteróloga que autóloga, ya que, en presencia de complicaciones, se dispone de más herramientas para ser tratada al no haber agotado la posibilidad de selección de colgajos. Las complicaciones son, sobre todo, las inherentes a las complicaciones de la cirugía protésica ya descrita.

Tras la reconstrucción autóloga son frecuentes el seroma del área donante y la necrosis grasa, que muchas veces exige el diagnóstico diferencial con recaída

local. La complicación más severa es la necrosis del colgajo. La hiperlaxitud e incluso la eventración abdominal es una complicación tardía que se ha de tener en cuenta tras la técnica TRAM (*transverse rectus abdominus myocutaneous*), por lo que su uso es cada vez menor.

La técnica que menor riesgo de complicaciones conlleva es el colgajo de músculo dorsal ancho, pero aporta poco volumen mamario, por lo que muchas veces se necesita también la colocación de un implante (técnica reconstructiva mixta).

La reconstrucción mediante técnica DIEP (*deep inferior epigastric perforator*) ofrece buenos resultados, con menor riesgo de hiperlaxitud y eventración de la pared abdominal. Debe ser realizada solo por cirujanos expertos en microcirugía para evitar complicaciones.

Complicaciones de la mama radiada

Es importante conocer el impacto negativo que la radioterapia tiene sobre la mama reconstruida, por la fibrosis que produce, lo que lleva a complicaciones específicas. Las complicaciones precoces son más frecuentes en la reconstrucción tras radioterapia, mientras que las tardías se ven más en pacientes reconstruidas y radiadas posteriormente.

Clásicamente se ha obviado la reconstrucción inmediata a pacientes radiadas o con radioterapia previsible tras la cirugía. Actualmente es un tema que crea gran controversia. En general, a fecha de hoy se admite la reconstrucción inmediata siempre que oncológicamente sea posible (se evitará en carcinoma inflamatorio o localmente avanzado). Se admite la reconstrucción heteróloga de forma previa a radioterapia y se han creado estrategias para reducir su impacto (técnicas de lipoinjerto, uso de mallas). Las complicaciones que se describen tras la radioterapia pueden darse también sin ella, pero la irradiación aumenta la frecuencia de aparición. Se debe completar la expansión de forma previa al tratamiento radioterápico.

La radioterapia tras reconstrucción con implantes aumenta el riesgo de contractura capsular, que es la complicación más frecuente, de malposición y de extrusión, que es menos frecuente, pero es la complicación más grave pues obliga siempre al explante. El desarrollo de mallas de cobertura ha tenido lugar para minimizar el riesgo, dando cobertura sobre el polo inferior mamario. Existen mallas biológicas y de forma más reciente de polipropileno titanizado, con resultados prometedores. Existen publicaciones recientes que demuestran la inocuidad de estas mallas tanto en la calidad de la TC (tomografía computarizada) de simulación previa a la radioterapia como en la dosimetría.

La radioterapia tras reconstrucción autóloga puede comprometer la viabilidad de los colgajos, produciendo necrosis grasa, fibrosis y atrofia de estos. Generalmente este tipo de reconstrucción es de elección en mama tras radioterapia para evitar la expansión de tejidos radiados. Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan completar la radioterapia de forma previa a este tipo de intervención.

BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg*. 2006;76:1088.
- Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol*. 2005;6:145.
- Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia*. 2013;68(11):1107-13.
- Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):695-705.
- Cerquella Hernández CM, Artuñedo P. Cuidados postoperatorios. Morbilidad precoz y tardía. En: Rodríguez Prieto I, Lombardía Prieto J, Carreira Gómez MC. *La mama paso a paso. Guía práctica de Patología mamaria*. Madrid: Ergón; 2002. p. 337-41.
- De Glas NA, Kiderlen M, Bastiaannet E, de Craen AJ, van de Water W, van de Velde CJ, et al. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:561-9.
- Diéguez García P, Fajardo Pérez M, López Álvarez S, Alfaro de la Torre P, Pensado Castiñeiras AP. Abordaje guiado por ultrasonidos de los nervios intercostales en la línea media axilar para cirugía no reconstructiva. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2013;60(7):365-70.
- Feldman EM, Kontoyiannis DP, Sharabi SE, Lee E, Kaufman Y, Heller L. Breast implant infections: is cefazolin enough? *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(3):779-85.
- Flores EV, De Castro G, Casal E, Sobrino C. Fístula Quilosa postlinfadenectomía axilar. *Cir Esp*. 2014;92:55-6.
- Geerts EH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al.; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(Suppl 6):381S-453S.
- Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand, S, Friis, E, Holtveg, H, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast*. 2008;17:138.
- Iwuagwu OC. Additional considerations in the application of oncoplastic approaches. *Lancet Oncol*. 2005;6:356.
- Leduc O, Sichere M, Moreau A, Rigolet J, Tinlot A, Darc S, et al. Axillary web syndrome: nature and localization. *Lymphology*. 2009;42(4):176-81.
- Macadam SA, Mehling BM, Fanning A, Dufton JA, Kowalewska-Grochowska KT, Lennox P, et al. Nontuberculous Mycobacterial Breast Implant Infections. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(1):337-44.
- Peters W. Update on anaplastic large cell lymphoma in women with breast implants *Can J Plast Surg*. 2014;22(4):267-9.
- Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía general y del aparato digestivo. 2.^a ed. Recomendaciones del Grupo de Trombosis de la Asociación Española de Cirujanos (AEC), Proyecto Avanza. Barcelona: Esmón Publicidad; 2012.
- Salemis NS, Merkouris S, Kimpouri K. Mondor's disease of the breast. A retrospective review. *Breast Dis*. 2011;33(3):103-7.
- Steiert AE, Boyce M, Sorg H. Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies. *Med Devices (Auckl)*. 2013;6:211-8.
- Stuiver MM, Ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PM. Conservative interventions for preventing clinically detectable upperlimb lymphedema in patients who are at risk of developing lymphedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Febr 13;2:CD009765. DOI 10.1002/14651858. CD009765.pub2. *Can J Plast Surg*. 2014;22(1):18-21.

- Torres Lacomba M, Mayoral del Moral O, Coperias Zazo JL, Yuste Sánchez MJ, Ferrández JC, Zapico Goñi A. Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):625-30.
- Van Bommel AJ, van de Velde CJ, Schmithz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:829.

Tratamiento del linfedema

L. Comín Novella, M. Oset García, M. González Pérez, R. Orellana García

Introducción

Fisiopatología

Grados del linfedema

Factores de riesgo

Prevención

Diagnóstico

Tratamiento

Tratamiento conservador

Tratamiento farmacológico

Tratamiento quirúrgico

INTRODUCCIÓN

El linfedema es un problema importante de salud resultado de un desequilibrio entre la tasa de filtración microvascular de los capilares y vénulas y la del sistema de drenaje linfático. Se debe a la obstrucción y/o disrupción de los linfáticos tras cirugía, radiación, trauma o infección, produciéndose un edema anormal con múltiples síntomas resultantes del acúmulo de fluido linfático. Se trata pues de un síndrome progresivo y crónico. El linfedema después del tratamiento del cáncer de mama, que constituye su causa más frecuente, se caracteriza por edema regional, típicamente en uno de los brazos, debido a un exceso de acúmulo de líquido rico en proteínas en los tejidos. Es un efecto tardío que se desarrolla desde el primer-quinto año tras la cirugía hasta el vigésimo.

El linfedema crónico se caracteriza por un aumento anormal del volumen del miembro, de forma local o generalizada, debido a una alteración en el drenaje linfático locorregional (Figura 49.1).



Figura 49.1. *Linfedema en el brazo derecho.*

El linfedema en el brazo y sus síntomas y signos asociados, como el dolor, la pesadez, el aumento de la circunferencia y la movilidad disminuida, impiden la función diaria y afectan al movimiento grosero y fino de la extremidad, repercutiendo en el trabajo, el hogar, las funciones personales y las relaciones sociales, por lo que produce una merma en la calidad de vida. Además, los pacientes con linfedema demandan más atención médica e ingresan más en los hospitales.

La prevalencia del linfedema es variable, ya que el diagnóstico está infravalorado en numerosas ocasiones. Se estima que más del 20 % de pacientes tratadas por cáncer de mama desarrollará linfedema en la extremidad superior.

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad se desencadena al acumularse líquido rico en proteínas en el tejido celular subcutáneo, lo que provoca una respuesta inflamatoria crónica con proliferación del tejido adiposo y fibrogénesis. Estos dos procesos, a su vez, son responsables de la aparición de alteraciones tróficas cutáneas, como hiperque-

ratosi y papilomatosis, apreciándose un aspecto indurado. La incompetencia linfática en la reabsorción de un líquido rico en proteínas y lípidos provoca una disfunción en la respuesta inmunitaria; este hecho se relaciona con una mayor incidencia de episodios de linfangitis recurrente. La sobreinfección contribuye a la destrucción de canales linfáticos, que empeoran de esta forma el cuadro.

