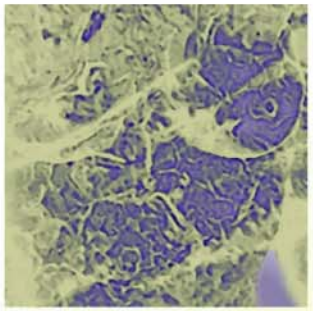
POCV
Plan Oncológico
Comunidad Valenciana

Oncoguía de cáncer de mama Comunidad Valenciana



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Responsables de la edición:
Servicio de la Oficina del Plan de Cáncer.
Dirección General de Salud Pública

Con la colaboración:
Servicio de Protocolización e Integración Asistencial.
Dirección General de Asistencia Sanitaria.

Para cualquier consulta pueden dirigirse a:
Servicio de la Oficina del Plan de Cáncer
Dirección General de Salud Pública
Conselleria de Sanitat
e-mail: pcancer_val@gva.es
Telf. 96 196 14 68
Fax: 96 196 14 91
C/ Micer Mascó, 31-33
46010 VALENCIA

Edita:
Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat
© Presente edición: Generalitat Valenciana , 2005
ISBN: 84-482-4236-X
Depósito legal: V-5058-2005
Diseño gráfico: MP Estudio Diseño Global S.L.
Impresión:Nexo S.L.

La Oncoguía Valenciana de Cáncer de Mama se ha realizado en el marco del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana y han colaborado desinteresadamente los profesionales que han participado en los siguientes Grupos de Trabajo:

COMITÉ EDITORIAL

Aranda López, Ignacio	Hospital General Universitario de Alicante
Cervera Deval, José	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Cuevas Cuerda, Dolores	Dirección General de Asistencia Sanitaria
Guillem Porta, Vicente	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Ibañez Cabanell, Josefa	Dirección General de Salud Pública
Lluch Hernández, Ana	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Martínez Agulló, Ángel	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Miranda García, Josefa	Dirección General de Salud Pública
Petschen Verdaguer, Ignacio	Hospital General La Fe
Pons Sánchez, Carmen	Dirección General de Salud Pública
Ruiz Perales, Francisco	Hospital General La Fe
Ruiz Simón, Amparo	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Salas Trejo, Dolores	Dirección General de Salud Pública
Torres Gil, Vicente	Hospital Dr. Peset
Vázquez Albaladejo, Carlos	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aranda López, Ignacio	Hospital General Universitario de Alicante
Bernet Vegué, Laia	Hospital La Ribera
Cano Muñoz, Rafael	Hospital La Ribera
Duran García, Rafael	Hospital General de Elda
García Martínez, Ana	Hospital General La Fe
Gómez Castro, Alvaro	Hospital Xàtiva
Monteagudo Castro, Carlos	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Torres Gil, Vicente	Hospital Dr. Peset

CIRUGÍA

Asins Codoñer, Enrique	Hospital General La Fe
Aznar Carretero, Ismael	Hospital General La Fe
Ballester Sapiña, Blas	Hospital La Ribera
Barrachina Tortajada, Rosa	Hospital La Ribera
Buch Villa, Elvira	Hospital Sagunto
Caballero Garate, Antonio	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Camps Roig, Josefina	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Casado Martínez, Pilar	Hospital Elx

Corell Farinos, Emilia	Hospital General La Fe
García Fons, Vicente	Hospital Dr. Peset
Gil Mena, Mª Dolores	Hospital General Universitario de Alicante
Giménez Climent, Julia	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Lorda Banaguer, Elena	Hospital General Universitario de Alicante
Martí Cuñat, Elena	Hospital Dénia
Martínez Agulló, Ángel	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Mataix Pastor, Tadeo	Hospital General La Fe
Matute Tobías, Luis Javier	Hospital La Ribera
Merck Navarro, Belen	Hospital Elx
Millet Serrano, Antonio	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Montoya Martínez, Angela	Hospital General Universitario de Alicante
Morales Monsalve, Mª Dolores	Hospital Dr. Peset
Navarro Roldan, Jorge	Hospital La Plana
Pardo Martínez, Juan	Hospital Arnau de Vilanova
Serra Díaz, Carlos	Hospital Virgen de los Lirios
Torró Richard, Jose A.	Hospital Xàtiva
Vázquez Albaladejo, Carlos	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Andreo Hernández, Luis	Hospital Virgen de los Lirios
Camps Martínez, Julia	Hospital La Ribera
Cervera Deval, José	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Chordá Grao, Dulce	Unidad de Prevención de Cáncer de Mama de Denia
Cubells Parrilla, Marisa	Hospital General Universitario de Valencia
García Franco, Margarita	Hospital General Universitario de Alicante
García Redón, Teresa	Unidad de Prevención de Cáncer de Mama de Castellón I
Martín Díez, Felix	Hospital Xàtiva
Martínez Gómez, Inmaculada	Unidad de Prevención de Cáncer de Mama de Alzira
Mateo Navarro, Antonio	Hospital General La Fe
Montes Avila, Manuel	Hospital General de Elda
Montoliu Fornas, Guillermina	Hospital General La Fe
Morales Olaya, Fco. Javier	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Olagüe de Ros, Ramón	Hospital Requena.
Ruiz Perales, Francisco	Hospital General La Fe
Sopena Monforte, Ramón	Hospital Dr. Peset
Torregrosa Pascual, Pascuala	Hospital Dénia
Vidal Ferrer, Pascual	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Vizcaíno Esteve, Isidro	Hospital Dr. Peset

ONCOLOGÍA MÉDICA

Adrover Cebrian, Encarna	Hospital General Universitario de Alicante
Camps Herrero, Carlos	Hospital General Universitario de Valencia
Carañana Ballerina, Vicente	Hospital Arnau de Vilanova
Cervera Deval, Juan A.	Hospital General la Fe. Rehabilitación
Cuevas Ribera, José Miguel	Hospital La Ribera
Galan Brotons, Antonio	Hospital Sagunto
Guillem Porta, Vicente	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Llorca Ferrandiz, Cristina	Hospital General de Elda
Lluch Hernández, Ana	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Martínez Dueñas, Eduardo	Hospital General La Fe
Munarriz Gandía, Blanca	Hospital General La Fe
Olmos Antón, Santiago	Hospital Dr. Peset
Oltra Ferrando, Amparo	Hospital Virgen de los Lirios
Rodríguez Lescure, Alvaro	Hospital Elx
Ruiz Simón, Amparo	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Sánchez Heras, Beatriz	Hospital San Juan de Alicante
Torregrosa Maicas, Mª Dolores	Hospital Xàtiva

ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Algás Algás, Rosa	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Andreu Martínez, Fco. José	Hospital San Juan de Alicante
Arribas Alpuente, Leoncio	Fundación Instituto Valenciano de Oncología IVO
Bouché Babiloni, Ana	Hospital Provincial de Castellón
Ferrer Albiach, Carlos	Hospital Provincial de Castellón
González Sanchos, Amparo	Hospital General Universitario de Valencia
Petschen Verdaguer, Ignacio	Hospital General La Fe

SALUD PÚBLICA

Alcaraz Quevedo, Nela	Centro de Salud Pública de Valencia
Pérez Sanz, Elena	Centro de Salus Pública de Alicante
Remolar Ribes, M Luisa	Centro de Salud Pública de Castellón

REVISORES EXTERNOS

Instituto Médico Valenciano

De las Heras Gonzalez, Manuel	Presidente Asesor de la Asociación Española de Radioterapia y Oncología
Dominguez Cunchillos, Fernando	Jefe Clínico del Servicio de Cirugía General y Coordinador de la unidad de Patología Mamaria. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
Martín Jimenez, Miguel	Jefe Sección del Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

ÍNDICE

Presentación 12

Prólogo 14

1. Introducción 17

2. Diagnóstico 23
2.1. Diagnóstico Clínico 24
2.1.1. Exploración clínica 24

2.2. Diagnóstico Radiológico 24
2.2.1. Mamografia 24
2.2.2. Ecografía de mama 25
2.2.3. Procedimientos intervencionistas de mama 26
2.2.4. Otros procedimientos diagnósticos 27
2.2.5. Recomendaciones de pruebas radiologicas para la estadificación 28

2.3. Diagnóstico Anatomopatólogico 29
2.3.1. Punción Aspiración Aguja Fina (PAAF) 29
2.3.2. Biopsia con aguja gruesa (BAG) 30

2.4. Algoritmo Diagnóstico 33
2.4.1. Algoritmo de actuación ante signos clínicos con mamografía/ecografía normal 33
2.4.2. Algoritmo para confirmación diagnóstica tras la mamografía/ecografía. 34
2.5. Bibliografía 36

3. Tratamiento 41
3.1. Carcinoma In Situ 42
3.1.1. Cirugía 42
3.1.2. Radioterapia 44
3.1.3. Tratamiento sistemico 45
3.1.4. Enfermedad de Paget 46

3.1.5. Algoritmo Carcinoma In Situ 47
3.1.6. Bibliografía 48

3.2. Estadio I y II 52
3.2.1. Cirugía de la Mama 52
3.2.2. Cirugía de la Axila 53
3.2.3 Radioterapia 54
3.2.4. Tratamiento sistémico adyuvante 59
3.2.4.1. Quimioterapia Adyuvante 59
3.2.4.2. Hormonoterapia Adyuvante 62
3.2.5. Quimioterapia Neoadyuvante (Estadio II) 64
3.2.6. Algoritmo Carcinoma Estadio I y II 66
3.2.7. Bibliografía 67

3.3. Estadio III 75
3.3.1. Cirugía 75
3.3.2. Tratamiento Sistémico 76
3.3.3. Radioterapia 78
3.3.4. Carcinoma Inflamatorio 79
3.3.5. Algoritmo Estadio III 80
3.3.6. Bibliografía 81

3.4. Estadio IV 83
3.4.1. Hormonoterapia 84
3.4.2. Quimioterapia 85
3.4.3. Anticuerpos Monoclonales 88
3.4.4. Bifosfonatos en Metástasis Oseas 89
3.4.5. Radioterapia Enfermedad Diseminada 91
3.4.5.1. Metástasis Óseas 91
3.4.5.2. Compresión Medular 92
3.4.5.3. Metástasis Cerebrales 93
3.4.5.4. Metastasis Meníngeas 95
3.4.5.5. Metástasis Coroideas 96
3.4.6. Algoritmo 97
3.4.7. Bibliografía 98

4. Seguimiento en Cáncer de Mama 103

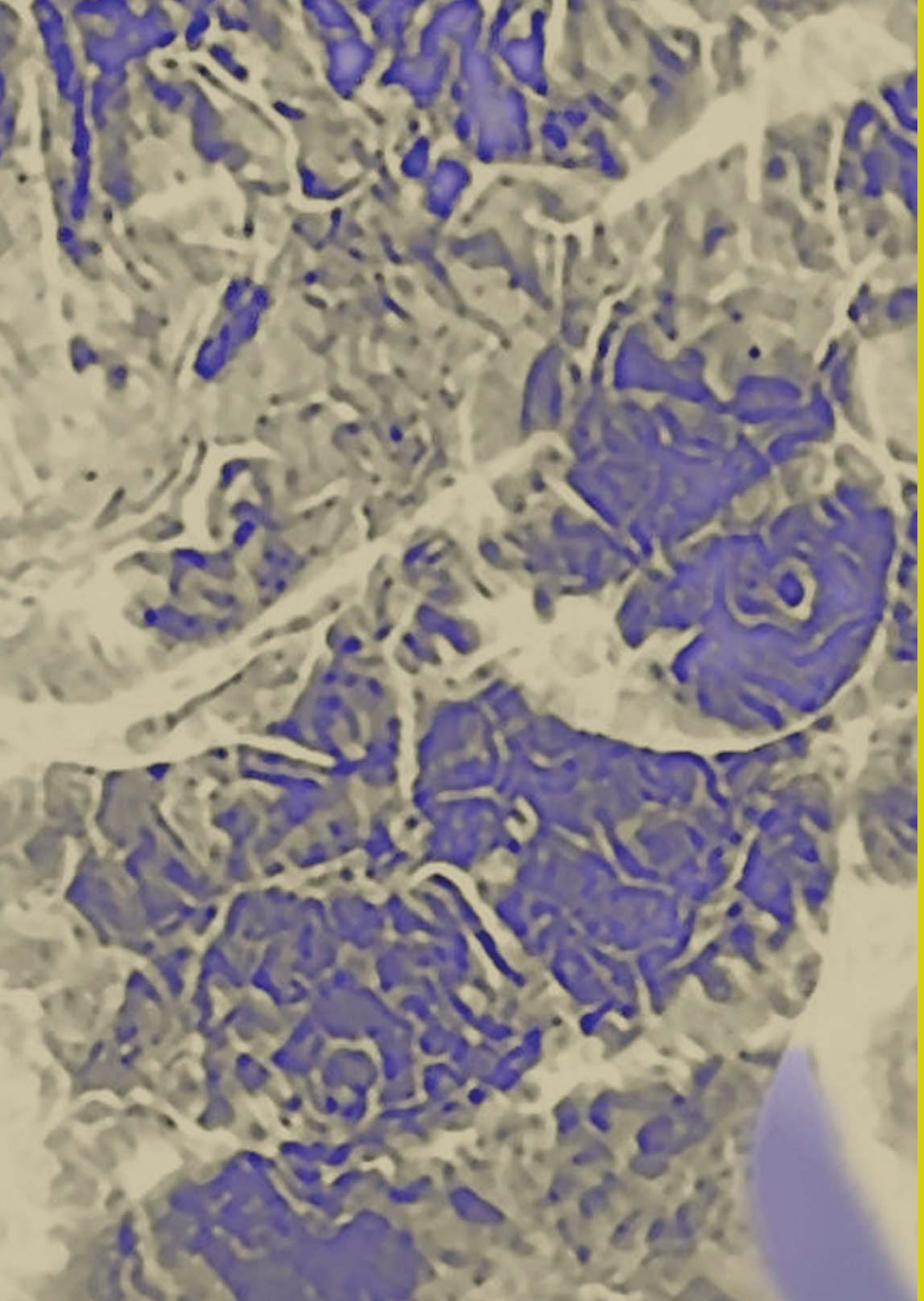
5. Recidiva Local 109

6. Ganglio Centinela 119

7. Consejo Genetico en Cáncer de Mama 125

8. Cáncer de Mama y Situaciones Especiales 133
8.1. Carcinoma bilateral 134
8.2. Carcinoma oculto 136
8.3. Cáncer de mama y embarazo 138
8.4. Cáncer de mama en el hombre 142
8.5. Bibliografía 144

ANEXOS 147
A. Clasificación TNM 148
B. Informe en Radiodiagnóstico 154
C. Informe Anatomía Patológica 158
D. Otros estudios diagnósticos (RM, PET) 171
E. Métodos de procesamiento de biopsias y piezas quirúrgicas 178
F. Estudio intraoperatorio 180
G. Marcadores pronósticos del cancer de mama 181
H. Glosario de términos 189
I. Reconstrucción mamaria 192
J. Plazos de administración de la radioterapia 201
K. Técnicas de irradiación 204
L. Criterios de valoración de la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante 206
M. Tratamiento del linfedema 211
N. Terapia hormonal en menopausia (TH) y cáncer de mama 216
Ñ. Esquemas de quimioterapia. Dosis y formas de administración 219
O. WHO. Clasificación histopatologica de tumores de mama 222
P. Fuentes empleadas en la búsqueda de evidencia 227



PRESENTACIÓN
PRÓLOGO

PRESENTACIÓN

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en nuestra Comunidad y representa además, junto con las enfermedades cardiovasculares y los accidentes, una de los principales problemas de salud en los países desarrollados.

En las últimas décadas, la incidencia del cáncer en todo el mundo se ha multiplicado, por lo que diversos organismos internacionales han elaborado recomendaciones para el desarrollo de planes y programas para su prevención y control. Además, el conocimiento y las posibilidades de intervención sobre el cáncer aumentan cada día, lo que exige una actualización de las estrategias del sistema sanitario.

Por esta razón la Conselleria de Sanidad elaboró, en septiembre del año 2002, el Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Este Plan, orienta y define la política sanitaria frente al cáncer para el periodo 2002-2006, por parte de la administración sanitaria de la Comunidad Valenciana.

Las posibilidades de curación y de mejora en la calidad de vida de los pacientes con cáncer dependen del estadio en el que se diagnostique la enfermedad y de la aplicación adecuada de todos los conocimientos disponibles, incrementando la eficiencia y la calidad técnica, utilizando para ello la evidencia científica.

Con el fin de garantizar y mejorar la atención que se presta en el sistema sanitario público valenciano, el Plan Oncológico plantea objetivos y acciones que contribuyen a la integración de los niveles asistenciales y a la atención multidisciplinar. Una de las herramientas principales para conseguir estos objetivos es la elaboración de guías clínicas, también denominadas oncoguías, y que permiten orientar la gestión de los procesos asistenciales oncológicos, abarcando desde la prevención y sospecha diagnóstica hasta el tratamiento.

El cáncer de mama es uno de los más frecuentes entre las mujeres valencianas. La Conselleria de Sanidad consciente de esta alta incidencia creó hace diez años el denominado Programa de Prevención de Cáncer de Mama, a través del cual hemos articulado toda nuestra estrategia institucional, en esta materia.

Siguiendo esta misma línea, y en el marco del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana, la oncoguía de cáncer de mama que presentamos en estas páginas es la primera de una serie de oncoguías que tenemos previsto editar con el fin de seguir mejorando la calidad y seguridad de la asistencia sanitaria que dispensamos a los enfermos de cáncer.

Vicente Rambla Momplet
Conseller de Sanitat

PRÓLOGO

El cáncer de mama precisa ser abordado por el sistema sanitario de forma integral, con actuaciones que incluyan desde la prevención a la asistencia y rehabilitación. Hoy en día, la prevención secundaria representa una estrategia clave, desarrollada en nuestro entorno a través de un programa de cribado mamográfico, que dedica grandes esfuerzos a protocolizar la intervención de los profesionales, como parte de su garantía de calidad.

La presente guía completa este enfoque al centrarse en el proceso asistencial del cáncer de mama para sistematizar el conocimiento y hacerlo más accesible. Los dos grandes bloques que constituyen su núcleo se dedican al diagnóstico y al tratamiento, con un algoritmo resumen al final de cada uno de ellos.

Las actuaciones que recoge se inician con la sospecha diagnóstica, por lo que su ámbito de aplicación fundamental es la atención especializada, en servicios clínicos de atención a pacientes de cáncer de mama (cirugía, ginecología, oncología médica y oncología radioterápica) y en servicios centrales de carácter diagnóstico (fundamentalmente radiología y anatomía patológica). La guía puede ser de utilidad también para los profesionales de atención primaria, que con frecuencia identifican la aparición de síntomas y participan en el cuidado de las pacientes a lo largo del proceso de su enfermedad.

En cuanto al apartado diagnóstico, estructurado en capítulos clínico, radiológico y anatomopatológico, abarca la confirmación diagnóstica subsiguiente al cribado o a la aparición de síntomas.

Por su parte, el tratamiento se organiza en función de los estadios. La guía dedica además un apartado al seguimiento de las pacientes y al tratamiento de las recidivas locales.

Se recogen aspectos que sólo recientemente se han incluido en la práctica clínica, como la biopsia de ganglios centinela para evitar linfadenectomías axilares innecesarias, y el consejo genético en cáncer de mama familiar, que desde este mismo año se ofrece de forma estructurada en la Comunidad Valenciana a través de unidades de consejo genético en cáncer.

Algunas condiciones especiales se abordan de forma específica, como los cánceres bilaterales, los ocultos, el embarazo y el cáncer en el varón.

Merece un agradecimiento especial la Unidad de Gestión de Guiasalud, el proyecto de difusión de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud, por sus valiosos comentarios al borrador final. Sin duda alguna, sus aportaciones metodológicas contribuirán aún más a mejorar las próximas oncoguías previstas en nuestro plan de trabajo.

Manuel Escolano Puig
Director General de Salud Pública

Alfonso Bataller Vicent
Director General de Asistencia Sanitaria

1. INTRODUCCIÓN

Esta Guía de Práctica Clínica, promovida y coordinada por la Conselleria de Sanitat, es el resultado del trabajo de un equipo de profesionales sanitarios de especialidades relacionadas con el cáncer de mama, con la participación y el respaldo del Instituto Médico Valenciano, que agrupa las sociedades científicas radicadas en nuestra Comunidad.

Con el objetivo de mejorar la atención sanitaria y disminuir la variabilidad de la práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, se han seleccionado de forma consensuada las opciones más adecuadas de acuerdo con la mejor evidencia disponible.

El método de elaboración ha respondido a las siguientes fases:

1. Preparación del proyecto de oncoguías, a iniciativa del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana de la Dirección General de Salud Pública y respaldado por la Agencia Valenciana de la Salud.
La oncoguía de mama es la primera en ser abordada, recogiendo la experiencia de elaboración del Protocolo diagnóstico y Terapéutico del Cáncer de Mama (1997-2002) por parte del Comité de Coordinación del Programa de Prevención de Cáncer de mama.
El plan de trabajo previsto incluye a continuación las oncoguías de colon, pulmón y próstata.
El análisis de la información disponible pone de manifiesto que, si bien en los últimos años se ha hecho un esfuerzo desde sociedades científicas y otras instituciones, e incluso las Guías europeas de garantía de calidad en cribado están incorporado progresivamente parámetros de actuación clínica, la práctica profesional puede beneficiarse al disponer de un documento adaptado a la situación de nuestro sistema sanitario, que ayude a trasponer los conocimientos existentes a nuestra realidad.

2. Presentación del proyecto de oncoguías a los jefes de servicio de especialidades relacionadas con el cáncer en los hospitales de la red pública de la CV.

3. Constitución del comité de redacción.
Formado por la Oficina del Plan del Cáncer, el director del Plan Oncológico de la CV, un representante de la Agencia Valenciana de la Salud y los coordinadores elegidos en cada grupo de trabajo por disciplina.
Este comité acuerda la estructura de la guía y la gradación del nivel de evidencia en el que se basan las recomendaciones.

4. Grupos de trabajo por especialidad.
Los expertos han sido seleccionados por los propios profesionales para contribuir a la recogida y análisis de la información y al consenso y redacción de recomendaciones. Aportan su experiencia en la elaboración y aplicación de protocolos.
Además del soporte a la organización de las reuniones, la Oficina del Plan del Cáncer ha proporcionado a los grupos un portal colaborativo para compartir documentos e intercambiar información.
De forma dinámica, el comité de redacción ha dado soporte a los grupos, supervisando y coordinando la redacción de los diferentes apartados de la guía.

5. Jornada de discusión del borrador, abiertas a profesionales de atención especializada, gestión sanitaria y salud pública.
Se presenta cada algoritmo por los profesionales que contribuyeron a la redacción, destacando los puntos que requieren consenso y recogiendo propuestas de modificación.
Los acuerdos adoptados serán incorporados a la versión definitiva de la guía por el comité de redacción.

6. Revisión externa.
Se presenta al Instituto Médico Valenciano para su valoración por las sociedades científicas radicadas en la CV.
Se solicita al proyecto Guiasalud- catálogo de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, que valore la guía.
Profesionales de prestigio de fuera de la Comunidad Valenciana.

La guía presenta recomendaciones graduadas a partir del nivel de la evidencia científica disponible, como resultado de la búsqueda sistemática de la evidencia que se describe en un anexo.

Tabla Niveles de evidencia científica

Nivel	Tipos de evidencia científica	Grado de recomendación
Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	A
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico aleatorizado	A
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado sin aleatorización y bien diseñado	B
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado	B
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados	B
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o de autoridades de prestigio	C

Utilizados por la Agency for Healthcare research and Quality (AHRQ) de los Estados Unidos. Diseñado por la Universidad de Aberdeen-Health Services Research Unit

El formato de la guía, para facilitar su utilización en la consulta diaria, incluye en cada apartado del proceso algoritmos de decisión que acompañan al texto explicativo.

Los apartados en que se estructura son:
-Diagnóstico, dividido a su vez en radiológico y anatomopátológico.
-Tratamiento, organizado por estadíos.
-Seguimiento en cáncer de mama.
-Recidiva local, tras mastectomía y tras cirugía conservadora y su tratamiento.
-Ganglio centinela.
-Consejo Genético en cáncer de mama. Se resumen aquí los objetivos y la organización de las unidades de consejo genético en cáncer, que atienden a la población de la CV desde 2005.
-Cáncer de mama en situaciones especiales: bilateral, oculto, embarazo, en el hombre.

Los anexos incluyen clasificaciones, modelos de informes, descripción de técnicas, esquemas de tratamiento y glosario de términos.

Las referencias bibliográficas se incluyen en cada apartado.

La guía se difunde:
-en soporte papel en los hospitales, centros de especialidades y centros de atención primaria.
-en la web de la Conselleria de Sanitat.
-desde la historia clínica informatizada se puede consultar e imprimir.

La implantación de esta guía lleva aparejada la definición de indicadores para el seguimiento de sus recomendaciones principales, lo que permitirá auditar su impacto en el proceso asistencial y en los resultados.

La actualización debe ser dinámica, por lo que el portal colaborativo estará abierto a las aportaciones de todos los elaboradores. Por correo electrónico los usuarios pueden enviar sugerencias a la Oficina del Plan del Cáncer. Se prevé la revisión completa en el plazo de cinco años.

2. DIAGNÓSTICO

2.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

2.1.1. EXPLORACION CLINICA

La exploración clínica de la mama debe constar de inspección y palpación de la mama y sus regiones ganglionares. La sensibilidad de la mamografía es del 85% al 90% en mujeres de más de 50 años, del 75% en mujeres entre los 40 - 50 años y probablemente es inferior en menores de 40 años (1).(NE IIa), en estos casos, será el resultado de la exploración el que nos haga continuar el proceso diagnóstico. Hay cánceres que no se detectan en mamografía

INSPECCIÓN

Con la paciente sentada o en bipedestación y realizando una extensión de los brazos por encima de la cabeza, se valorará asimetría mamaria, retracciones de piel y pezón, alteraciones de la piel y secreción por pezón únicamente si esta es espontánea.

PALPACIÓN

Durante la palpación en decúbito supino (2) se valorará: consistencia glandular, zonas dolorosas, presencia de tumoración, signos inflamatorios. Además se deben de explorar las regiones ganglionares axilares y supraclaviculares.

2.2. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

2.2.1. MAMOGRAFIA

La mamografía es la técnica fundamental utilizada en la exploración radiológica de la mama.
El objetivo es contribuir al diagnóstico del cáncer de mama. La mamografía puede ser suficiente para el diagnóstico o requerir el complemento de otras técnicas, como la ecografía, la resonancia magnética y la punción. En cualquier caso es el estudio inicial que permite elaborar un informe, describir una lesión, localizarla con exactitud, valorar el grado de sospecha para cáncer y recomendar la actitud para confirmación diagnóstica.

INDICACIONES

Las indicaciones de estudio mamográfico son:
-Mujeres sintomáticas, incluso embarazadas, con sospecha clínica de cáncer de mama (3,4)(NE IV/C).

-Mujeres asintomaticas de Programas de Cribado para cáncer de mama (5)(NE Ia/A).
-Las mujeres con lesiones clasificadas como probablemente benignas (3,6)(NE IIa/B).
-Mujeres con riesgo aumentado para cáncer (7,8,9).
Las mujeres con TSH deben revisarse, según la edad, en los programas de cribado poblacional con identica periodicidad que las mujeres asintomaticas de la población general (10) (NE Ia/A).

CATEGORÍAS

La clasificación en Categorías tiene por objeto determinar la actitud ante cada lesión, según el grado de sospecha.
Se acepta el Sistema BI-RADS, propuesto por la ACR (11), compatible con el Sistema de Lectura del Programa de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana (PPCMCV) (12) y con la clasificación de las Guías Europeas para Control de Calidad en Mamografía de Cribado, propuestas por EUREF (13). Según tabla adjunta

CATEGORÍAS	BI-RADS	PPCMCV
0	Se necesitan prueba adicionales de imagen	
1	Negativa	Normal
2	Hallazgos benignos	Benigna
3	Hallazgos probablemente benignos	Probablemente benigna
4	Anomalía sospechosa	Probablemente maligna
5	Altamente sugestiva de malignidad	Maligna
6	Biopsia conocida.	Malignidad comprobada

2.2.2. ECOGRAFÍA DE MAMA

La ecografía es un método diagnóstico complementario a la exploración clínica o mamográfica. En ningún momento sustituye a la mamografía en el cribado de cáncer de mama por sus limitaciones (14).

INDICACIONES (14,15)

-Determinar la naturaleza sólida ó quística del nódulo detectado en la exploración física o mamográfica.
-Clasificar las lesiones sólidas según su probabilidad de malignidad.
-Valoración de nódulos palpables en mujeres jóvenes (< 30 años) o embarazadas.
-Valoración de nódulos palpables en zonas mamográficamente no visibles.

-Valoración de algunas asimetrías.
-Valoración de abscesos, colecciones o hematomas.
-Como guía en intervencionismo de mama.
-Mamas densas sintomáticas.
-Nódulos axilares.

LIMITACIONES

-En microcalcificaciones y su caracterización.
-Mamas muy voluminosas.
-Nódulos sólidos en mamas grasas.

CATEGORÍAS

Proponemos las mismas utilizadas en la mamografía, según la clasificación BI-RADS (11).

2.2.3. PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS DE MAMA

El objetivo principal es la obtención de una muestra válida para estudio citológico, histológico, inmunohistoquímico, o para resolver un problema clínico mamario y de ese modo disminuir el número de procedimientos quirúrgicos, con una seguridad diagnóstica similar (16,17).

TIPOS DE PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS PERCUTÁNEOS

A.- Para diagnostico citológico: Punción aspiración con aguja fina (PAAF) de calibre 21 a 28G. Proporciona un diagnóstico rápido y eficiente de sospecha de malignidad (18).
B.- Para diagnóstico histológico: Biopsia con aguja gruesa de 18-16-14G (BAG) (19), biopsia asistida por vacío con agujas 8G-11G (BAV) (20), ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation) (21).
C.- Señalización de Lesiones: Colocación de marcador metálico, para procedimiento diagnóstico o terapéutico (22, 23, 24).
D.- Neumoquistografía: Para la detección de nódulos y masas en la pared o interior de una lesión quística o bien cuando los hallazgos ecográficos no reúnan todos los criterios de benignidad. La Neumoquistografía terapéutica está indicada en el tratamiento de quistes sintomáticos (25).
E.- Rebiopsia: Los casos en los cuales la biopsia inicial haya sido negativa, muestra insuficiente o no concordante con la imagen mamográfica, está indicada la realización de escisión quirúrgica o repetición de la biopsia.
F.- Adenopatías axilares: Ante cualquier lesión sospechosa asociada a adenopatías axilares se debe realizar PAAF-BAG para descartar infiltración (26) en caso de positividad no estaría indicada la técnica del ganglio centinela (27) (NE III).

TÉCNICAS A EMPLEAR POR CATEGORÍAS		CATEGORÍAS
PAAF	Diagnóstico rápido de malignidad No distingue Ca. "In situ" de infiltrante. Tiene una S= 91% y E= 97%. Podría dar información de grado nuclear, receptores y otros marcadores.	3
BAG / BAV	Mejor rentabilidad diagnóstica Determina infiltración del estroma, grado histológico, RRHH, Proliferación nuclear, Her2, Bcl2, etc.	3 4 5
ABBI	Indicada en lesiones < 15mm y accesibles técnicamente	3 4
SEÑALIZACIÓN DE LESIONES	Indicada ante sospecha de malignidad Señalización con arpón Resecar con márgenes de seguridad (radiografía de la pieza)	4 5

2.2.4. OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

GALACTOGRAFÍA

Establecida para la detección de una masa intraductal. Permite la señalización de la misma guiada con ecografía o mamografía (28).
Indicada en: secreción espontánea no lechosa, hemorrágica o con citología patológica, por uno o varios orificios, generalmente unilateral.
Contraindicada cuando existen procesos inflamatorios o hipersensibilidad a contrastes yodados.

RESONANCIA MAGNETICA DE MAMA

Es una técnica de imagen de gran sensibilidad para la detección del cáncer de mama aunque sus limitaciones en la especificidad obligan a restringir sus indicaciones y asociarla siempre a las demás modalidades de imagen: la RM de mama debe ser complemento, no sustituta de la mamografía y de la ecografía (29).
Ver Anexo RM.

PET o PET-TAC:

Actualmente no hay establecida ninguna indicación para el diagnóstico del cáncer de mama (30), aunque en determinadas situaciones podría ser recomendable su utilización. (Ver Anexo D).

2.2.5. RECOMENDACIONES DE PRUEBAS RADIOLOGICAS PARA LA ESTADIFICACIÓN

Recomendación de pruebas radiológicas para estadificación, incluyendo analíticas.

1º) Carcinoma "in situ": No se recomiendan pruebas de estadificación.

2º) Estadio I: No se recomiendan pruebas radiológicas.
Analítica completa y Ca 153.

3º) Estadios II – III: Radiografía de tórax, ecografía hepática/TAC y rastreo óseo.
Analítica completa y Ca 153.

4º) Estadio IV: Como en estadio III mas las indicadas según la clínica.

2.3. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Los procedimientos para el diagnóstico anatomo-patológico de lesiones sospechosas de cáncer de mama que se usan en la actualidad son: la punción aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja gruesa (BAG) y la biopsia escisional.

2.3.1. LA PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF)

INDICACIONES DE LA PAAF

La PAAF se considerará una prueba alternativa en los centros en los que el servicio de Anatomía Patológica disponga de personal adecuado para realizarla con una suficiente seguridad (1). Puede ser utilizada como técnica de elección o simplemente como apoyo en el diagnóstico (2,3) no solo en las lesiones mamarias, palpables y no palpables, sino también en las adenopatías axilares (4) y en las posibles recidivas o metástasis cutáneas.

CATEGORIZACIÓN Y CARACTERISTICAS QUE DEFINEN DE LA PAAF

El citopatólogo informará la muestra como:

C1 Inadecuada (No representativa / No valorable / Insatisfactoria)
Cuando una muestra presenta pocas o ninguna célula, o una extensión del material deficiente. La escasez de células (generalmente menos de cinco conglomerados de células epiteliales) es suficiente para clasificar un aspirado como inadecuado. Los defectos de la preparación o un fondo excesivamente hemático también pueden ser motivos para clasificar un aspirado como inadecuado.

C2 Benigna (Negativo para células malignas)
Indica una muestra adecuada sin evidencia de malignidad.

C3 Atipia probablemente benigna
Se apreciarán características iguales que en el extendido negativo pero además, se observarán ciertas características que no presentes en aspirados benignos como polimorfismo nuclear, pérdida de cohesión celular y cambios nucleares y citoplásmicos atribuibles a efecto hormonal

C4 Sospecha de malignidad
El dictamen del patólogo es que el material se considera sugestivo pero no diagnóstico de malignidad por muestra escasa o con mala preservación, o por presentar algunas características de malignidad sin que aparezcan células claramente malignas. Las

ctiologías con un patrón general de benignidad pero con células ocasionales que muestran signos sospechosos de malignidad, también se incluyen en esta categoría.

C5.Maligna (Positivo para células malignas)
Indica una muestra adecuada que contiene células con características de malignidad.

ACTUACIÓN SEGÚN EL RESULTADO DE LA PAAF

Para establecerse unas indicaciones de actuación deben tenerse en cuenta los hallazgos clínico-radiológicos. Como recomedaciones generales:
1. En caso de mamografía probablemente benigna (Categoría 3)
C1 será necesario repetir la exploración.
C2 Se considera que es una lesión benigna y se efectúa seguimiento habitual para la edad.
C3 y C4, si hay sospecha de malignidad, se realizará BAG o biopsia escisional diferida.
C5 Si el resultado es de positivo para células malignas se procederá a completar el estudio con BAG o con biopsia intraoperatoria.

2. En caso de mamografía probablemente maligna (Categoría 4)
C1, C2, C3 y C4, se realizara BAG o biopsia escisional diferida.
C5 Si el resultado es de positivo para células malignas se procederá a completar el estudio con BAG o biopsia intraoperatoria.

3. En caso de mamografía maligna (Categoría 5).
C1, C2,C3,C4y C5 se realizara BAG y tratamiento según subcategoría y estadio clínico.

2.3.2. BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG)

INDICACIONES

La biopsia con aguja gruesa percutánea (BAG) es un procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención transcutánea de tejido mamario con agujas de grosor variable en forma de cilindros que son procesados con la técnica histológica convencional. La obtención de varios cilindros de tejido evita la necesidad de cirugía abierta para el diagnóstico de patología benigna, y permite el diagnóstico de malignidad lo que hace posible una adecuada programación del tratamiento (5,6). Proporciona, además, material suficiente para la realización de técnicas inmunohistoquímicas para evaluar el estado de los receptores de estradiol y progesterona o la valoración de proteínas tumor-supresoras como p53 y con valor predictivo de respuesta como Her-2 mediante inmunohistoquímica o FISH (7). Más recientemente se ha introducido en la práctica clínica la biopsia con aguja asistida por vacio, habitualmente utilizada con agujas de 11 o 9 G, que permite la obtención de mayor cantidad de tejido.

PROCESAMIENTO DEL TEJIDO E IMPORTANCIA DE LA CORRELACIÓN RADIOLOGICO-PATOLOGICA

En el momento de la valoración debe contarse con la información clínica, especialmente en lo referente a la forma de presentación mamográfica y ecográfica. En caso de microcalcificaciones deberá disponerse de una radiografía de los cilindros lo que permite una adecuada correlación con las calcificaciones observadas en el estudio microscópico (8).
La totalidad del material obtenido se destinará para el diagnóstico anatomopatológico, y será fijado de forma rutinaria durante, al menos, 6 horas. Además es recomendable realizar receptores de estradiol y progesterona y estudio de sobreexpresión/amplificación de Her-2, especialmente en caso de tratamiento neoadyuvante.