GRADOS DEL LINFEDEMA

Los grados del linfedema son los siguientes:

- Grado 0 o linfedema subclínico: marca el período después de la agresión inicial, cuando se empieza a deteriorar el transporte de líquido linfático pero las manifestaciones clínicas aún no son aparentes.
- Grado I: aparición del edema con sensación de pesadez. El diagnóstico de linfedema por el aumento de volumen suele ocurrir en la fase final del estadio I y la enfermedad es generalmente reversible en este momento.
- Grado II: se caracteriza por un edema más marcado y el inicio de fibrosis y acúmulo adiposo. La extremidad se comienza a notar dura. La enfermedad se vuelve irreversible rápidamente, conforme aumenta el remodelado tisular.
- Grado III: es el estadio más avanzado, aunque en raras ocasiones se ve en pacientes supervivientes de cáncer de mama. También recibe el nombre de elefantiasis linfostática.

FACTORES DE RIESGO

Se han descrito numerosos factores de riesgo para padecer linfedema, los cuales se deben conocer para monitorizar a los pacientes que los tengan y así realizar un diagnóstico precoz. La obesidad, la terapia adyuvante y la baja actividad física se han relacionado con el riesgo de padecer linfedema, su desarrollo y severidad en múltiples trabajos.

Además, la morbilidad es mayor cuanto más agresivo ha sido el tratamiento del cáncer de mama. Así, tendrán más riesgo de linfedema las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar (LA: 22,3 %) que en las que se ha realizado biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC: 6,3 %). Del mismo modo, tienen más riesgo las pacientes a las que se les ha realizado mastectomía que las que han sido tratadas con cirugía conservadora. En una revisión sistemática de la literatura especializada hemos hallado que la incidencia del linfedema en pacientes sometidas a radioterapia en la pared torácica era de 14,5 %, en las pacientes a las que además se les irradió la zona supraclavicular la incidencia fue del 31,5 %, y, si además habían recibido irradiación en la zona axilar, la incidencia era de un 41,4 %.

PREVENCIÓN

Se han descrito algunas maniobras quirúrgicas en el momento de la cirugía encaminadas a prevenir el linfedema.

El mapeo inverso axilar trata de identificar el ganglio centinela y preservar el drenaje linfático de las extremidades superiores, minimizando el riesgo de linfedema.

El mapeo inverso axilar, introducido por Klimberg en 2008, es una técnica de mapeo de ganglios linfáticos modificada para identificar el ganglio centinela y preservar al mismo tiempo el funcionamiento linfático de las extremidades superiores, reduciendo así al mínimo el riesgo de linfedema.

También se ha descrito la realización de anastomosis linfaticovenosas entre los linfáticos del brazo y ramas colaterales de la vena axilar durante la linfadenectomía axilar para prevenir el linfedema.

Sin embargo, en la prevención del linfedema se han demostrado beneficios clínicos relevantes en el plan de atención de fisioterapia (incluida la educación y los ejercicios progresivos) y un programa de terapia física que incluye el drenaje linfático manual, el masaje de tejido cicatricial y los ejercicios progresivos.

Se han demostrado beneficios relevantes con un programa de terapia que incluye el drenaje linfático manual, el masaje de tejido cicatricial y los ejercicios progresivos.

Por tanto, múltiples alternativas de tratamiento pueden reducir eficazmente los síntomas del linfedema y su severidad, habiéndose demostrado que la evacuación temprana del fluido disminuye la fibrosis en el tejido celular subcutáneo y el típico aspecto empedrado.

DIAGNÓSTICO

Tradicionalmente el diagnóstico ha sido clínico, realizando un *examen visual y midiendo el perímetro de la extremidad superior a distintos niveles* para compararlo con el perímetro de la extremidad contralateral, medidos a esos mismos niveles. Existen varios criterios empleados para diagnosticar el linfedema, como una diferencia superior a 1,5 o 2 cm en el perímetro de ambas extremidades en uno o más de los niveles medidos. Esta es la técnica diagnóstica más empleada y la transición del estadio 0, subclínico, al I se define como el momento en el que dicha diferencia se hace evidente. Sin embargo, existen otras formas de llegar al diagnóstico de linfedema.