CATEGORIZACIÓN Y CARACTERISTICAS QUE DEFINEN LOS DIAGNOSTICOS DE LA BAG

B1. Normal o no interpretable
Puede indicar no intrepretable por: 1) no sea interpretable por incidentes; 2) esté compuesta exclusivamente por estroma; 3) esté compuesta de tejido mamario normal que no coincida con los hallazgos clínicos y/o de imagen. En esta categoría también se incluirían las microcalcificaciones en relación con lobulillos atróficos (menores de 100 micrometros).
Se clasifica como normal cuando se halle tejido normal, tejido mamario con lobulillos y/o adiposo; describir los componentes o microcalcificaciones en lobulillos atróficos, menores de 100 micrometros

B2 Benigna.
Indica que la muestra contiene una anormalidad benigna como fibroadenoma, cambios fibroquísticos, proliferación intraductal sin atipia (hiperplasia ductal "usual", lesión de células columnares sin atipia), hiperplasia ductal sin atipia, adenosis esclerosante, ectasia ductal, absceso, necrosis grasa.

B3 Benigna pero de potencial biológico incierto.
Indica una anormalidad benigna reconocidamente asociada a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se clasifican en B3 las siguientes lesiones: proliferaciones intraductales atípicas (hiperplasia ductal atípica, lesión de células columnares atípica) Neoplasia lobulillar (carcinoma lobulillar in situ), tumor filodes (lesiones fibroepiteliales con hipercelularidad estromal), lesiones papilares, cicatriz radial/lesión esclerosante compleja, lesiones tipo mucocele.
La indicación de cirugía en este grupo estará determinada por el tipo de lesión identificada.

B4 Sospechosa de malignidad
Indica la presencia de cambios sugerentes de malignidad in situ o infiltrante, pero no se puede realizar un diagnóstico categórico debido a incidentes ténicos (compresión

o fijación/inclusión defectuosa, al aspecto ambiguo de la lesión, o a su origen dudoso. Se clasificaran como B4: células neoplásicas en material hemático, proliferación intraductal de bajo grado escasamente representada en la biopsia

B5 Maligna.
Indica la presencia de un proceso maligno inequívoco, generalmente carcinoma in situ o infiltrante. La categoria a) indica que sólo hay presencia de de carcinoma in situ, b) se observa carcinoma infiltrante, c) no se puede determinar si el carcinoma es in situ o infiltrante. Se clasifican como B5 la neoplasia lobulillar/carcinoma lobulillar in situ variante pleomórfica o con necrosis, el carcinoma ductal in situ, carcinoma infiltrante, sarcomas y otras neoplasias malignas

Calcificación
Si la BAG se ha realizado por indicación de estudio de microcalcificaciones sospechosas de malignidad, el informe debe indicar claramente si se han identificado microcalcificaciones en la biopsia y si están asociadas a una anormalidad específica. La radiografía de la muestra puede ser util para identificar las microcalcificaciones y confirmar que son las mismas que las observadas en mamografía.

ACTUACIÓN SEGÚN EL RESULTADO DE LA BAG

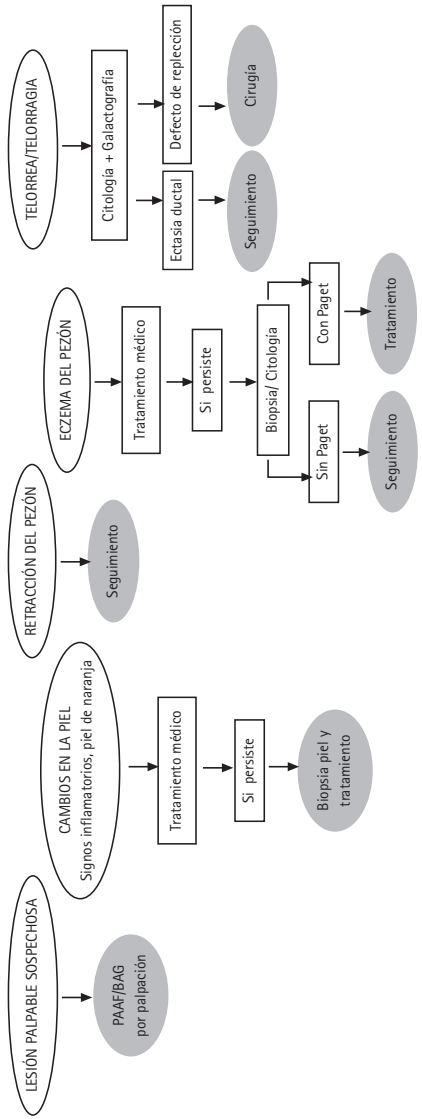
Para establecerse unas indicaciones de actuación deben tenerse en cuenta los hallazgos clínico-radiológicos. Como recomedaciones generales:
1. En caso de mamografía probablemente benigna (Categoría 3).
·B1, B2. Seguimiento habitual para la edad, salvo en caso de material no evaluable, que indicará repetición de la BAG.
·B3. Evaluar posibilidad de biopsia escisional diferida o seguimiento.
·B4. Repetir BAG o realizar biopsia asistida por vacio o biopsia escisional diferida.
·B5. Tratamiento según subcategoría y estadio clínico.

2. En caso de mamografía probablemente maligna (Categoría 4).
·B1, B2. Biopsia escisional diferida o biopsia asistida por vacio. En caso de microcalcificaciones bien representadas en la biopsia puede plantearse control precoz (<6 meses).
·B3. Biopsia escisional diferida.
·B4. Repetir BAG o biopsia escisional diferida. En caso de lesión >10 mm, si no se trata de microcalcificaciones, puede plantearse evaluación intraoperatoria.
·B5. Tratamiento según subcategoría y estadio clínico.

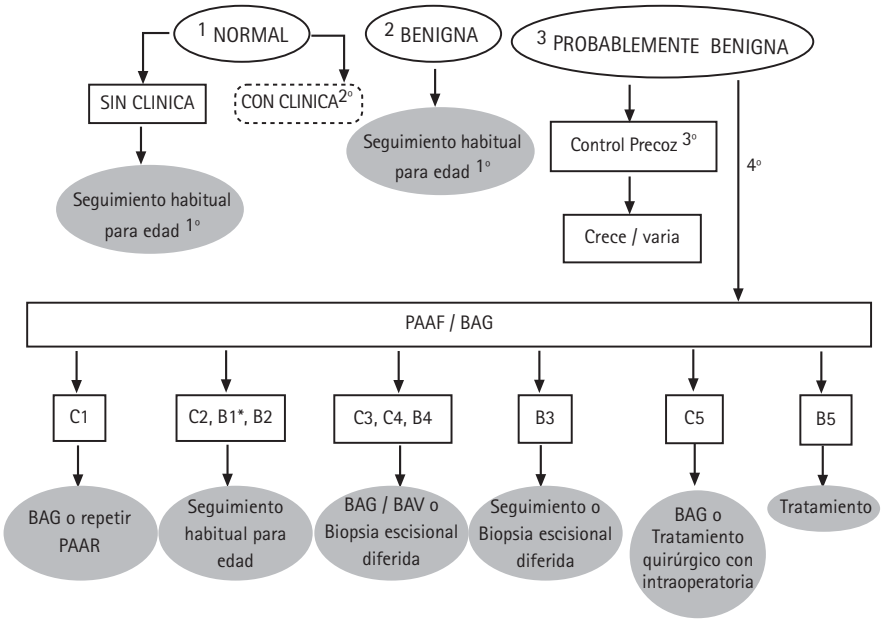
3. En caso de mamografía maligna (Categoría 5).
·B1,B2, B3, B4. Biopsia escisional diferida. En caso de lesión >10 mm, si no se trata de microcalcificaciones, puede plantearse evaluación intraoperatoria.
·B5. Tratamiento según subcategoría y estadio clínico.

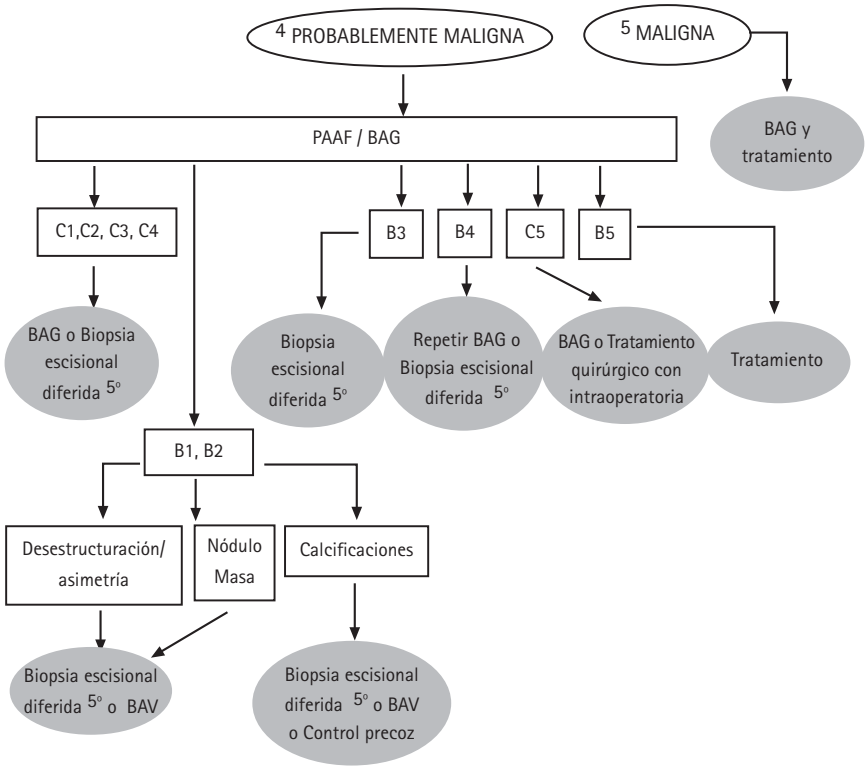
2.4 ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS

2.4.1. ALGORITMO DE ACTUACIÓN ANTE SIGNOS CLÍNICOS EN MAMOGRAFÍA / ECOGRAFÍA NORMAL



2.4.2. ALGORITMO PARA LA CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA TRAS LA MAMOGRAFÍA / ECOGRAFÍA#





1º - Seguimiento habitual para la edad: programa de prevención de cáncer de mama.
2º - Ver Algoritmo Clínico (2.4.1.)
3º - Control precoz: 6, 12 y 24 meses.
4º - Alternativa al seguimiento, se recomienda PAAF / BAG en:
- 4.1- Alto riesgo genético, / neoplasia de mama conocida
- 4.2- Mayores de 30 años con lesión de nueva aparición
- 4.3- Aquellas lesiones ue no reunen todos los criterios de probablemente benignos.
- 4.4- Cuando la paciente lo prefiera tras ser informada correctamente.
- 4.5- Previa cirugía de aumento, redución o planes de embarazo.

5º - Previa señalización de la lesión con metodos de imagen (si no se palpa la lesión).
*Si B1 no interpretable repetir BAG

#< de 30 años ecografía y en > de 30 años mamografía (añadir mamografía en < 30 años o ecografía en > 30 años según criterio del radiólogo.

BIBLIOGRAFÍA

2.5.1. RADIOLOGÍA

1. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster VL. Effect of age, breast density and family history on the sensitivity of first screening mammography. JAMA. 1996; 276: 33-38

2. Fletcher SW, O'Malley MS, Eart JL, Morgan TM, Lin S, Degnan D. How best to teach women breast self-examination. Ann Intern Med. 1990; 112:772-779.

3. American College of radiology (ACR). Pratice guideline for the performance of dianostic mammografy. ACR. 2002 and 2004.

4. Comisión Europea. Guía para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen (Protección radiológica 118). Luxemburgo: Oficina de publicaciones oficiales de las comunidades Europeas. 2000.

5. Kerlikowske, K. "Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. JAMA 1995; 273: 149-154.

6. Vizcaino I., Gadea L., Andreo L., Salas D., Ruiz-Perales F., Cuevas D. et al "Short-term Folow-up Results in 795 Nonpalpable Probably Benign Lesions Detected at Screening Mammography" Radiology 2001; 219: 475-483.

7. Smith TJ, Davidson, NE, Shapiro, DV; Grunfeld E; Muss HB, Vogel VG, et at : "American Society of Clinical Oncology 1998. Update of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. J. Clin. Oncol 1999; 17: 1080 –1082.

8. Burke W, Daly M, Garber J, :Recommendations for follow-up cancer of individuals whith an inherited predisposition to cancer . BRCA 1 and BRCA" JAMA 1997: 277 :997-1003.

9. Mc.Divitt R.W, Stevens, J.A, Lee N.C, Wingo, P.A, Rubin G.L, Gersell, D. "Histologic Tipes of Benign Breast Diseases and the Risk of Breast Cancer". Cancer 1992;69: 1408-1414.

10. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer: Breast cancer and hormona replacement therapy: Collaborative analysis of data from 51 epidemiologycal studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-1059.

11. American college of Radiology (ACR). Breast imaging reporting and data system. 4th ed. Reston (VA): ACR, 2003.

12. General Direction of Public Health Autonomons Govermment Health Authority. Mammographic atlas. Reading system of Valencia Breast cancer screening programme in Valencia Community Health care.Monograph. Series E Number 27. Valencia 2002.

13. European guidelines for quality assurance in mammographyc screening. Third Edition.N. Perry, M. Broeders, C.de Wolf, S. Törnberg J. Schouten. EUREF January 2001.

14. Mehta TS. Current uses of ultrasound in the evaluation of the breast. Radiol Clin N Am 341 (2003): 841-856.

15. Rahbar, G.,Sie, AC., Hansen GC.,Prince JS:, Melany ML., Reynolds, HE., Jakson VP., Sayre JW., Bassett, LW.: Beningn versus Malignant Solid Breast Masses: US Differentiation. Radiology 1999; 213: 889-894.

16. O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, et al. Europena guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. Ann Chir Gynaecol 1998; 87: 110-112 European Breast Cancer Working Group.

17. Klijanienko J, Coté JF, Thibault F, Zafrani B, Meunier M, Clough K, et al. Ultrasoundguided the needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions. Intitut Curie's experience with 198 histologically correlated cases. Cancer 1998; 84: 36-41.

18. Buchbinder SS, Gurell DS, Tarlow MM, Salvatore M, Suhrland MJ, Kader K. Role of USguided fine-needle aspiration with on-site cytopathologic evaluation in management of nonpalpable breast lesions. Acad Radiol 2001 Apr; 8 (4): 322-327.

19. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF. Nonpalpable breast lesions: steotactic automated large-core biopsies. Radiology. 1991; 180: 403-407

20. Fine RE, Whitworth PW, Kim JA, Harness JK, Boyd BA, Burak WE. Low-risk palpable breast masses removed using a vacuum-assisted hand-held device. The Am J of Surg 186(2003): 362-367.

21. Lifrange E, Dondelinger RF, Fridman V, Colin C. En bloc excision of nonpalpable breast lesions using the advanced breast biopsy instrumentation system: an alternative to leedle guided surgery?. Eur Radiol 2001; 11: 796- 801

22. Rosen EL, Vo TT. Metallic clip deployment during stereotactic breast biopsy: retrospective analysis. Radiology. 2001; 218 :510-516;

23. Kruger BM, Burrowes P, MacGregor JH. Accuracy of marker clip placement alter mammotome breast biopsy. Can Assoc Radiol J. 2002 Jun;53(3):137-40.

24. Alonso-Bartolome P, Ortega Garcia E, Garijo Ayensa F, de Juan Ferre A, Vega Bolivar A. Utility of the tumor bed marker in patients with breast cancer receiving induction chemotherapy. Acta Radiol. 2002; 43 :29-33.

25. Thurfjell E. Pneumocystography in nonpalpable breast cysts: effect on remission rate. Ups J Med Sci. 2001;106(2):111-115.

26. Brancato B, Zappa M, Bricolo D, Catarzi S, Risso G, Bonardi R, et al Role of ultrasound-guided fine needle cytology of axillary lymph nodes in breast carcinoma staging. Radiol Med (Torino). 2004 Oct;108(4):345-55.

27. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifiro G, et al The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. Breast Cancer Res Treat. 2005 ;89:159-63.

28. Slawson SH and Johnson, BA. Ductography: How To and What If?. Radiographics. 2001;21:133-150.

29. Mama. Autores: Sentís M, y Camps J, RM de cuerpo. Mama. BArcelona: Edikamed. En prensa 2005.

30. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, Revisión sistemática y Meta -análisis. AETS-Instituto de Salud Carlos III, Madrid 2004.

2.5.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA

1. Wang HH, Ducatman BS: Fine needle aspiration of the breast. A probabilistic approach to diagnosis of carcinoma. Acta Cytol 1998, 42:285-289
2. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Liberis VA, Skaphida PG, Tsikouras PN, Galazios GC: Cytologic diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer. Acta Cytol 2000, 44:18-22
3. Collaco LM, de Lima RS, Werner B, Torres LF: Value of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions. Acta Cytol 1999, 43:587-592
4. Sloane J: Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening. Non-operative diagnosis. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third edition. Edited by N Perry MB, C de Wolf, S Törnberg, J Schouten, European Comission, 2001, pp 159-172
5. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ: Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? Am J Surg Pathol 2002, 26:1095-1110
6. Hoda SA, Rosen PP: Practical considerations in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. Am J Clin Pathol 2002, 118:101-108
7. Kaneko S, Gerasimova T, Butler WM, Cupples TE, Guerry PL, Greene GR, Young SR: The use of FISH on breast core needle samples for the presurgical assessment of HER-2 oncogene status. Exp Mol Pathol 2002, 73:61-66
8. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD: Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. J Clin Pathol 2004, 57:897-902

3. TRATAMIENTO

3.1. CARCINOMA IN SITU

3.1.1. CIRUGÍA

CARCINOMA LOBULILLAR "IN SITU" (CLIS)

No se considera una lesión propiamente neoplásica. Se define mejor como un factor de riesgo de padecer carcinoma de mama en el futuro, sobre todo carcinoma ductal infiltrante o intraductal y este riesgo afecta a ambas mamas y se prolonga por un periodo superior a dos décadas.

Recomendación:

1. Seguimiento clínico La mayoría de las mujeres no necesitan tratamiento adicional tras la biopsia. No existe evidencia de la necesidad de re-excisión quirúrgica para obtener márgenes libres (3). La paciente debe estar informada del riesgo de aparición de una neoplasia en el futuro. Se le propondrá anamnesis y exploración física cada 6 meses/año y mamografía anual. (NE III/B)

Otras posibilidades:

1.- Mastectomía uni o bilateral con o sin reconstrucción inmediata. Al considerar el CLIS como marcador de riesgo, se puede plantear un abordaje profiláctico de la neoplasia. Preferiblemente, se realizará una mastectomía, conservando la cubierta cutánea y el surco submamario para lograr un mejor resultado cosmético en la reconstrucción inmediata. Esta se puede obtener mediante la utilización de colgajos musculo-cutáneos (TRAM, Dorsal ancho) o el empleo de implantes protésicos.Otra alternativa puede ser la mastectomía subcutánea o adenomastectomía.
2.- No procede biopsia selectiva del ganglio centinela, ni linfadenectomía axilar.
3.- No hay indicación de radioterapia postoperatoria.