El *desplazamiento del agua* se emplea para medir el volumen del brazo, aunque es un método un poco engorroso y pesado. Se considera diagnóstico cuando la diferencia del volumen entre las dos extremidades es mayor del 8-10 % o 200 ml.

La *impedancia bioeléctrica o bioimpedancia* mide la oposición del flujo de una corriente eléctrica a través del cuerpo. Esta impedancia está inversamente relacionada con el volumen de material conductor en la región estudiada.

La *linfoescintografía* se emplea para realizar un diagnóstico por imagen de forma tradicional. El SPECT/TC se puede emplear para categorizar las anomalías morfológicas de los vasos linfáticos y define el reflujo dérmico mejor que la linfoescintografía.

Dado que la detección e intervención tempranas han demostrado proporcionar a los pacientes un tratamiento más adecuado y la solución más eficaz de los síntomas, la definición de una herramienta precisa y reproducible con la que medir y cuantificar el linfedema tendría un impacto significativo en millones de supervivientes de cáncer.

TRATAMIENTO

La prevención del linfedema es el arma más eficaz para combatirlo y así los avances en el tratamiento locorregional del cáncer de mama están encaminados a disminuir el riesgo de producir el linfedema, como por ejemplo realizar biopsia selectiva del ganglio centinela en lugar de linfadenectomía axilar y dejar restringido su uso tan solo a los casos en los que sea estrictamente necesaria según los protocolos de cada centro.

Los objetivos del tratamiento del linfedema secundario incluyen la reducción del edema, prevención de la progresión, alivio de los síntomas asociados, prevención de la infección y mejora de la función y calidad de vida de las pacientes.

Las opciones terapéuticas pueden ser clasificadas como conservadoras, quirúrgicas o farmacológicas.

Tratamiento conservador

Las medidas de prevención, higiene y cuidado de la piel están dirigidas a evitar el agravamiento y las complicaciones del linfedema, habiéndose demostrado la eficacia de la rehabilitación y de ejercicios para prevenir o tratar los síntomas en la extremidad superior o la disfunción de la espalda en el cáncer de mama. La terapia física en la prevención y el tratamiento del linfedema incluye el drenaje linfático manual, masaje de la cicatriz y los ejercicios progresivos. Todas ellas son especialmente útiles en estadios precoces, ya que logran una disminución del volumen del miembro afectado.

El *drenaje linfático manual* (DLM) desarrolla vías de derivación linfática (colaterales, anastomosis linfolinfáticas, anastomosis linfovenosas) y estimula la contracción de los linfangiones de los vasos linfáticos en la zona afectada por el linfedema (Figura 49.2).



Figura 49.2. Drenaje linfático manual.

Los objetivos del tratamiento del linfedema secundario incluyen la reducción del edema, prevención de la progresión, alivio de los síntomas asociados, prevención de la infección y mejora de la función y calidad de vida de las pacientes.

El drenaje linfático manual desarrolla vías de derivación linfática y estimula la contracción de los linfangiones de los vasos linfáticos en la zona afectada por el linfedema.

Los vendajes consisten en colocar vendas de baja elasticidad con las que se consigue una presión baja en reposo y una presión alta cuando se efectúa el movimiento. Colocados después del DLM, van a permitir reducir significativamente el volumen del linfedema (Figura 49.3).



Figura 49.3. Vendaje.

La presoterapia crea un gradiente de presión en sentido distal a proximal que se basa en una compresión neumática secuencial multicompartimental y logra un gradiente de presión desde la periferia al centro.

También son útiles la cinesiterapia y el tratamiento postural con elevación del miembro afectado, ejercicios activos de la extremidad y ejercicios respiratorios, cuya finalidad es favorecer el drenaje linfático al conducto torácico.

Una vez estabilizado el edema con medidas físicas, se debe colocar un *manguito de contención elástica*, cuya función es el mantenimiento del volumen de la extremidad superior que hayamos alcanzado.

La *presoterapia* crea un gradiente de presión en sentido distal a proximal que se basa en una compresión neumática secuencial multicompartimental, logrando un gradiente de presión desde la periferia al centro. De este modo ejercen de forma rítmica la descompresión del miembro desde la parte más distal (mano) hasta la raíz del miembro (axila) y consiguen una mejor reducción del volumen de la extremidad (Figura 49.4).



Figura 49.4. Presoterapia.

Tratamiento farmacológico

Aunque el uso de benzopironas y compuestos de selenio para el manejo del linfedema secundario sigue en continuo interés, revisiones sistemáticas de la bibliografía demuestran que no hay evidencia para apoyar su uso.

Tratamiento quirúrgico

Los candidatos a tratamiento quirúrgico son aquellos en los que el tratamiento conservador ha fallado y tienen la función de la extremidad superior comprometida. Incluye procedimientos para eliminar el exceso de piel y tejido celular subcutáneo o la creación de nuevas vías para el drenaje linfático, como la microcirugía y las anastomosis linfovenosas (Tabla 49.1).

TABLA 49.1 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS	
<i>Excisional</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Extirpación de piel y tejido celular subcutáneo – Liposucción
<i>Microcirugía</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Anastomosis linfaticovenosas – Anastomosis linfaticolinfáticas – Trasplante autólogo de ganglios linfáticos

La *liposucción* está indicada en el linfedema crónico, estadios avanzados y cuando el exceso de volumen es, fundamentalmente, a expensas de tejido graso, y consiste en la reducción del volumen del brazo por eliminación del exceso de tejido adiposo. Las complicaciones que puede tener son la infección y el retraso en la cicatrización de las heridas.

La *cirugía de citorreducción* consiste en eliminar piel y tejido celular subcutáneo hasta la fascia, seguido de un cierre primario. Actualmente es una técnica que no se emplea debido a la cantidad de complicaciones que presenta y los pobres resultados estéticos. La única indicación que tiene es el linfedema crónico cuando el daño de los linfáticos es irreversible y en estadios finales de linfedema. La técnica de Sistrunk, posteriormente modificada y popularizada por Homans y Miller, se basa en la preservación de colgajos cutáneos de aproximadamente 1 cm de espesor. Estos colgajos servirán de cobertura, previa resección del tejido redundante, una vez realizada la escisión del tejido subcutáneo hasta la fascia muscular. Se trata de un proceso secuencial que requiere varios tiempos quirúrgicos. Otra técnica es la de Thompson, que es una técnica mixta de resección y puenteo. Precisa la disección de un colgajo dérmico, obtenido por la desepitelización de una porción redundante de los colgajos, que se entierra para establecer una conexión entre el sistema linfático profundo y el superficial.

El beneficio de las técnicas de resección se deriva de la reducción en el diámetro de la extremidad afectada, con el consiguiente correlato en la calidad de vida. En algunos casos se observa una mejora del flujo linfático residual, que parece expli-

carse por la disminución en la producción linfática del tejido celular subcutáneo y por un posible efecto descompresivo muscular que favorecería su actividad como bomba de drenaje.

Tanto la liposucción como las técnicas resectivas requieren compresión en el postoperatorio.

La *reconstrucción linfática mediante microcirugía* debe ser realizada por cirujanos con especial entrenamiento en microcirugía.

El *bypass* linfaticovenular, más efectivo en el inicio del diagnóstico, se realiza entre vasos linfáticos funcionantes y venas del subcutáneo de la zona de linfedema, tratando de eludir la obstrucción del sistema linfático. La utilización de azul patente inyectado en los pliegues interdigitales permitirá una más fácil visualización de los colectores linfáticos durante la intervención. Mediante una incisión longitudinal a la altura de la cara interna del brazo se disecciona cuidadosamente la vena basilica en un trayecto de unos 8 cm. La disección de los colectores linfáticos satélites a la vena ha de ser meticulosa para evitar cualquier desgarro. Controlado el segmento de vena que se va a utilizar, se practica una pequeña venotomía introduciéndose a su través una aguja acanalada. El colector linfático, previamente

te fijado con un hilo monofilamento de 7-8 ceros se introduce en la parte acanalada de la aguja. La introducción del vaso linfático se ve facilitada por un fiador romo. Las dos agujas del hilo se hacen pasar de dentro a fuera de la vena anudándose en la parte externa de la misma, de manera que el vaso linfático quede fijado a la cara interna de la vena basilica. Se practican tantas anastomosis como sea posible; lo habitual es la realización de 4 a 6. Aunque esta técnica consigue mejorar la sensación de pesadez y la movilidad de los pacientes, no permite prescindir de las medidas conservadoras.

El bypass linfaticovenular se realiza entre vasos linfáticos funcionantes y venas del subcutáneo de la zona de linfedema, tratando de eludir la obstrucción del sistema linfático.