CARCINOMA DUCTAL "IN SITU" (CDIS)

El carcinoma ductal "in situ" de la mama es la proliferación celular de aspecto maligno dentro de la unidad ducto-lobulillar, que rompiendo la estructura arquitectural de la misma, no ha atravesado la membrana basal.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es obtener un control local óptimo de la enfermedad para prevenir las recidivas. La mitad de las recaidas locales ipsilaterales adoptan un patrón infiltrante y la otra mitad es carcinoma "in situ" (9).

Dado que la presentación más habitual del carcinoma intraductal es la agrupación de microcalcificaciones, hay que considerar la localización preoperatoria de la lesión, mediante un arpón o similar, como parte del procedimiento terapéutico (10).

La posibilidad de conservar la mama depende del tamaño tumoral y de su relación con el volumen mamario. El tratamiento quirúrgico trata de resecar totalmente la lesión, con margenes sanos . Esto es en general posible en tumores de hasta 30 mm. La radioterapia complementaria es imprescindible para obtener el mejor control local y evitar recidivas locales (18) (NE Ib). Las tumorectomías amplias son difíciles cuando el diámetro del carcinoma "in situ" supera los 4 cm., ya que hay que añadir un cm. de tejido sano alrededor de la lesión (11) para conseguir una resección oncológica y después de la exéresis el resultado cosmético ha de ser bueno.

No existen estudios prospectivos que comparen cirugía conservadora versus mastectomía como tratamiento para el carcinoma intraductal, aunque muchas series muestran tasas de supervivencia equivalentes (12).

Las nuevas técnicas oncoplásticas permiten mastectomías parciales y la reconstrucción de la mama empleando procedimientos plásticos. Al igual que las resecciones amplias, segmentectomías o tumorectomías, estas técnicas precisan de radioterapia postoperatoria.

La multicentricidad implica la presencia de células tumorales en diversos focos de dos o más cuadrantes, lo que, en principio, contraindica la cirugía conservadora. A estas pacientes se les puede ofrecer una mastectomía simple, o una mastectomía ahorradora de piel, asociada a reconstrucción inmediata. Así, se puede emplear la cubierta cutánea de la mama y el surco submamario con el fin de obtener un mejor resultado estético (16). Este abordaje terapéutico es el adecuado para aquellos casos en que la resección amplia o, incluso, la resección del lecho quirúrgico no consigue márgenes de resección negativos (Concepto histológico: ausencia de tumor en la superficie quirúrgica pintada con tinta) (9).

La correcta orientación de la pieza histológica con ayuda de puntos de sutura o clips metálicos permite la identificación individualizada de las superficies en contacto con los márgenes de la lesión y posibilita la ampliación de la exéresis solamente de las áreas afectas. Los estudios clínicos muestran la asociación existente entre márgenes afectos o próximos y un aumento en la incidencia de recidiva local (17) (NE III).

Hay evidencia (NE III) de que el aumento en la cantidad de tejido resecado durante la re-escisión se correlaciona con un riesgo más bajo de recidiva (17, 19). Un margen de 1 cm. o mayor se considera adecuado por la mayoría de los autores. Un estudio anatomopatológico detallado de los márgenes demostró la asociación de margen mayor o igual a 10 mm. con una recidiva ipsilateral baja entre el 3 y el 4% a los 8 años tras cirugía conservadora ± radioterapia (NE III) (17).

No hay indicación para la linfadenectomía axilar.

El empleo de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el pronóstico del carcinoma intraductal está en discusión. Solo excepcionalmente podría estar indicada en CIS con gran tamaño, comedonecrosis o con alto grado nuclear por ser mas proclives a asociar focos de microinvasión que sí podrían diseminar a los ganglios regionales.

3.1.2. RADIOTERAPIA (RT)

Los carcinomas no invasivos de mama incluyen la enfermedad de Paget del pezón, de la que se hablará en el apartado 3.1.4, y dos entidades histopatológicas que son diferentes tanto en su presentación clínica como en su comportamiento biológico: El carcinoma lobulillar in situ (CLIS), que se ha analizado previamente y que no precisa de RT, y el carcinoma ductal in situ (CDIS).

CARCINOMA DUCTAL "IN SITU"

Cuando la técnica empleada en el CDIS es el tratamiento conservador, la gran mayoria de las veces se asocia RT. Existen dos estudios "randomizados" que comparan la escisión local frente a escisión local más RT. En el NSABP B-17 el porcentaje de recidiva local a los 12 años fue del 15.7% para el grupo que llevó RT frente al 31,7% para el que no la llevó ($p < 0.000005$). En el ensayo de la EORTC 10853 el porcentaje de recidiva local a los 4 años fue del 9% para el grupo sometido a RT, comparado con el 16% para el grupo que no fue tratado con radiaciones ionizantes ($p = 0,005$) [1-4 NE Ib/A]. No obstante, en ninguno de los dos estudios se evidencia una ventaja en términos de supervivencia, ni se logran identificar subgrupos en los que la RT pueda ser omitida.

Estudios como los de la Universidad y Escuela de Medicina del Sur de California han mostrado escaso riesgo de recaída cuando concurren determinados patrones de arquitectura celular, los tumores tienen reducido tamaño y los márgenes quirúrgicos libres son amplios (5, 6), lo que motivó que un grupo de expertos en Van Nuys (California) elaborase un índice pronóstico basado en las referidas características (5). Estos estudios retrospectivos sugieren pues que la RT puede no ser necesaria tras una escisión local con márgenes amplios (=> 10 mm), con grado histológico y/o nuclear bajo o subtipo de no comedocarcinoma (7) (NE III/B).

En otro estudio retrospectivo multiinstitucional internacional (8), en el que se analiza la tasa de recidivas en carcinomas ductales "in situ" detectados mamográficamente y tratados con cirugía conservadora y RT, se pone de manifiesto de nuevo la importancia pronóstica del margen de resección (24% frente a 9% a los 10 años según margen positivo o negativo [p=0,03]), detectándose también otro factor pronóstico independiente de aún mayor peso, la edad, ya citado en el ensayo de la EORTC (4), puesto que los fracasos locales fueron del 31% para pacientes <39 años, 13% para pacientes entre 40 y 49 años, 8% para edades entre 50 y 59 años y 6% para mayores de 60 años (p=0,0001) (NE III). Dicha circunstancia ha propiciado que se haya propuesto modificar el índice de Van Nuys incluyendo en él la edad (9).

Con la finalidad de identificar con suficiente grado de evidencia si en algún subgrupo de pacientes puede prescindirse de la RT, se esta realizando un ensayo prospectivo del RTOG (10) para el carcinoma ductal "in situ" de bajo riesgo, estratificando a las paciente según la amplitud del margen libre de tumor de la pieza quirúrgica, la edad y las dimensiones de la lesión mamográfica, decidiendo aleatoriamente la irradiación postcirugía (+/- 50 Gy en toda la glándula). Entre tanto parece razonable poder prescindir de la RT postoperatoria en los casos de VNPI (índice de Van Nuys modificado) de 4-6.

Volumen a irradiar. Dosis y fraccionamiento

En caso de tratamiento conservador quirúrgico de la mama, el volumen a tratar es la glándula mamaria en su totalidad. La dosis aceptada como estándar es de 50 Gy, a un fraccionamiento de 180-200 cGy/sesión. Sólo en caso de márgenes afectados y si se rechaza la reescisión tendría sentido la sobreimpresión focalizada de dosis (10-16 Gy) (11, 12). En un futuro podrá valorarse la irradiación parcial de la mama, cuando se tengan resultados de los estudios iniciados al respecto.

3.1.3. TRATAMIENTO SISTEMICO

La recomendación actual es tratar con tamoxifeno a las pacientes intervenidas por CDIS. Esta recomendación se basa en el estudio del NSABP-B24 (1) en el que se demostro que el Tamoxifeno reducia la posibilidad de recaida en la mama ipsilateral tanto infiltrante como no infiltrante, y además reducia la probabilidad de cancer de mamas

contralateral (NE Ib) El análisis retrospectivo de los datos de este estudio demostro solo el beneficio para pacientes con receptores hormonales positivos. (NE IIa) La duración aconsejada del tratamiento es de 5 años. Dado que el beneficio absoluto de administrar Tamoxifeno es pequeño, la no evidencia de mejoría en la supervivencia y que la medicación no está exenta de efectos secundarios, la decisión de tratamiento debe de hacerse con la paciente tras haberla informado de los riesgos y beneficios (2).

No hay datos todavía acerca del uso de Inhibidores de la Aromatasa en este contexto y por tanto no puede ser recomendada su utilización de forma rutinaria. Esta población de pacientes debería ser objeto de estudio dentro de ensayos clínicos.

La Quimioterapia no tiene ninguna indicación en el tratamiento del CDIS.

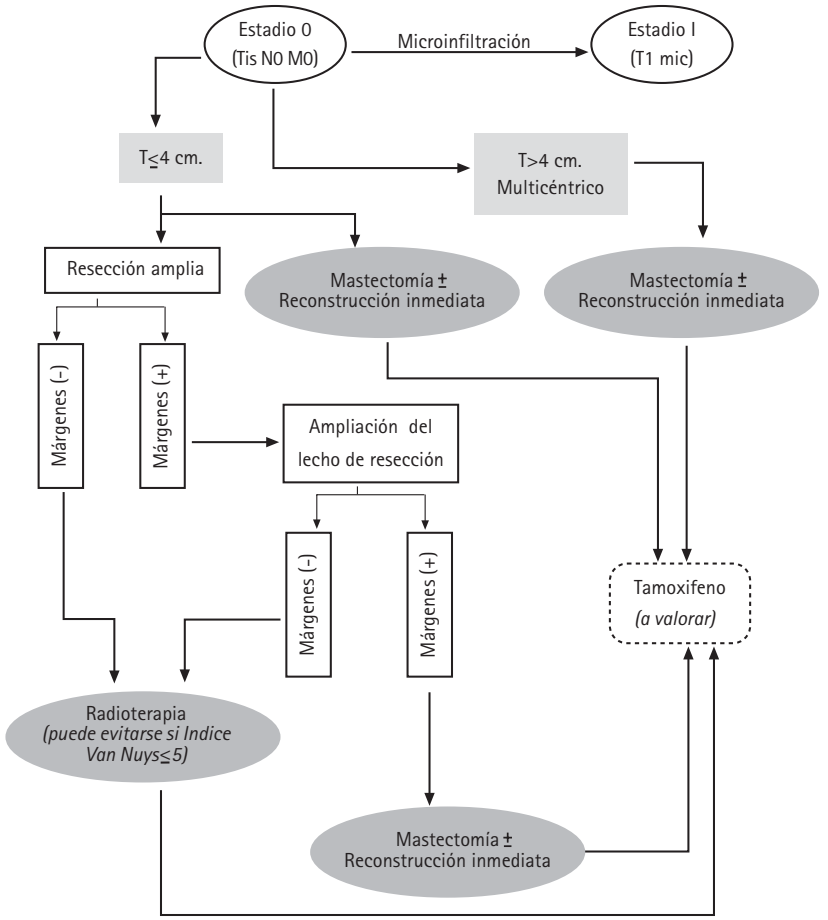
Estas recomendaciones son válidas igualmente para pacientes con carcinoma lobulillar in situ puesto que este tipo de tumor debe considerarse como un factor de riesgo para desarrollar un cáncer de mama.

3.1.4. ENFERMEDAD DE PAGET

Esta entidad se caracteriza histológicamente por la presencia de las denominadas células de Paget en la epidermis del complejo areola-pezón, pudiendo, o no, palparse nodulación en el pezón. En caso afirmativo suele tratarse,la mayor parte de las veces, de un cáncer invasivo (13).

La mastectomía ha sido considerada como el tratamiento de elección; sin embargo más recientemente se está estudiando la posibilidad de realizar un tratamiento conservador, escisión local exclusiva, RT exclusiva o combinación de ambas (14,15). Bijker y colaboradores han publicado en un estudio multicéntrico auspiciado por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) -Study 10873-, en el que en 61 pacientes diagnosticadas de enfermedad de Paget sin padecer un cáncer infiltrante son sometidas a un tratamiento conservador consistente en una escisión local o del complejo areola pezón, hasta conseguir márgenes negativos, y RT del volumen mamario restante. Con una mediana de seguimiento de 6,4 años se detecta un porcentaje de recidiva local a los 5 años del 5,2%.

3.1.5. ALGORITMO CARCINOMA DUCTAL "IN SITU"



ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS (VNPI) MODIFICADO

	1	2	3
Tamaño Tumoral	≤15mm.	16-40mm.	≥40mm.
Estado de los márgenes quirúrgicos	> 10mm.	1-10mm.	< 1mm.
Clasificación patológica	Bajo grado sin necrosis	Bajo grado con necrosis	Alto grado
Edad	≥60 años	40-59 años	< 40 años.

3.1.6. BIBLIOGRAFIA

CIRUGÍA

1. Fisher E.R., Constantino J., Fisher B. Palekar A.S., Paik S.M., Suarez C.M., Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adyuvant Breast Protocol (NSABP) Protocol B-17: 5 year observation concerning lobular carcinoma in situ. Cancer 1996; 78:1403-1416

2. Cohen M. Cancer upgrades at excisional biopsy after diagnosis of atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle biopsy: Some reasons why. Radiology 2004; 231: 617-21.

3. National Cancer Institute. Breast cancer treatment. URL disponible en: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional.

4. Leonard G.D., Swain S.M. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. Natl Cancer Inst. 2004; 96: 906-20.

5. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. Cancer 1997; 80:1798-1802.

6. Silverstein M.J.. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. The American Journal of Surgery 2003.186: 337-343.

7. Yao-Shi Fu. CDIS-Ductal Carcinoma in situ. URL disponible en: http://www.breastdiseases.com/dcispath.htlm.

8. Singletary E., Allred C., Ashley P., et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. JCO 2002. 20 : 3628-3636

9. Burnstein H.J., Polyak K., Wong J.S., Lester S.C., Kaelin C.M. Ductal carcinoma in situ of the breast . N Engl J Med 2004; 350 : 1430-41.

10 Standards for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). CA Cancer J Clin 2002;52:256-76. URL disponible en: http://www.guideline.gov/summary/

11. Song J., Gadd M., Gelman R. et al. Wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. Proceedings of the 2003 San Antonio Breast Cancer Symposium. December 2003. Abstract 15. URL disponible en; http://patient.cancerconsultants.com/

12. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Cancer 1999;85:616-28.

13. Julien J.P., Bijker N., Fentiman I.S. et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. Lancet 2000; 355: 528-33.

14. Houghton J., George W.D., Cuzick J., Duggan C., Fentiman I.S. Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 95-102.

15. Ivo A. Olivotto, Mark Levine. Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) (2001 update) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. U.R.L. disponible en: http://www.cmaj.ca/cgi/data/165/7/912/DC1/3

16. Carreño Hernández M.E., Adell Mesas X., Fullana Sastre F., González Mestre V. y Gabilondo Zubizarreta F.J. Reconstrucción mamaria inmediata y diferida. Manual de Cirugía Plástica. Sociedad Española de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora. URL disponible en: http://www.secpre.org/documentos%20manual%2049b.html

17.Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999;340:1455-61.

18. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. Cancer 1995;75:1310-9.

19. Lagios MD. Ductal carcinoma in situ. Pathology and treatment. Surg Clin NorthAm 1990;70:853-71.

20. Schwartz GF, Giuliano A, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2002;94: 2542–51.

21. Breast cancer guidelines. M.D. Anderson Cancer Center. URL disponible en: http://utm-ext01a.mdacc.tmc.edu/mda/cm/CWTGuide.nsf/LuHTML/Sidebar1?OpenDocument

BIBLIOGRAFÍA ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

1. Fisher B, Costantino JP, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med 1993; 328: 1581-1586.
2. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. Findings from the National Surgical Adyuvant Breast and Bowel B-17. J Clin Oncol 1998; 16: 441-452.
3. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000; 355: 528-533.
4. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast conserving therapy for ductal carcinoma in situ: Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. J Clin Oncol 2001; 19: 2263-2271.
5. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH et al. A prognostic index for ductal carcinoma of the breast in situ. Cancer, 1996; 77: 2267-74.
6. Siverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999; 340: 1455-1461.
7. Mokbel K. Towards optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 191-197.
8. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: Long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2001; 50: 991-1002.
9. Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U. Stellenwert der Strahlentherapie beim duktalen Carcinoma in situ (DCIS) der Mamma. Strahlenther Onkol 2004; 180: 665-670.
10. McCormick B, Strom E, Craighead PS, et al. Breast Cancer Working Group. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2001; 51: 56-57.
11. Kestin LL, Goldstein NS, Lacerna MD et al. Factors associated with local recurrence of mammographicallydetected ductal carcinoma in situ in patients given breast-conserving therapy. Cancer 2000; 88: 596-607
12. Rodriguez N, Sanz X, Algara M et al. Conservative treatment of non-invasive breast cancer. Tumori 2004; 90: 17-21.
13. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget`s disease of the breast. Cancer 1981; 48: 825-829.
14. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, et al. Paget`s disease of the breast. Cancer Treatment Reviews. 2001; 27: 9 -18.
15. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The consevative managament of Paget`s disease of the breast with radiotherapy. Cancer 1997; 80: 1065-1072.

BIBLIOGRAFÍA ONCOLOGÍA MÉDICA

1. Fisher B, Land S, Mamounas E et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol 2001;28:400-18.
2. Burstein H, Polyak K, Wong J et al. Ductal carcinoma in situ of the breast.N Engl J Med 2004;350:1430-41.

3.2. ESTADIO I Y II

3.2.1. CIRUGÍA DE LA MAMA

TUMORES MENORES DE 3 CENTÍMETROS

En los tumores que se incluyen en este grupo, tumores menores de 3 centímetros, se aconseja realizar cirugía conservadora (CC) asociada a radioterapia local (1-5) (NE Ia/A). Está demostrado que la CC más Rt en los estadios iniciales del cancer de mama, tiene la misma tasa de metástasis y supervivencia que la mastectomía para el mismo estadio, aunque con una mayor tasa de recidivas locales.

Está indicada la mastectomía, en tumores menores de 3 centímetros, según el National Institutes of Health Consensus, en función del estudio de los factores que incrementan el riesgo de recidiva local:
-Microcalcificaciones difusas visibles en la mamografía.
-Tumor primario muticéntrico.
-No obtener márgenes libres de tumor.

Existen algunas contraindicaciones relativas para la realización de la cirugía conservadora (CC), entre ellas están:
-Que la paciente no quiera CC.
-Que existan contraindicaciones para la radioterapia.
-Que aunque por el tamaño del tumor exista indicación de CC, si existe una mala proporción entre el volumen del tumor y el de la mama, no se pueda lograr un buen resultado estético. Sin embargo la localización central no contraindica la CC aunque suele ser necesario la extirpación del complejo areola pezón.

La existencia de márgenes microscópicamente afectos aumenta el número de recidivas locales, pero no modifica la supervivencia. (NE III) (6,7). No existe consenso en lo extenso que debe ser el margen de resección. Sin embargo el estudio de Milan (4) y el estudio de EORTC (3) confirman que la existencia de margen microscópicamente afecto implica aumento del riesgo de recidiva (NE Ib).

No existe consenso en la definiciónde la distancia tumor–margen de resección para considerarlo libre, habitualmente se toman 2mm como margen libre de tumor microscópico, sin embargo, un margen inferior a 2mm no modifica la supervivencia (7) No hay evidencia de que la resección mayor de 1 cm. de margen, macroscópico, disminuya la tasa de recidiva local, pero las resecciones mayores si que influyen en el resultado cosmético.

En caso de existir infiltración de márgenes, se recomienda realizar ampliación de los mismos con una nueva intervención.
No es apropiado excluir de la opción de cirugía conservadora a pacientes por su edad.

La existencia de prótesis no es contraindicación de radioterapia, aunque si puede aumentar el grado de fibrosis, lo que influye negativamente en el resultado cosmético.

TUMORES MAYORES DE 3 CENTÍMETROS:

Las pacientes con tumores mayores de 3 centímetros, e incluso en tumores menores que por una relación volumen tumoral/ glandula mamaria no sean suceptibles de cirugía conservadora de inicio, son candidatas a la CC con quimioterapia de inducción o neoadyuvante para reducir el tumor. La quimioterapia de inducción ha demostrado un aumento de cirugías conservadoras sin asociarse a un mayor aumento de recidivas locales (10,11) (NE Ib), aunque no una mayor supervivencia, respecto a la administración postquirúrquica de la misma quimioterapia.

Cuando existe indicación, la mastectomía ahorradora de piel es generalmente la técnica mas adecuada y después se valorará con la paciente la reconstrucción inmediata o diferida.

La reconstrucción con prótesis no esta asociada a mayor recidiva local.

3.2.2. CIRUGÍA DE LA AXILA

Uno de los mejores indicadores pronósticos en el cáncer de mama, es la valoración de los ganglios axilares, imprescindibles para diseñar el tratamiento adyuvante (NE III) (12).

Tradicionalmente la linfadenectomía axilar (LA) ha sido la mejor manera de estadificar la axila. La LA debe incluir los niveles I y II de Berg. Sólo en caso de palpación de ganglios en nivel III, está recomendada su resección. El hallazgo de ganglios linfáticos fijos entre si o a otras estructuras, debe ser reseñado en la hoja operatoria. Si se realiza LA ,ésta debe incluir al menos 10 ganglios.
En la actualidad existe una alternativa a LA, y es la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), que tiene una alta concordancia histológica con la LA convencional. (13) (NE IV), porque la morbilidad de LA es muy superior a la BSGC (14). La BSGC necesita unos requerimientos para su aplicación y su práctica debe fomentarse para todas las pacientes en que haya indicación

3.2.3. RADIOTERAPIA

INDICACIONES TRAS TRATAMIENTO CONSERVADOR

El papel de la radioterapia (RT) en estas situaciones clínicas es el de una reducción de las recaídas, tanto en la glándula mamaria como en las regiones linfáticas, lo que conduce a una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad y, secundariamente y en especial en los casos de afectación ganglionar, a una disminución de la mortalidad causa-específica (1,2) (NE Ia/A). Aunque esta menor mortalidad por cáncer se veía compensada negativamente por un aumento de la mortalidad debida a otras causas en los meta-análisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists´Collaborative Group), un análisis crítico de los citados meta-análisis realizado por Van de Steene y cols. (3) puso de manifiesto un significativo aumento de la supervivencia global con la RT si se utilizan adecuadas técnicas y fraccionamientos estándar (NE Ia).

La reducción en la tasa de recaídas que aporta la RT se aproxima a un tercio. Así lo indicó el ensayo de la NSABP-06 tras un seguimiento de 12 años (4) con una tasa de recaídas mamarias ipsilaterales de un 37% sin RT y de un 11% con RT. Se pasó por tanto de un 3% a un 1% por año. Ello justifica plenamente la sistemática adopción de RT a nivel de la mama tras cirugía conservadora, y de las regiones de drenaje linfático si se constata su afectación (tratamiento estándar).

Con la intención de valorar si pudiera prescindirse de la RT en algunas situaciones clínicas de estadio precoz, cuando concurren factores de bajo riesgo de recaída local (T1, N0...), se han realizado varios ensayos prospectivos aleatorizados (Ontario, Uppsala-Örebro y Milán) cuyo resultado final fue negativo, es decir, la RT, es necesaria, pese al menor riesgo de recaída mamaria ipsilateral en estos subgrupos de mejor pronóstico, ya que se mantiene una clara reducción de la tasa de las citadas recaídas a lo largo de los años (5-7) (NE Ib).

Recientemente se ha publicado un ensayo prospectivo y aleatorizado conjunto de los grupos RTOG, CLGB y ECOG, cuya finalidad fue determinar si es necesaria la RT mamaria en pacientes de más de 70 años con cáncer de mama precoz (T1 N0 M0, receptores estrogénicos (RE) positivos) sometidas a tumorectomía y tamoxifeno, obteniéndose que la tasa de recaídas locales es del 1% a los 5 años en el grupo de RT, y del 4% en el grupo sin RT ($p<0,001$) (8) (NE Ib). Y se concluye que, pese a la mejora aportada por la RT, el escaso riesgo de recaída hace que pueda considerarse realista la omisión de la irradiación en este grupo de pacientes.

En el caso de que se haya procedido a una QT neoadyuvante para facilitar la cirugía conservadora se sentarán las indicaciones de RT tomando en consideración no sólo el estadio patológico sino, también, el estadio clínico. Ante la incertidumbre del significado de una palpación axilar positiva, tendría sentido la PAAF del ganglio palpable antes de la QT neoadyuvante.

VOLUMEN A IRRADIAR EN GLÁNDULA MAMARIA

El volumen aceptado como estándar es la glándula mamaria en su totalidad. No obstante se demuestra en algunos ensayos que la gran mayoría de las recidivas se presenta a nivel del lecho tumoral, y no en otros cuadrantes mamarios, como lo cuantifica el estudio de Milán (7) en el que el 85% de las recidivas intra-mamarias se produce en la región de la cicatriz, y sólo el 15% en otros cuadrantes, porcentaje este último similar al de recidivas detectadas en la mama contralateral. Cabría plantearse por tanto que puede bastar la irradiación del lecho tumoral o cuadrante afecto en determinadas pacientes de bajo riesgo de recaída (edad >60 años, estadios T1N0, RE positivos...). De todos modos debe esperarse a los resultados de determinados ensayos en curso para adoptar una decisión definitiva, no recomendándose su práctica a no ser que se participe en alguno de ellos. Se trata pues de ensayos que comparan la irradiación tradicional de toda la glándula con la RT de un solo cuadrante, bien externa conformada 3D (9-12), bien braquiterapia (13-17), bien RT intraoperatoria (18).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

La dosis que debe administrarse en la glándula mamaria tras la cirugía conservadora, aceptada como estándar, es de 46-50 Gy, con un ritmo de 180-200 cGy por sesión, 5 veces por semana (19). No obstante ha sido largo tiempo motivo de debate la conveniencia de asociar, o no, una sobredosis focalizada en el lecho tumoral ("boost"), sobredosis que puede administrarse tanto con RT externa, habitualmente electrones, como con braquiterapia.

Se dispone de los resultados de dos ensayos aleatorizados que apoyan la referida sobreimpresión focalizada (20, 21). El de mayor interés lo condujo la EORTC y recoge a 5569 pacientes con cáncer de mama estadios I-II, sometidas a cirugía conservadora, en las que la extirpación del tumor fue macroscópica y microscópicamente completa (20). Tras la irradiación mamaria con 50 Gy y con fracciones de 2 Gy por sesión, se distribuyeron aleatoriamente los casos en un brazo que no recibió más RT, y en otro en el que se administró una dosis adicional de 16 Gy (8 x 2 Gy). Los resultados mostraron que las pacientes que más se beneficiaron de la irradiación adicional fueron las más jóvenes, ya que en los grupos de edades superiores a los 50 años las diferencias dejaron de tener significación estadística. De ello puede concluirse que la sobre-

dosificación focalizada o "boost" debe relacionarse no sólo con la amplitud de los márgenes de resección libres, pues es obligada si estos márgenes están afectos o son escasos, sino también con la edad de la paciente, indicándose siempre si es inferior a los 50 años (NE Ib).

Una última característica de la irradiación es su fraccionamiento, considerándose óptimo el ritmo de 5 fracciones semanales a dosis de 180-200 cGy por sesión, lo que es hoy día el ritmo de tratamiento estándar (19). Se tiende a administrar el rango inferior de dosis cuando se asocia concomitantemente una PQT. No obstante, a causa del cada vez más elevado número de pacientes que requieren de esta irradiación y la sobrecarga que producen en los Servicios de Oncología Radioterápica, se está estudiando la posibilidad de utilizar hipofraccionamientos. El Reino Unido (START Trial) y Canadá son pioneros en la realización de estos ensayos (22, 23). El último país citado(Grupo de Ontario) ha comparado la administración de 50 Gy en 25 fracciones (duración de 5 semanas) frente a 42,5 Gy en 16 fracciones (duración de 3 semanas) en pacientes con cáncer invasivo unifocal, T1 o T2, sometidas a cirugía conservadora con resección histológica completa y ganglios axilares negativos (23). Los resultados, tras 69 meses de seguimiento medio, muestran una tasa de recaídas locales a los 5 años del 3,2% (grupo de 5 semanas) y de 2,8% (grupo de 3 semanas), con supervivencia libre de enfermedad y global idénticas para ambos grupos, sin que tampoco se haya puesto en evidencia diferencia alguna en cuanto a toxicidad tardía y alteraciones estéticas. Debe asumirse siempre, aunque con mayor razón en el hipofraccionamiento, una técnica de irradiación óptima que preserve al máximo las estructuras sanas próximas al tumor.

Cuando el volumen de irradiación es reducido, como ocurre en la RT parcial de la glándula, es cuando más apropiado puede ser el hipofraccionamiento, planteándose más fácilmente esquemas acelerados que se administran en pocos días (9-12). De hecho se llega a la máxima reducción de tiempo de tratamiento con el uso de la Braquiterapia y de la RT intra-operatoria. A la ventaja de su corta duración y consiguiente reducción de la sobrecarga de las Unidades de RT Externa, se añade poder administrar la irradiación poco después de la cirugía, sin apenas retrasar el tratamiento sistémico.

IRRADIACIÓN DE CADENAS GANGLIONARES

Los criterios a seguir son similares a los de la RT tras la mastectomía radical modificada. Se recomienda la RT del vértice de la axila y de la fosa supraclavicular si existen factores de riesgo de recaída a dichos niveles. Parece estar suficientemente demostrado su beneficio en los casos de afectación ganglionar axilar de más de 3 ganglios (24, 25). NE Ia/A]. Mayor controversia existe cuando los ganglios afectos son menos de 4, en cuyo caso se tiende a indicar RT si se asocia algún otro factor de riesgo de recaída, como pueda ser la afectación linfovascular, la invasión extracapsular del ganglio, la afectación de los ganglios axilares del nivel III, un reducido número de ganglios extirpados (excepción hecha de la técnica del ganglio centinela) o ante la administración de una PQT neoadyuvante (riesgo de infraestadificación patológica) (NE IV).

La RT de la cadena mamaría interna es una indicación controvertida. Deberá irradiarse lógicamente se si constata su afectación [26], para lo que parece recomendable la realización de la TAC torácica. De no existir signos radiológicos de su afectación, sólo se plantea su irradiación de forma "profiláctica" -habida cuenta de la complejidad de la técnica y del mayor riesgo de morbilidad cardiaca- en situaciones de alto riesgo de afectación subclínica, como sería la localización del tumor en cuadrantes mediales junto con la positividad ganglionar axilar. En todo caso se sigue a la espera de los resultados del ensayo 22922/10925 de la EORTC que aportará luz a este debate.

INDICACIONES TRAS MASTECTOMIA (MRM.)

Se ha considerado oportuno incluir en este apartado el estadio IIIA tras mastectomía radical modificada, pues la RT tiene idénticas características a las del estadio precoz, también tras mastectomía radical modificada, en que esté indicada la irradiación.

Metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados sobre el papel de la radioterapia (RT) en estas situaciones clínicas han demostrado una disminución del riesgo de las recidivas locorregionales, tanto en la pared torácica como en las regiones linfáticas (NE Ia) (1, 2, 24, 25, 27-29). Así mismo, se ha demostrado que la RT tras mastectomía mejora la supervivencia libre de enfemedad y la supervivencia global en pacientes sometidas a tratamientos sistémicos (NE Ia/A) (24-27, 29).

El análisis de los factores que influyen en la mayor o menor evidencia de indicación de radioterapia conduce a las siguientes recomendaciones:

-Indicación de Radioterapia tras mastectomía en pacientes con tumores de 5 cm o más de diámetro (T3) (NE Ib/A) (24, 27).

-Indicación de Radioterapia locorregional tras mastectomía en pacientes con afectación de más de 3 gangios linfáticos axilares (> N1) (NE Ib/A) [24, 25].

-Generalmente, no se recomienda radioterapia locorregional tras mastectomía en pacientes con tumores menores de 5 cm (T1-T2) y con ganglios linfáticos axilares negativos (N0) (NE Ia) (30).

-El papel de la Radioterapia Ganglionar tras mastectomía en pacientes con T1-T3 y afectación de 1 a 3 gangios axilares (N1) no está aclarado.
Se aconseja la irradiación de estas pacientes en ensayos clínicos diseñados para estudiar los efectos de la RT locorregional (31-34).

-La existencia de factores de mal pronóstico puede afectar al control locorregional, pero actualmente, no esta claro su uso para establecer indicaciones especificas adicionales de irradiación.

-Algunos estudios que asocian el riesgo de recaída locorregional con factores como: la edad (31-34), grado histológico (31-34, 35), invasión linfática y/o vascular (35, 36), estado de los márgenes quirúrgicos (37-39), receptores hormonales (40), número de ganglios axilares resecados (24, 27, 37, 40) y afectación axilar extracapsular (42, 43), han aportado resultados inconsistentes.

-Estudios publicados sobre la influencia de los márgenes quirúrgicos próximos o afectos en el control locorregional (37, 38), están limitados por el pequeño tamaño muestral y la definición variable de márgenes quirúrgicos.

-La administración de QT neoadyuvante puede apoyar la indicación de RT en estos casos por el riesgo de infraestadificación patológica. Debería contarse por tanto, como se indicó anteriormente, con la estadificación clínica pre-QT. Un cT3 transformado en un pT1 tras la QT requerirá pues de la irradiación de la pared costal tras la mastectomía.

VOLUMEN A IRRADIAR
La pared torácica es el lugar más frecuente de recaída locorregional tras mastectomía en pacientes no irradiadas (37, 41, 43). Tras linfadenectomía axilar, el 20%-40% de las recaídas locorregionales ocurren en las regiones ganglionares supraclavicular e infraclavicular (37, 41, 43). Los campos de irradiación utilizados para el tratamiento de los ganglios claviculares, generalmente incluyen el vértice axilar. Basándose en estos patrones de recaída, la radioterapia locorregional tras mastectomía suele incluir en el volumen de tratamiento la pared torácica y las áreas linfáticas supraclavicular, infaclavicular y vértice axilar.

En pacientes sin afectación ganglionar y con tamaño tumoral mayor de 5 cm el volumen a irradiar se suele limitar a la pared torácica.

Dada la baja tasa de recidiva axilar después de una resección completa de los nivel axilares I y II y el incremento del riesgo de linfedema que se produce al asociar la RT a la cirugía, la irradiación entera del área axilar no debe realizarse (34).

La irradiación de la cadena mamaria interna es uno de los puntos más controvertidos en el tratamiento del cáncer de mama y que permanece sin resolver (por la limitación e inconsistencia de los datos). No hay evidencia de indicación de RT. No obstante, estamos pendientes de la publicación de los resultados del ensayo 22922/10925 de la EORTC sobre el papel de la irradiación de los ganglios de la mamaria interna, para poder aclarar este punto.

Hasta la obtención de nuevos datos, no se recomienda la inclusión de la cadena mamaria interna en el volumen de irradiación (28, 34), sólo se aconseja su irradiación si se detecta su afectación.

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO
En la mayoría de los estudios publicados para valorar la RT postmastectomía se administra una dosis de 4500-5000 cGy con un fraccionamiento de 200 cGy por sesión, 5 veces por semana (29). En el caso de márgenes positivos o enfermedad residual se administrará una sobreimpresión con campos reducidos de 1000-2000 cGy. Aunque se han empleado algunos regímenes de hipofraccionamiento (23,25), queda la preocupación de que su utilización en la irradiación ganglionar regional pueda incrementar el riesgo de morbilidad tardía con linfedema o neuropatía braquial.

3.2.4. TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE

Conceptualmente, las recomendaciones generales actuales para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, emanan de la mayor fuente de evidencia disponible: el metanálisis del EBCTCG 1 y los ensayos clínicos fase III más recientes.(NE Ia)

3.2.4.1. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE
CONCEPTOS GENERALES

-La afectación axilar es el mayor factor con valor pronóstico para la recaída y muerte en el cáncer de mama precoz.
-La poliquimioterapia es de elección frente a la monoterapia. (NE Ia/A).
-No existen evidencias de nivel I sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante en mujeres mayores de 70 años (1).
-La duración del tratamiento no debe ser superior a 6 meses (1). (NE Ib/A).
-La poliquimioterapia con antraciclinas es superior a los regímenes tipo CMF (1)(NE Ia/A).
-Tratamientos cortos con antraciclinas (AC x 4) equivalen a 6 ciclos de CMF.

-No se conoce la óptima combinación y duración de los regímenes con antraciclinas. Las evidencias apuntan a la superioridad de 6 ciclos FAC/FEC sobre los esquemas CMF, aunque con un pequeño riesgo añadido de cardiotoxicidad y leucemogénesis (1). (NE Ia/A).
-No existe beneficio demostrado atribuible a la escalada de dosis de doxorrubicina por encima de los 60 mg/m2 cada 21 días (2). (NE Ib).
-No existe beneficio demostrado atribuible a la escalada de dosis de ciclofosfamida por encima de los 600 mg/m2 cada 21 días.
-La adición de taxanos a las antraciclinas en pacientes con ganglios positivos incrementa la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global frente a esquemas con antraciclinas.
-Varios estudios retrospectivos apuntan al beneficio de utilizar antraciclinas frente a no antraciclinas en pacientes con tumores que sobrexpresan el oncogén Her-2(3 4).
-Recientemente se han presentado resultados preliminares de estudios en fase 3 con trastuzumab adyuvante durante un año que demuestran, con un seguimiento medio de 2 años, una reducción del riesgo relativo de recaida del 42%. Por lo que actualmente se debe considerar el tratamiento en pacientes con cáncer de mama Her-2 por IHQ o FISH + tras quimioterapia adyuvante.
-En caso de indicación de quimioterapia y de hormonoterapia, es recomendable la administración secuencial de esta última (6-7)(NE Ib/A).
-No existe evidencia sólida demostrada sobre el papel de la intensificación de dosis mediante la escalada con el uso de soporte autólogo de progenitores de sangre periférica.
-El ensayo clínico bien diseñado siempre ha de considerarse entre las opciones de tratamiento con quimioterapia adyuvante.