Las anastomosis linfaticolinfáticas se realizan entre linfáticos sanos y dañados de las zonas con linfedema. Una técnica basada en este principio es el empleo de injertos linfáticos de la zona del muslo medial. Esta técnica restablece la función linfática y los pacientes reportan mejoría a largo plazo, pero es un procedimiento extremadamente dificultoso, crea una cicatriz y puede comportar linfedema en la zona donante, por lo que esta técnica no está ampliamente aceptada.

Las anastomosis linfaticolinfáticas se realizan entre linfáticos sanos y dañados de las zonas con linfedema.

Otra técnica quirúrgica es el *trasplante autólogo de ganglios linfáticos*, que se basa en la obtención de un colgajo libre que

contenga ganglios linfáticos y grasa perinodal (siempre teniendo en cuenta que en la zona donante no exista repercusión funcional tras su extracción), y posteriormente reubicarlo en la zona receptora realizando anastomosis vascular a vasos adyacentes. La principal ventaja de la reconstrucción linfática es que es un procedimiento escasamente invasivo que se puede realizar en régimen de cirugía mayor ambulatoria o de corta estancia. Dado que incide en la fisiopatología de esta enfermedad con mínimas alteraciones estéticas, esta técnica puede suponer el futuro del tratamiento del linfedema. Sin embargo, es una técnica compleja que, al igual que el *bypass* linfaticovenular, debe ser realizada por cirujanos adiestrados en microcirugía.

BIBLIOGRAFÍA

- Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003140.
- Boccardo F, Casabona F, DeCian F. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:703-8.
- Brayton KM, Hirsch AT, O'Brien PJ, Cheville A, Karaca-Mandic P, Rockson SG. Lymphedema prevalence and treatment benefits in cancer: impact of a therapeutic intervention on health outcomes and costs. *PLoS One*. 2014;3;9(12):e114597.
- Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, Thiadens SR, Taylor ME. The grading of lymphedema in oncology clinical trials. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13:214-25.
- Choi YH, Seo KS. Correlation among bioimpedance analysis sonographic and circumferential measurement in assessment of breast cancer-related arm lymphedema. *Lymphology*. 2014;17:123-33.
- Cormier JN, Askew RL, Mongovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*. 2010;116:5138-49.
- De Groef A, van Kampen M, Dieltjens E, Christiaens MR, Neven P, Geraerts I, et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper limb impairments following breast cancer treatment: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;13. pii: S0003-9993(15)00010-6. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.01.006.
- Denners G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005037.
- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:500-15.
- Dixon JB, Weiler MJ. Bridging the divide between pathogenesis and detection in lymphedema. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;26.
- Doscher ME, Herman S, Garfein ES. Surgical management of inoperable lymphedema: the re-mergence of abandoned techniques. *The American College of Surgeons*. 2012; 215:278-83.
- Fu MR, Deng J, Armer JM. Putting evidence into practice cancer-related lymphedema. Evolving evidence for treatment and management from 2009-2014. *Clin J Oncol Nurs*. 2014;18 (Suppl):68-79.
- Hayes SC, Johansson K, Stout NL, Prosnitz R, Armer JM, Gabram S, et al. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer*. 2012;15;118(Suppl 8):2237-49.
- Hernández Godoy J, Casado Sánchez C, Iglesias Urraca CM, Landín Jarillo L, Casado Pérez C. Opciones quirúrgicas actuales en el tratamiento del linfedema crónico. *Angiología*. 2013;65(3):97-101.
- Ketterer C. Surgical Options for lymphedema following breast cancer treatment. *Plast Surg Nurs*. 2014;34(2):82-5.
- Klimberg VS. A new concept toward the prevention of lymphedema: axillary reverse mapping. *J Surg Oncol*. 2008;97:563-4.
- Miller TA, Wyatt LE. Staged skin and subcutaneous excision for lymphedema: a favourable report of long-term results. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:1486-98.
- Niimi K, Hirai M, Iwata H, Miyazaki K. Ultrasonographic findings and the clinical results of treatment for lymphedema. *Ann Vasc Dis*. 2014;7(4):369-75.
- Noguchi M. Axillary reverse mapping for preventing lymphedema in axillary lymph node dissection and/or sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer*. 2010;17:155-57.
- Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:55-81.
- Tiwari A, Cheng KS, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation and current treatment of lower limb lymphedema. *Arch Surg-Chicago*. 2003;138:152-61.
- Yamamoto T, Yamamoto N, Yamashita M, Furuya M, Hayashi A, Koshima I. Efferent lymphatic Wessel anastomosis. *Ann Plast Surg*. 2014;11.

ISBN-13: 978-84-17046-16-7



9 788417 046187