ESQUEMA GENERAL DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

	PREMENOPÁUSICAS	POSTMENOPAÚSICAS
RHORMONALES +	QUIMIOTERAPIA + HORMONOTERAPIA	HORMONOTERAPIA +/- QUIMIOTERAPIA
RHORMONALES –	QUIMIOTERAPIA	QUIMIOTERAPIA

GANGLIOS NEGATIVOS

Algunos metanálisis apoyan el uso de quimioterapia adyuvante en mujeres con axila negativa, ya que en términos globales, la quimioterapia reduce el riesgo de muerte a 10 años en un 7% en mujeres menores de 50 años y en un 2% en mujeres entre 50 y 69 años (1). Los criterios a aplicar se resumen en:

-No hay datos que avalen el uso de quimioterapia adyuvante en las mujeres con factores pronósticos favorables, el llamado grupo de bajo riesgo, que reúne todas estas condiciones: tumor menor a 1 cm, receptores hormonales positivos, grado 1 y edad superior a 35 años.
-Los cánceres de mama con axila negativa de mayor riesgo , grupo de alto riesgo: Tumor ≥ 2 cm y/o Grado 2-3 y/o receptores hormonales negativos y/o edad inferior a 35 años, se benefician del tratamiento con quimioterapia adyuvante.
-En tumores cuyo tamaño oscile entre 1-2 cm será susceptible de quimioterapia y/o hormonoterapia en función de otros factores de riesgo.

El esquema de quimioterapia recomendado será CMF AC, FAC, FEC. La elección de un régimen u otro depende especialmente de la comorbilidad asociadas. El beneficio de las antraciclinas sobre los regímenes CMF es real pero pequeño. En situaciones de riesgo para cardiotoxicidad, ese beneficio puede verse rebasado por los efectos secundarios. En la actualidad, no existen evidencias demostradas que avalen el uso de taxanos (fuera de un ensayo clínico) en esta categoría de pacientes.

GANGLIOS POSITIVOS

La positividad axilar presupone en general, un potencial beneficio para el uso de la quimioterapia adyuvante. De hecho, el riesgo de recaída y de muerte por cáncer de mama, corre paralelo al número de ganglios afectados en la axila. Sin embargo, la magnitud del impacto real de este tratamiento depende también de otros factores, especialmente del estado de los receptores hormonales del tumor y de la edad de la paciente. La elección de un régimen se debe hacer en función de la comorbilidad. La edad cronológica no es por sí misma una contraindicación absoluta para utilizar antraciclinas pero debe ser tenida en cuenta en función del riesgo de recaída y del riesgo de cardiotoxicidad de cada caso. La diabetes severa, especialmente con neuropatía, constituye una limitación para el uso de taxanos.

En términos generales, la combinación de antraciclinas y taxanos (2,5) es la referencia actual en tratamiento adyuvante del cáncer de mama con axila positiva (NE Ib). La adición de paclitaxel (2) y de docetaxel (5), incrementa la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global frente a esquemas con antraciclínas,(cuatro ciclos de AC y seis ciclos de FAC), con una reducción del riesgo de muerte del 19 % y 30% respectivamente.

Los esquemas de referencia en la actualidad, en cáncer de mama con N+, son:
-AC x 4 seguida de Paclitaxel x 4 (2).
-TAC 5 (Docetaxel) x 6). El régimen TAC x 6, a la luz de los datos disponibles en la actualidad, debe ser administrado con factores de crecimiento(G-CSF) profiláctico (días 4º-10º) para reducir la incidencia de neutropenia febril.

Algunos estudios apoyan el uso de dosis densas de quimioterapia (intervalo de dos semanas con soporte de factores de crecimiento) si bien su generalización en la actualidad no está establecida(8).

Los resultados preliminares recientemente presentados en 3 estudios fase III con Trastuzumab adyuante durante 1 año demuestran con una mediana de seguimiento de 2 años una reducción del riesgo relativo de recaída de alrededor del 42%, por lo que debe considerarse su uso en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan Her-2 por IHQ o FISH+ tras o concomitante con radioterapia.

3.2.4.2. HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

CONCEPTOS GENERALES

-La hormonoterapia adyuvante reduce el riesgo de recaída y la mortalidad por cáncer de mama en los tumores con receptores positivos en un 50% y un 28% respectivamente. Este beneficio es independiente de la edad, estado ganglionar, estado menopáusico y del uso o no de quimioterapia (1) (NE Ia/A).
-Las pacientes con tumores que no expresan receptores hormonales, no se benefician del tratamiento hormonal adyuvante (1) (NE Ia).
-Tamoxifeno reduce proporcionalmente el riesgo de recaída en un 46% y en un 25% el de mortalidad, en cáncer de mama N+ con RH+. Ello se traduce en una reducción absoluta de la mortalidad a 10 años de un 10,9% (1) (NE Ia).
-Tamoxifeno reduce proporcionalmente el riesgo de recaída en un 43% y en un 28% el de mortalidad, en cáncer de mama N0 con RH+. Ello se traduce en una reducción absoluta de la mortalidad a 10 años de un 5,6% (1) (NE Ia).
-La dosis óptima de tamoxifeno es 20 mg diarios, administrados en toma única, durante 5 años. (1,2).
-A falta de conclusiones de los estudios prospectivos en marcha, no existen evidencias sólidas para prolongar el tratamiento más allá de los 5 años (2) (NE Ib).
-En mujeres posmenopáusicas con RH+, el tratamiento adyuvante con 5 años de anastrozol es superior a 5 años de tamoxifeno, en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE), tiempo para la recaída e incidencia de cáncer de mama contralateral (4) (NE Ib).
-En mujeres posmenopáusicas con RH+, el tratamiento secuencial con 2-3 años de tamoxifeno, seguidos de 3-2 años con exemestano, es superior en supervivencia libre de recaída e incidencia de cáncer de mama contralateral al tratamiento adyuvante con 5 años de tamoxifeno (5) (NE Ib).
-En mujeres posmenopáusicas con RH+ y alto riesgo de recaida (N+ o N- de alto riesgo) la adicción de Letrozol 2-3 años, tras 5 años de Tamoxifeno, mejora significativamente la SLE.
-En mujeres premenopáusicas N+ con RH +, la castración médica con análogos de la LH-RH ejerce un efecto benéficioso sobre la recaída y la muerte por cáncer de mama equiparable al efecto de la quimioterapia CMF (3)(NE Ib).
-Es probable que la adición de castración médica con análogos de la LH-RH a un esquema de quimioterapia con antraciclinas y tratamiento con tamoxifeno pueda mejorar la SLE en el subgrupo de mujeres menores de 40 años en las que la quimioterapia no induce amenorrea. Este hecho no se ha validado prospectivamente.
-Salvo contraindicación absoluta, todas las mujeres con cáncer de mama, cuyos tumores expresen RH, deben recibir tratamiento hormonal adyuvante, independientemente de si reciben quimioterapia e independientemente de su estado pre o postmenopáusico.

GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

En las mujeres premenopáusicas la hormonoterapia adyuvante de elección es el tamoxifeno durante 5 años. (NE Ib/A). La ablación ovárica junto con tamoxifeno pueden considerarse en mujeres RH+ con contraindicaciones para recibir quimioterapia. (NE Ib).

Respecto a la ablación ovárica, no existe ningún estudio prospectivo comparativo con tratamiento estándar de quimioterapia seguida de 5 años con tamoxifeno, en mujeres premenopáusicas con RH+.
Existen datos que apoyan el uso de ablación ovárica en aquellas premenopáusicas jóvenes, menores de 40 años, que no alcancen una amenorrea quimioinducida.

En las mujeres posmenopáusicas, los Inhibidores de la aromatasa son la referencia de máxima eficacia en términos de SLE e incidencia de cáncer de mama contralateral, en el contexto de la adyuvancia hormonal. Las nuevas referencias en el tratamiento hormonal adyuvante de mujeres postmenopaúsicas son: anastrozol durante 5 años, tamoxifeno durante 2-3 años seguido de exemestano durante 3-2 años. También, se puede considerar la opción de añadir secuencialmente letrozol durante 2-3 años, tras finalizar la adyuvancia con tamoxifeno durante 5 años (6). En pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa se está estudiando el beneficio de utilizar bifosfonatos para la prevención de la osteoporosis inducida por estos fármacos El uso de los Inhibidores de aromatasa debe sopesarse con los riesgos de toxicidad en mujeres con osteoporosis. En este caso o en el de intolerancia, el tamoxifeno sigue siendo una alternativa válida de tratamiento.

3.2.5. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (ESTADIO II)

El tratamiento preoperatorio o neoadyuvante, se define como la administración del tratamiento sistémico antes de cualquier abordaje local con el objetivo de conseguir la máxima reducción de masa tumoral y la erradicación de la enfermedad micrometastásica.

La quimioterapia neoadyuvante (QN) es una opción a tener en cuenta en las pacientes con tumores en estadios precoces técnicamente operables (1,2). La administración de QN no empeora los resultados si se compara con la cirugía de inicio y consigue aumentar el porcentaje de cirugías conservadoras, con el beneficio que esto supone en la calidad de vida de las pacientes (NE Ib/A) (3-4). Además permite valorar in vivo, la sensibilidad del tumor a la quimioterapia, siendo la respuesta patológica el factor pronóstico muy importante. Permite además utilizar fármacos sin resistencia cruzada en caso de no respuesta a quimioterapia neoadyuvante tras cirugía. La indicación por tanto de este tratamiento sería adecuada para pacientes con tumores >3 cm., o incluso menores, si no es posible de entrada practicar cirugía conservadora.

Un tamaño tumoral pequeño, la presencia de receptores estrogénicos negativos, y un grado histológico III, comportan una mayor posibilidad de obtener una respuesta completa (5,6).

Antes de iniciar el tratamiento y cuando se realiza la biopsia diagnóstica, debe colocarse un tutor metálico en la zona tumoral, que en caso de respuesta completa, facilitará la resección del área sobre la cual se localizaba el tumor inicial (1).

Los esquemas más activos, en el momento actual, son aquellos que utilizan un taxano (paclitaxel, docetaxel) de manera secuencial o concomitante con antraciclinas (NE Ib) (7,8,9).

En pacientes con sobreexpresión de Her-2 estudios recientes han demostrado un aumento de respuestas patológicas superior al 60% asociando Trastuzumab a la quimioterapia y en esta línea se está investigando en la actualidad.

No existe evidencia del número de ciclos que deben ser administrados, pero la tendencia actual es administrar de 6-8 ciclos previos a la cirugía (2) . Si se administran previos a la cirugía, después no se pautará más quimioterapia adyuvante. Sí solo se han administrado 4 ciclos previos a cirugía y se ha obtenido respuesta, tras la misma se valorara completar el tratamiento entre dos y cuatro ciclos con el mismo esquema o, en caso de no respuesta, con fármacos sin resistencia cruzada. En las pacientes que no se obtenga respuesta con la QN se planteará tratamiento adyuvante con fármacos diferentes, bien en combinación o en monoterapia, en un intento de modificar la evolución de la enfermedad.

Es importante mantener una adecuada "intensidad de dosis", esto es, mg/m2/semana durante la quimioterapia. Por ello es indispensable una perfecta planificación del momento quirúrgico en relación con la quimioterapia preoperatoria y posterior quimioterapia adyuvante.

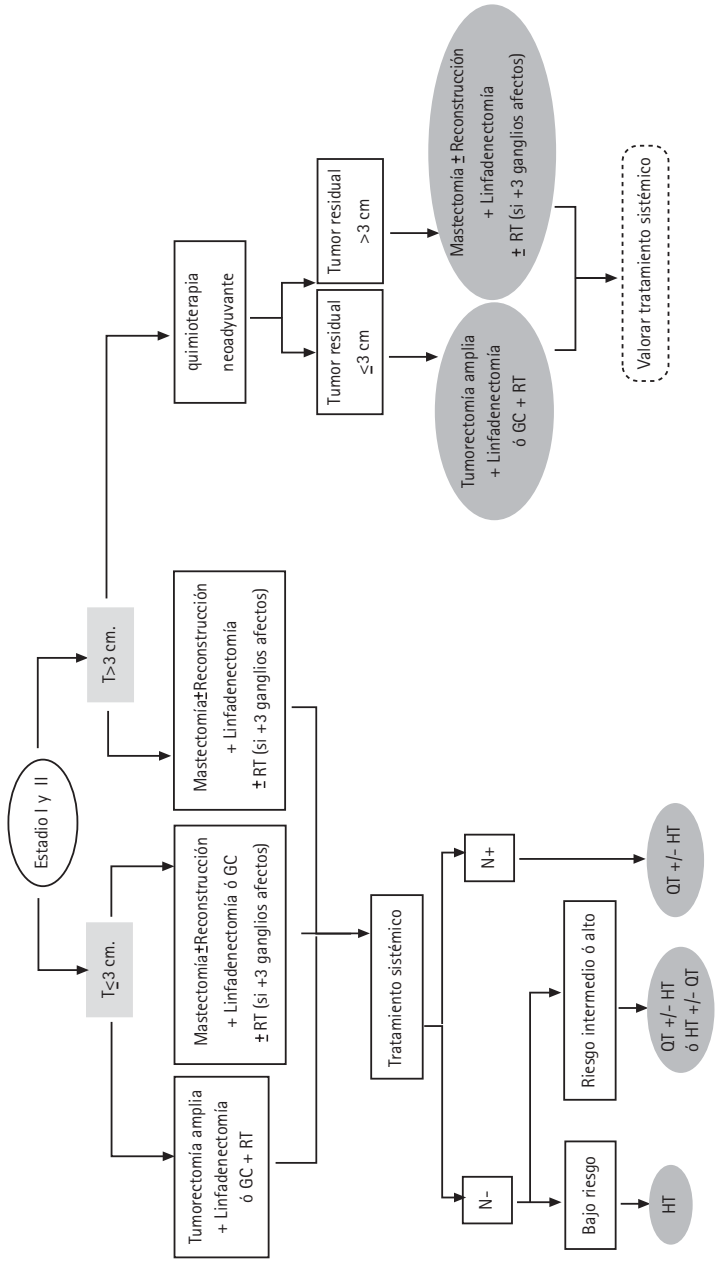
Previo a cada ciclo debe realizarse una evaluación de la respuesta del tumor primario y región axilar mediante palpación para valorar o detectar precozmente progresión. La valoración de la respuesta clínica se realizará mediante criterios de RECIST.

Antes del tratamiento local se evaluará la respuesta por medio de técnicas de imagen, utilizándose las mismas que al diagnóstico.

La consideración de cirugía conservadora o de cirugía radical en estadios II tras QN debe ser muy cuidadosa y seguirá los mismos criterios que en el estadioII.
Deberá realizarse la valoración de la respuesta patológica de acuerdo a los criterios que se especifican en el anexo L.
El tratamiento complementario loco-regional con radioterapia sigue los mismos principios que en el tratamiento adyuvante. (Capítulo de radioterapia adyuvante).

En pacientes con receptores positivos se recomienda iniciar hormonoterapia adyuvante tras la cirugía o al finalizar la quimioterapia adyuvante. (Capítulo de hormonoterapia adyuvante).

3.2.6. ALGORITMO CARCINOMA ESTADIO I Y II



3.2.7. BIBLIOGRAFIA

CIRUGÍA

1. Mirsky D, O'Brien SE, McCready DR, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer (stage I and I). Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative, 2001. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/brecpg.html

2. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark M, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995;333:1456- 61.

3. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breastconserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000;92:1143-50.

4. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med 1981;305:6-11.

5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000;355:1757-70.

6. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. Int J Rad Oncol Biol Phys 1999;44:1005-15.

7. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. Cancer Journal from Scientific American 2000;6:28-33.

8. Mirsky D, O'Brien SE, McCready DR, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer stage I and II). Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative, 2001. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/brecpg.html

9. Whelan T, Lada B, Laukkanen E, et al. Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conserving surgery. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative, 2000.

10. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997;15:2483-93.

11. Van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien J-P, 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 :4224-37

12. Miltenburg DM, Miller C, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. J Surg Res 1999;84:138-42.
13. Veronesi U, Galimberti V, Zurrida S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. Eur J Cancer 2001;37:454-8.
14. Schrenk P, Rieger R, Shaniyeh A, Wayand W. Morbidity following lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. Cancer 2000;88:608-14.
15. Veronesi U, Paganelli G, Giuseppe V, et al. A randomized comparison of sentinel –node biopsy with routine axilary dissection in breast cancer. N. Engl J Med 2003 ; 349:546-53.

ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA.

1. Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomised trials. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1444-1455.
2. Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 2000; 355: 1557-1570
3. Van de Steene J, Soete G and Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. Radiother Oncol, 2000; 55: 263-72.
4. Fisher B, Anderson S, Redmond Ck, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med., 1995; Vol 333: 1456-1461.
5. Clark Rm, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. J. Natl. Cancer Inst., 1996; Vol 88: 1659-1664.
6. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10- Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. J. Clin Oncol, 1999; Vol 17: 2326-2333.
7. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radioterapia tras la cirugía conservadora de la mama en el carcinoma mamario de tamaño reducido: resultados a largo plazo de un ensayo de distribución aleatoria. Ann Oncol (Edición Española), 2001; 10: 1250-1257.
8. Hughes Ks., Schnaper La., Berry D. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med, 2004; 351, 971-977.
9. Mccormick B, Strom E, Craighead Ps, et al. Breast Cancer Working Group. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2001; 51: 56-57.
10. Vicini Fa., Remouchamps V., Wallace M. et al. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2003; 57: 1247-53
11. Baglan Kl., Sharpe Mb., Jaffray D. et al. Accelerated partial breast irradiation using 3 D conformal radiation therapy (3D-CRT). Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2003; 55: 302-331.
12. Formenti Sc., Truong Mt., Goldberg Jd et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast conserving surgery: Preliminary clinical results and dose- volume histogram analysis. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2004; 60: 493-504.
13. Nag S., Kuske Rr., Vicini Fa., et al. Brachytherapy in the tresatment of breast can-

cer. Oncology (Huntingt) 2001; 15 : 195-202; 205-207.
14. Baglan Kl., Martinez Aa., Frazier Rc., et al. The use of high dose rate brachytherapy alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2001; 50: 1003-11.
15. Ott Oj., Pötter R., Hammer J. et al. Accelerated partial breast irradiation with Iridium-192 multicatheter PDR/HDR brachytherapy. Strahlentherapie und Oncologie. 2004; 10 : 642-649.
16. Polgar C., Major T., Fodor J. et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: Seven-year results of a comparative study. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2004; 60: 1173-1181.
17. Vicini Fa., Kestin L., Chen P. et al. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. J. Natl. Cancer Inst., 2003; 95: 1205-10.
18. Gatzemeier W, Orecchia R, Gatti G, et al. Intraoperative strahlentherapie (IORT) in der behandlung des mammakarzinoms -eine neue therapeutische alternative im rahmen der brusterhaltenden therapie? Strahlenther Onkol, 2001;177:330-337.
19. Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D et al. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 1985; 60: 1173-1181.
20. Bartelink H, Horiot Jc, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med, 2001; 11: 1751-1757.
21. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol, 1997; 15: 963-8.
22. Dobbs Hj. Radiation therapy for Breast cancer at the millenium. Radiother. Oncol, 2000; 54: 191-200.
23. Whelan T.,Mackenzie R., Julian J. et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1143-50.
24. Overgaard M, Hansen Ps., Overgaard J. et al (Danish Breast Cancer Cooperative Group). Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 1997; 337: 949-955.
25. Ragaz J, Jackson Sm et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997; 337: 956-962.
26. Lievens Y.,Van Den Bogaert W. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node irradiation: the thin line between advantages and side effects. Radiother Oncol 2002; 65 : 75-77.
27. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999; 353:1641-1648.
28. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19:1539-1569.
29. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 2000; 18:1220-1229.
30. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med 2002; 347:567-575.
31. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J Clin Oncol 2004; 22:4247-4254.
32. Harris JR, Halpin-Murphy PH, McNeese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44:989-990.
33. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001; 93:979-989.
34. Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. CMAJ 2004; 170:1263-1273.
35. Morgan DAL, Berridge J, Blamey RW. Postoperative radiotherapy following mastectomy for high-risk breast cancer: a randomised trial. Eur J Cancer 2002; 38:1107-1110.
36. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gersch M, Holmberg SB, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from international breast cancer study group trials I through VII. J Clin Oncol 2003; 21:1205-1213.
37. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. J Clin Oncol 2000; 18:2817-2827.
38. Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL, Myint MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, et al. A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:599-605.

39. Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, Wai ES, Berthelet E, Kader HA. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:797-804.
40. Pisansky TM, Ingle JN, Schaid DJ, Hass AC, Krook JE, Donohue JH, et al. Patterns of tumor relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. Impact of clinical, histopathologic, and flow cytometric factors. Cancer 1993; 72:1247-1260.
41. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17:1689-1700.
42. Mignano JE, Zahurak ML, Chakravarthy A, Piantadosy S, Dooley WC, Gage I. Significance of axillary lymph node extranodal soft tissue extension and indications for postmastectomy irradiation. Cancer 1999; 86:1258-1262.
43.- Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:851-858.

BIBLIOGRAFÍA ONCOLOGÍA MÉDICA

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

1. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 352: 930-42.
2. Henderson IC, 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: 976-83.
3. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER-2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast an d Bowell Project Protocol B-15. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1991-98.
4. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erb-B2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1361-70.
5. Martín M, et al. A randomized trial of docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) as adjuvant treatment of operable node-positive breast cancer. N Eng J Med 2005.
6. Picó C, Martín M, Jara C, et al. Epirubicin–cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. Annals of Oncology 2004; 15: 79–87.
7. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent. Initial results from Intergroup trial 0100 (SWOG-8814). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 37 (Abst 143).
8. Citron ML, Berry DA, Cirrincione ET, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21: 1431-39.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

1. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 351: 1451.
2. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP, et al. Scottish adjuvant tamoxifeno trial: A randomised study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 456-62.
3. Jonat W, Kaufmann M, sauerbrei W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol 2002; 20: 4628-35.
4. ATAC trialists' group. Results of the atac (Arimidex Tamoxifen, Alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatmentfor breast cancer. TheLancet Published online. December 8, 2004
5. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomised trial of exemestane after two to three years of tamoxifeno therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Eng J Med 2004; 350: 1081-92.
6. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal woman after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. N Eng J Med 2003. 349: 1793-98.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. J Clin Oncol 2003; 21:2600-2608.
2. Mano MS, Awada, A. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. Ann Oncol 2004; 15: 1161-1172.
3. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks.Cancer 2003; 98:1150-60.
4. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30:96–102.
5. Estévez LG, Gradishar WJ. Evidence-Based use neoadyuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. Clin Cancer Research 2004; 10: 3249-3261.
6. Chollet P, Amat S, Cure H, et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. Br J Cancer 2002; 86: 1041–1046.
7. Gogas H, Fountzlas G. The role of taxanes as a component of neoadyuvant chemotherapy for breast cancer. Ann Oncol 2003; 14: 667-74.
8.Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadyuvance chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response with Docetaxel. J Clin Oncol 2002; 20:1456-66.
9. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003; 21: 4165-74.

3.3. ESTADIO III

3.3.1. CIRUGÍA

El estadio III está constituido por un grupo heterogéneo de tumores, con una presentación clínica muy diversa y un comportamiento biológico muy variable. Se suele denominar carcinoma localmente avanzado de mama. (CLAM)

Comprende tumores pequeños con una gran diseminación linfonodal (N2 N3), tumores mayores de 5 cms, con afectación axilar y grandes tumores con afectación de la piel o la pared torácica, pero a veces sin extensión a ganglios regionales.
Esto unido al hecho de que aunque se diagnostican a cualquier edad, los de mayor extensión intramamaria aparecen en mujeres mayores de 75 años, hace que su tratamiento deba ser cuidadosamente seleccionado.
En pacientes de mayor edad, en las que por mala tolerancia a los tratamientos con quimioterapia o escasa respuesta a la hormonoterapia, se plantea la cirugía radical de inicio, con vaciado completo de la axila.
Existen una serie de criterios de inoperabilidad que tradicionalmente se han descrito, para limitar la acción quirúrgica en estos casos y que aunque tienen más de medio siglo de enumeración, no por ello han perdido su validez. (Haagensen y Stout). (1)

Por tanto la estrategia quirúrgica queda condicionada a los siguientes criterios:
1. Operabilidad, que se basa en que por el estado general de la paciente, sea susceptible de cualquier intervención quirúrgica. En este apartado la edad y enfermedades asociadas son un factor a considerar para su acceso a la Cirugía.
2. Resecabilidad, que son las posibilidades de extirpación que la cirugía ofrece en la enfermedad tumoral.
3. Radicalidad, o capacidad de eliminar completamente la enfermedad macroscópica.
4. Deseo de conservación mamaria por la paciente.

El tratamiento conservador sólo es posible:
1. Si la reducción del tumor va a permitir una buen estética residual tras la tumorectomía ampliada.
2. Si desaparece la afectación de la piel (ulceración, edema, etc...) y a la pared torácica.
3. Si no se dan alguna de las contraindicaciones para el tratamiento conservador como tamaño tumoral, microcalcificaciones difusas, tumor multicéntrico, etc.

Por la importante respuesta clínica e histológica que se obtiene con los tratamientos medicos prequirúrgicos, tras el diagnóstico histológico y antes del tratamiento con quimioterapia es recomendable marcar la localización primaria del tumor con clips

metálicos con el fin de poder identificarlo con facilidad cuando se realice la cirugía.

No es infrecuente que por el tratamiento con quimioterapia de inicio haya que recurrir en el momento de la cirugía tras la neoadyuvancia a métodos estereotáxicos para la identificación del tumor y de la zona en donde se ubicaba.
Puede plantearse la posibilidad de técnicas de reconstrucción mamaria en casos seleccionados. La mastectomía skin-sparing con reconstrucción inmediata se considera actualmente un tratamiento oncológicamente seguro, con tasas de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad comparables a los casos en que se ha optado por la MR, siempre y cuando se complemente con el tratamiento adyuvante. (2)

Si se ha administrado radioterapia con antelación, el tratamiento quirúrgico de enfermedad residual conocida o prevista debe demorarse hasta que hayan remitido los efectos agudos de la radioterapia, usualmente de seis a ocho semanas.
La BSGC tras quimioterapia primaria se considera una técnica factible, aunque en este estadio aun se encuentra en estudio. Las publicaciones actuales muestran una tasa de falsos negativos comparable con las comunicadas en casos no tratados. La fibrosis secundaria a la quimioterapia dificulta la disección, con lo que la curva de aprendizaje puede ser más larga. (3)

Por tanto en la actualidad en este estadio tras el diagnóstico histológico, el tratamiento con quimioterapia primaria es obligado, exceptuando los casos en que se precisaria cirugía de inicio, y que estarian constituidos fundamentalmente por :

Mujeres > 75 años, no subsidiarias de QT-1ª y con tumor resecable de forma radical.
Contraindicación de la quimioterapia

3.3.2. TRATAMIENTO SISTÉMICO.

QT/HT NEOADYUVANTE

QUIMIOTERAPIA
El factor pronóstico que mejor se correlaciona con la evolución y la supervivencia de las pacientes que reciben QN es la respuesta patológica completa (RpC).(NE IIa) (2) La RpC supone un 9-12% con los esquemas clásicos con antraciclinas, y de un 15-25% con taxanos.(3).Otros factores pronósticos importantes pero menos concluyentes son la extensión tumoral inicial y la respuesta clínica a la QN. Esta última se correlaciona escasamente con la valoración patológica, ya que de hecho en el 50% de los casos en los que existe una respuesta clínica completa existe tumor residual en la cirugía.

Los ganglios axilares tras la quimioterapia preoperatoria mantienen su factor pronóstico). (NE IIa)
Las pacientes con tumores localmente avanzados con ganglios axilares negativos tras QN tienen una SG a los 5 años del 70%, frente al 21% que presentan las pacientes con más de 10 ganglios afectos.
Los esquemas más activos, en el momento actual, son aquellos que utilizan un taxano (paclitaxel, docetaxel) de manera secuencial o concomitante con antraciclinas (NEIb) (3).

No existe evidencia del número de ciclos que deben ser administrados, pero la tendencia actual es administrar de 6-8 ciclos previos a la cirugía . Si se administran previos a la cirugía, después no se pautará más quimioterapia adyuvante. Sí solo se han administrado 4 ciclos previos a cirugía y se ha obtenido respuesta, tras la misma se valorara completar el tratamiento entre dos y cuatro ciclos con el mismo esquema o, en caso de no respuesta, con f´rmacos sin resistencia cruzada. En las pacientes que no se obtenga respuesta con la QN se planteará tratamiento adyuvante con fármacos diferentes, bien en combinación o en monoterapia, en un intento de modificar la evolución de la enfermedad.
Todas las pacientesdeberán recibir tratamiento locorregional tras la quimioterapia neoadyuvante
En caso de inoperabilidad, se indicará una segunda línea de quimioterapia
En pacientes Her-2 el papel de trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante está demostrando beneficio obteniendo un aumento de respuestas patológicas completas.
En pacientes con receptores positivos se recomienda iniciar hormonoterapia adyuvante tras la cirugía o al finalizar la quimioterapia adyuvante. (Capítulo de hormonoterapia adyuvante).
Siempre que sea posible, todas las pacientes deben considerarse candidatas para participar en ensayos clínicos que permitan evaluar el modo más apropiado de administrar los diferentes tratamientos disponibles

HORMONOTERAPIA
En las pacientes mayores de 70 años, con tumores con receptores estrogénicos positivos, , el tratamiento neoadyuvante con inhibidores de la aromatasa puede ser una opción válida (4). (NE IIa) La hormonoterapia se mantendrá hasta la máxima respuesta, pasando entonces al tratamiento local mas avanzado.

QT/HT ADYUVANTE

Se seguirán las mismas pautas de actuación descritas en el estadio II con ganglios positivos para quimioterapia y hormonoterapia.

3.3.3. RADIOTERAPIA

Se abordan aquí exclusivamente los estadios IIIB-IIIC, que son los que se consideran inoperables de inicio, ya que los IIIA, que pueden someterse a mastectomía radical modificada, han sido analizados en el apartado 3.2.3

El tratamiento sistémico en estos estadios de cáncer de mama localmente avanzado es obligatorio como primera opción terapéutica, pues tiene como finalidad actuar rápidamente en la enfermedad sistémica y mejorar el control local, lo que facilitará la acción posterior de la cirugía y de la radioterapia. Tras la administración de la quimioterapia (3-4 ciclos) se valorará la respuesta para decidir la pauta a seguir (cirugía vs radioterapia)

La radioterapia permite garantizar un mejor control local de la enfermedad. Existen diversos estudios que muestran que la radioterapia complementaria en estos estadios avanzados inoperables de inicio, bien tras QT seguida de cirugía, bien tras QT sola si el tumor no se ha transformado en operable, reduce la tasa de recaídas en la mama y en las áreas ganglionares y mejora la supervivencia libre de enfermedad [1-5].

La radioterapia postoperatoria es por tanto obligada en estos estadios y se iniciará antes de 6 semanas tras la cirugía o a las 3-4 semanas de concluir una quimioterapia con antraciclinas.

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

RADIOTERAPIA EN LA MAMA TRAS LA CIRUGÍA

Se seguirán las directrices indicadas en el apartado 3.2.3

RADIOTERAPIA EN LA MAMA INOPERABLE TRAS QUIMIOTERAPIA

-Volumen: mama + linfáticos supraclaviculares + vértice axilar homolateral. La irradiación de los linfáticos mamarios internos se recomienda en el caso de afectación ganglionar a este nivel.

-Dosis: 50 Gy.

-Fraccionamiento:180-200 cGy/día.

Si tras esta RT sigue sin poder realizarse la cirugía, se procederá a sobreimpresión en donde reste tumor hasta totalizar dosis de 60-70 Gy.

3.3.4. CARCINOMA INFLAMATORIO

Es una entidad de baja incidencia . Entre el 1-6% de todos los cánceres de mama, con una edad media de 48-55 años. El sistema TNM lo clasifica como T4d, estadio IIIB (1)
Se caracteriza por su agresividad y mal pronóstico en relación con otras formas de carcinoma localmente avanzado (CLAM)
En cuanto al diagnóstico clínico, se han descrito los criterios de Haagensen: eritema difuso, edema que ocupa mas de dos tercios de la mama, piel de naranja, aumento de la sensibilidad al tacto, aumento de tamaño, palpación mal definida y dolor(2).
El estado hormonal (premenopaúsicas/postmenopaúsicas) no influye en cuanto a la frecuencia de aparición del carcinoma. inflamatorio.
Se hace una clasificación en dos tipos: 1.- CIM clásico o primario, en el que los signos inflamatorios comienzan simultaneamente con los tumorales asentando en una mama previamente sana. 2.- CIM común o secundario,que se observa en mamas con tumor localizado, presente durante algún tiempo, desarrollando signos inflamatorios en una fase ulterior de la enfermedad. (3)

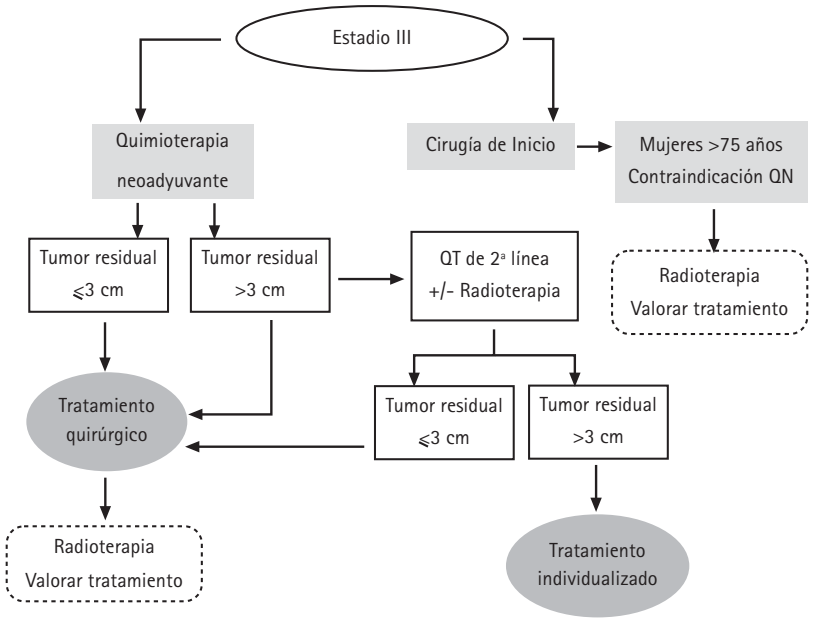
La imagen radiográfica demuestra aumento de grosor de la piel por edema linfático, asimetría en los linfáticos subdérmicos y aumento difuso de la densidad de la glándula sin evidencia de tumor intramamario.
Respecto al tipo histológico, tampoco es característico, pudiéndose presentar cualquier variedad, desde el carcinoma infiltrante al carcinoma medular. Con mayor frecuencia se presentan como carcinoma indiferenciado con receptores hormonales negativos (4). Clásicamente se ha caracterizado por la existencia de infiltración tumoral de los linfáticos dérmicos (4).
El factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar, ya que indica el riesgo de enfermedad sistémica. La afectación ganglionar axilar o supraclavicular oscila entre un 46-100%. Entre el 17-36% presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico en contraste con el 5% en carcinoma de mama no inflamatorio

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser, al igual que en el resto de tumores estadio III-B, multidisciplinario (5,6). Debe ser considerada una enfermedad sistémica, y por tanto, la QN, con esquemas que incluyan antraciclinas y taxanos es el tratamiento estándar. La respuesta patológica completa se asocia con el aumento de la supervivencia y constituye el principal factor pronóstico).
En pacientes con progresión durante la QN se planteará una segunda línea de quimioterapia asociada a la radioterapia.
Como tratamiento local, se recomienda la mastectomía seguida de radioterapia. Las

pacientes se consideran candidatas a cirugía tras la desaparición de los signos cutáneos característicos.
Debe iniciarse terapia hormonal en el caso de que el tumor tenga receptores hormonales positivos, tras finalizar quimioterapia.
En los casos que no responden a quimioterapia, se recomienda radioterapia seguida o no de tratamiento quirúrgico Tras obtener la máxima respuesta con la QN se planteará el tratamiento local con cirugía (MRM) y radioterapia.
Con una terapia combinada, se han comunicado tasas de supervivencia a los 5 años del 30-50%. La tasa de supervivencia a los 10 años es del 30%. La tasa de control locorregional es del 82%.

3.3.5. ALGORITMO ESTADIO III



3.3.6. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA CIRUGÍA

1. Haagensen CD, Stout AP: Carcinoma of the breast. Criteria of operability. Amm. Surg. 1945; 118: 859-61
2. Drucker ZM, Parada VS. Advanced disease and breastreconstruction. Rev Oncol 2002; 4::455-458
3. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results fromnational surgical adjuvant breast projet protocol B-27. J Clin. Oncol. 2005; 23:2694-702.

BIBLIOGRAFÍA: ONCOLOGÍA MÉDICA

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. J Clin Oncol 2003; 21:2600-2608.
2. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999; 17: 460–469.
3. Dank M, Zergenyi E, Domotori ZS, Lahm E, Kulka J. Primary Systemic Therapy (PST) of Locally Advanced Breast Caner using Doxorubicin/Docetaxel Combination. Antcancer REs, 2003; 23:2879-2880. 4. Cheung KL, Howell A, Robertson JF. Preoperative endocrine therapy for breast cancer. Endocr Relat Cancer. 2000; 7:131-41.
5. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, et al. Long-Term Follow-Up for Locally Advanced and Inflamatory Breast Cance Patients Treated with Multimodality Therapy. J Clin Oncol 2004; 22: 4067-4074.
6. Liauw SL, Benda RK, Morris CG, Mendenhall NP. Inflammatory Breast Cancer Carcinoma: Outcomes with Trimodality Therap for Nonmetastatic Disease. Cancer 2004; 100: 920-28.

BIBLIOGRAFÍA ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

1. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L; Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ. 2004 Mar 16;170 :983-94.
2. Hortobagyi GN, Sinpletary SE, Strom E. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. Diseases of Breast Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.645-60.
3. Perloff,M.; Lesnick,G.; Korzun,A.; et al: Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a cancer and leukemiaGroup B Study. J Clin Oncol. 1988; 6: 261-269.

4. Bedwineck,JM; Rao, DV; Perez, CA; et al: Stage III and localized stage IV breast carcinoma under irradiation alone vs irradiation plus surgery. Int. J. Radioat. Oncol. Biol. Phys,1982; 8: 31-36.
5. Zhongxing, L.;Strom, E.;Buzdar, AS.;et al: Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: Effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. . Int. J. Radioat. Oncol. Biol. Phys, 2000; 47: 1191-1200.

3.4. ESTADIO IV

La enfermedad diseminada sigue considerándose incurable en la actualidad. La supervivencia mediana global está entre 24 y 36 meses. La variabilidad clínica es muy grande, con evoluciones e historias naturales diferentes.
Los objetivos del tratamiento sistémico en el estadio IV de esta enfermedad son la paliación de síntomas y si es posible el aumento de la supervivencia.

Para determiar el tipo de tratamiento sistémico, cada paciente debe ser valorada individualmente. No existe un tratamiento estándar. Podemos considerar tres grupos de tratamiento:
-Hormonoterapia
-Quimioterapia (+/- HT)
-Trastuzumab +/-. Quimioterapia (en Her-2 positivas)

Para la selección de la Hormonoterapia (HT) debe cumplir preferentemente todos los siguientes criterios:
-Receptores de estrógenos y/o progesterona (+).
-Localización de las metástasis: Piel, tejidos blandos, hueso, ganglios y nódulos pulmonares.
-Intervalo libre de enfermedad largo (ILE). (Un ILE largo es factor predictivo de respuesta a la HT).
Según la respuesta a la primera maniobra hormonal se puede predecir la respuesta a una 2ª línea.

Para la selección de Quimioterapia (QT) deben cumplirse cualquiera de los siguientes criterios:
-Receptores hormonales negativos.
-Curso de la enfermedad metastásica rápidamente progresiva (síntomas graves).
-Localización de las metástasis: viscerales.
-Enfermedad refractaria a terapia hormonal.

Para la selección de tratamiento con Trastuzumab:
-Her-2 por inmunohistoquímica.
-Her-2 y FISH (+).

3.4.1. HORMONOTERAPIA

CRITERIOS GENERALES EN PACIENTES POSTMENOPAÚSICAS:

-Los inhibidores de aromatasa (IA) han demostrado ser más efectivos (% respuestas, beneficio clínico y tiempo a la progresión) que el Tamoxifeno en primera línea de tratamiento(1-3)(NE: Ib/A).
-En segunda línea han sido comparados los inhibidores de aromatasa con acetato de Megestrol, con diferencias a favor de los IA, en términos de tiempo a la progresión y tolerabilidad.
-Dos estudios de Anastrozol versus Fulvestrant en 2ª línea de tratamiento muestran que ambos son equivalentes (4) (NE Ib).

CRITERIOS GENERALES EN PACIENTES PREMENOPAÚSICAS

-Un metaanálisis en pacientes premenopáusicas concluye que la combinación de LHRH y tamoxifeno es superior a análogo de LHRH sólo(5) (NE Ia).
-El uso de análogos de la LHRH combinado con anastrozol en mujeres premenopausicas como 2ª línea de tratamiento hormonal produce beneficio clínico en el 75% de las pacientes (NE IIb).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La elección de la Hormonoterapia dependerá del tratamiento previo y del estado hormonal:

1. Para pacientes POSTMENOPÁUSICAS:

-Tamoxifeno en adyuvancia o no recibió HT:
- 1ª línea: Inhibidores de Aromatasa
- 2ª linea: Fulvestrant / Tamoxifeno
- 3ª línea: Progestágenos

-Inhibidor aromatasa en adyuvancia:
- 1ª línea: Tamoxifeno
- 2ª linea: Fulvestrant
- 3ª línea: Progestágenos

2. Para pacientes PREMENOPÁSICAS:
- 1ª línea: Ablación ovárica +Tamoxifeno ó Inhibidores de Aromatasa si recibió TAM adyuvante
- 2ª línea: Ablación ovárica + Inhibidor Aromatasa (Anastrozol) ó TAM
- 3ª línea: Progestágeno

TIPO DE HORMONOTERAPIA	
1. ANTIESTROGENOS:	
Tamoxifeno: 20 mg/día	
Fulvestrant 250 mg cada 28 días i.m.	
2. ABLACION OVARICA:	
Quirúrgica, radioterápica	
Análogo de LHRH: Goserelin 3,6 mg cada 28 días s.c.	
3. INHIBIDORES AROMATASA:	
No esteroideos o inhibidores:	Anastrozol 1 mg/día v.o.
	Letrozol 2,5 mg/día v.o.
Esteroideo o inactivador: Exemestano 25 mg/día v.o.	
4. PROGESTAGENOS:	
Acetato de Megestrol 160 mg/día v.o.	

La hormonoterapia se mantendrá hasta progresión o toxicidad inaceptable

3.4.2. QUIMIOTERAPIA

Los objetivos de la quimioterapia en este estadio es el control de síntomas, la mejoría de la calidad de vida y la prolongación de la supervivencia. Los beneficios en la supervivencia se estiman indirectamente (no existen estudios randomizados de QT frente a observación), se ha producido un aumento de la mediana de supervivencia con el paso del tiempo lo que algunos autores atribuyen a los nuevos agentes terapéuticos como taxanos, capecitabina y trastuzumab.
Actualmente existen tres tipos principales: poloquimioterapia, quimioterapia secuencial y monoterapia

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

1. POLIQUIMIOTERAPIA (PoliQT)

En estudios randomizados comparado a monoquimioterapia las tasas de respuestas son más altas, existe un mayor tiempo a la progresión pero presentan poco impacto sobre la supervivencia.
Generalmente presentan mayor toxicidad que la monoterapia.
Las combinaciones más activas son la de los Taxanos y antraciclinas.
Dos recientes estudios fase III comparando por un lado Docetaxel y capecitabina frente a Docetaxel solo(6), y Paclitaxel y Gemcitabina frente a Paclitaxel solo(7) han sido los primeros en mostrar un modesto aumento de 3 meses en la supervivencia para la combinación.

2.QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL

No hay evidencias convincentes de la superioridad de la poliQT respecto a la QT secuencial. Ensayos fase III comparando antraciclinas y taxanos frente a los mismos administrados de forma secuencial no detectaron diferencias en respuestas, tiempo a la progresión ni supervivencia,(8) (NE Ib).
Presenta una toxicidad menor, siendo una alternativa razonable a la poliquimioterapia.

3.MONOQUIMIOTERAPIA

La elección entre poliQT o QT secuencial se basará en la gravedad de los síntomas, localización de las metástasis, edad y comorbilidad, estado general (PS), tratamiento QT previo, etc. La poliQT podría utilizarse en pacientes en las que se requiere una respuesta rápida ante la amenaza vital por enfermedad rápidamente progresiva con metástasis viscerales.

TIPOS DE QUIMIOTERAPIA EN NO SOBREEXPRESIÓN HER-2

POLIQUIMIOTERAPIA

1. No antraciclinas previas (o no se ha completado dosis)
    - -Combinaciones de Taxano-Antraciclina: (TAC, AT, ET, etc.).
      Gran tasa de respuestas y en algún ensayo beneficio en la supervivencia.
    - -Combinaciones clásicas de Antraciclinas:
        - Tipo FAC, FEC, EC, AC, etc.

2. Contraindicación a antraciclinas o dosis completada.
    - -Combinaciones con Taxanos:
        - Paclitaxel/Gemcitabina
        - Docetaxel/Capecitabina
    - -Combinaciones sin Taxano:
        - CMF días 1 y 8.

    QT Secuencial: AC/Docetaxel, AC/Paclitaxel, etc.

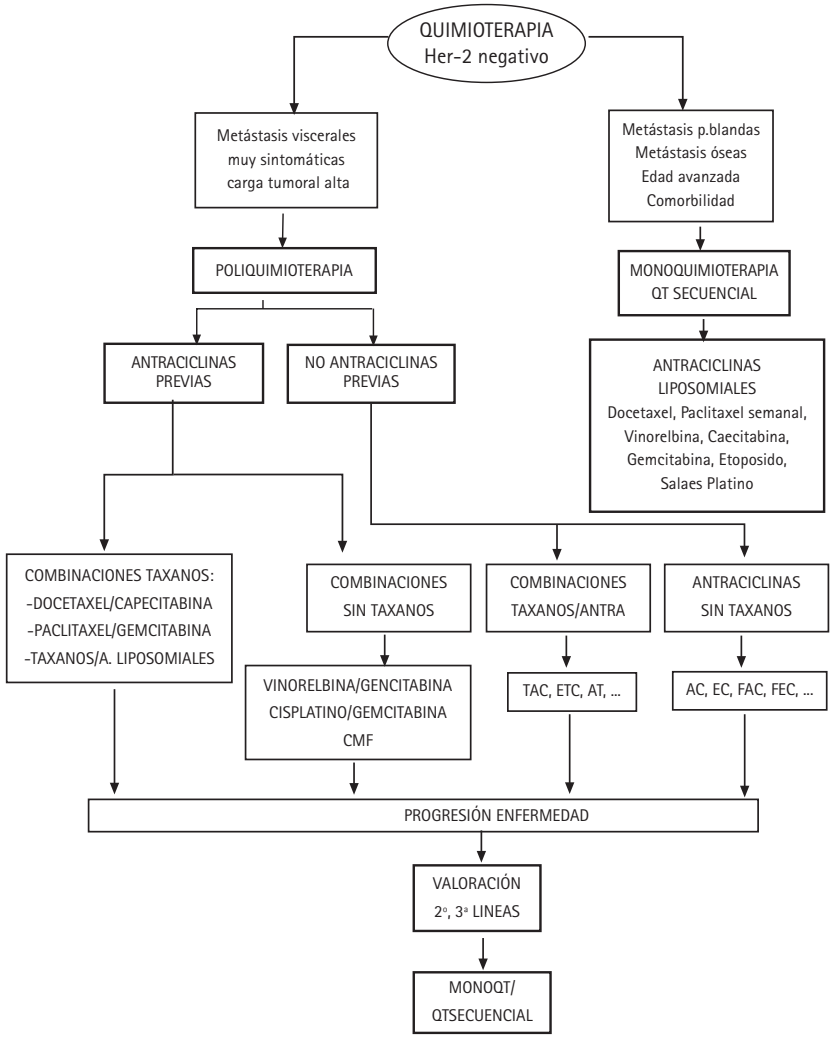
MONOQUIMIOTERAPIA

- -Antraciclinas liposomiales: Presentan menos cardiotoxicidad que las clásicas(9).
- -Taxanos: Docetaxel cada 3 semanas o Paclitaxel administración semanal.
- -Vinorelbina
- -Capecitabina10.
- -Gemcitabina
- -Fluoropirimidinas: 5-Fu, UFT oral, etc. Etopósido, Componentes de platino

CONSIDERACIONES FINALES

En las pacientes con receptores (+) puede, una vez finalizada la QT, iniciar tratamiento hormonal con objetivo de mantener la respuesta.
Importancia de la dosis: Las dosis por debajo de los niveles estándares se traducen en tratamientos subóptimos.
Duración: en general se recomienda administrar de 6-8 ciclos hasta estabilización de la respuesta o toxicidad inaceptable (Ver pautas de tratamiento en anexo Ñ)

QUIMIOTERAPIA EN TUMORES NO HORMONOSENSIBLES



3.4.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

CRITERIOS GENERALES

Aproximadamente entre 25% a 30% de todos los cánceres de mama sobreexpresan HER-2. Estos tumores tienen una historia natural más agresiva, un riesgo más alto de recurrencia, una frecuencia más alta de enfermedad visceral al diagnóstico de la recurrencia, y una probabilidad inferior de presencia de receptores hormonales 1-2. La sobreexpresión de Her-2 puede ser medida en el espécimen patológico por métodos de IHC y FISH.

Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del receptor HER2/neu, ha demostrado actividad antitumoral significativa en pacientes con el cáncer de mama metastático que sobreexpresan Her-2.

La evidencia acumulada respalda que Her-2 es un factor predictivo importante de respuesta a la quimioterapia2, condicionando un posible aumento de la sensibilidad a antraciclinas o taxanos. Sin embargo, los datos relativos a Her-2 como marcador de la resistencia a la hormonoterapia todavía no son concluyentes.

Trastuzumab, en general, es bien tolerado y con efectos adversos leves cuando se compara con tratamientos quimioterápicos estándar3 En los ensayos iniciales con Trastuzumab como un agente único en primera línea, alcanzó tasas de respuesta del 20 % al 25 %. Sin embargo, en pacientes previamente tratadas con quimioterapia, Trastuzumab en monoterapia aporta tasas de respuesta del 10 % al 15 %.

El empleo de Trastuzumab en la combinación con antraciclinas se ha asociado con toxicidad cardiaca grave hasta en el 16 % de pacientes4. Por esta razón, la recomendación presente es evitar Trastuzumab en la combinación con doxorubicina.
En combinación con paclitaxel produce, tasas de respuesta más altas, tiempo a la progresión más largo, y una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia total con una reducción del riesgo relativo de muerte del 20 %. Un extenso estudio fase II randomizado docetaxel vs docetaxel, Trastuzumab mejora la tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia global.

En la clínica Trastuzumab ha mostrado en la combinación con vinorelbina (5) o con carboplatino, ser sumamente activos como terapia de la primera línea así como en los pacientes que habían recibido la quimioterapia previa. (NE IIa)

Existe evidencia suficiente para indicar el empleo de Trastuzumab en el manejo inicial de mujeres con el cáncer de mama Her-2 positivo metastático, hormono-refractario.

Se desconoce durante cuánto tiempo debería ser administrado Trastuzumab, o si debería mantenerse con la quimioterapia de segunda línea después de la progresión de enfermedad a la primera línea o la validez de la administración trisemanal o su indicación en condición adyuvante.

Estudios sobre la farmacocinética de Trastuzumab, sugieren que sea permitido su administración cada 3 semanas, aunque no se dispone de estudios comparativos respecto a su utilización semanal (3) (NE IIa).

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

MONOTERAPIA:
La dosis establecida de Trastuzumab desde los estudios iniciales, tanto en monoterapia como en combinación es:
-Trastuzumab dosis de carga: 4 mg/kg semana 1, seguido de 2 mg/kg/semanas siguientes. (dosis mantenimiento)
-Para administración trisemanal: Trastuzumab dosis de carga: 8 mg/kg ciclo 1, seguido de 6 mg/kg ciclos sucesivos (dosis mantenimiento).

ESQUEMAS COMBINADOS QUIMIOTERAPIA TRASTUZUMAB:
Son muchos los fármacos que han demostrado mejoria en su eficacia combinados con trastuzumab: Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbina, Gemcitabina, carboplatino. (ver dosis y pautas en anexo Ñ)
Duración: No hay evidencia en la actualidad de cuanto tiempo debe mantenerse el trastuzumab, pero la tendencia actual es mantenerso asociado a otros esquemas de tratamiento ante la progresión de la enfermedad. Sólo se suspenderá por toxicidad al fármaco.

3.4.4. BIFOSFONATOS EN METÁSTASIS OSEAS

Las metástasis óseas de cáncer de mama aparecen en el 65 al 75% de las pacientes con cáncer avanzado. Pueden ser osteolíticas y osteoblásticas, siendo más frecuentes las primeras que las segundas, y a veces las lesiones presentan ambas características.

Suelen ser causa de las siguientes alteraciones:
-Dolor intenso.
-Fracturas patológicas, que pueden aparecer hasta en el 60% de esas pacientes.
-Hipercalcemia, que se observa en una proporción de entre 20 y 40% de las pacientes con metástasis óseas.

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de la molécula natural de pirofosfato, pero con mayor estabilidad que ésta, siendo resistentes a la acción enzimática de hidrólisis de los osteoclastos (1).

VARIEDADAES DE BIFOSFONATO

Los primeros en descubrirse, no contenían nitrógeno en su molécula y poseían una menor capacidad de inhibición de la reabsorción ósea (2):
-Etidronato
-Clodronato
-Tiludronato

Los siguientes, que si contienen nitrógeno en su molécula, son inhibidores más potentes de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos (2):
-Pamidronato
-Alendronato
-Ibandronato
-Risendronato
-Ácido zoledrónico: derivado imidazólico, es el bifosfonato de administración intravenosa más potente conocido en la actualidad.

EMPLEO TERAPÉUTICO

No está demostrado que su empleo profiláctico, de lugar a la disminución de incidencia de metástasis óseas.
En pacientes con metástasis oseas, su empleo no da lugar a un incremento de la supervivencia global de las pacientes, pero si a una disminución de los síntomas (dolor) y disminución de aparición de situaciones de hipercalcemia y a una menor necesidad de radioterapia y técnicas quirúrgicas sobre fracturas patológicas, ya que disminuyen las mismas; por lo tanto cabe esperar una mejoría en la calidad de vida (1,2).
Según la guía ASCO de 2003, sobre el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama, los bifosfonatos proporcionan un beneficio significativo a muchas de estas pacientes, si bien, resulta caro y no prolongan la supervivencia.

FÁRMACOS Y DOSIS:

- Pamidronato, en dosis de 90 mg, en infusión intravenosa durante dos horas, y repetido cada tres o cuatro semanas.

- Ácido zoledrónico, actualmente el fármaco de elección, en dosis de 4 mg; administrado por vía venosa, durante diez o quince minutos como máximo, cada tres o cada cuatro semanas (2).
Pamidronato y ácido zoledrónico, pueden ser administrados mientras proporcionen beneficio clínico, a lo largo de uno, dos años, o más tiempo, en función de las características de cada paciente y siempre debe asociarse a un tratamiento hormonal o citostático para la enfermedad metastásica.
Antes de cada administración debe cuantificarse la cifra de creatinina sérica, y demorar su administración en el caso de que el valor de la creatinina fuese de 3 mg/dl. ó superior.
Es conveniente administrar preparados de calcio por vía oral.

3.4.5. RADIOTERAPIA ENFERMEDAD DISEMINADA

La RT tiene un papel importante en la disminución de síntomas y en la mejoría de la calidad de vida. Se indica en las situaciones de metástasis oseas, compresión medular, metástasis cerebrales, meníngeas y de coroideas.

3.4.5.1. RADIOTERAPIA EN METÁSTASIS ÓSEAS

La radioterapia se realiza sola ó combinada con otros medios terapéuticos: bifosfonatos, actuaciones quirúrgicas ortopédicas previas a radioterapia (en huesos largos y en vértebras).

INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

La RT basa su indicación en el alivio eficaz del dolor asociado a la metástasis y en la reducción del riesgo de fracturas, lo que comporta una mejor calidad de vida.
La RT local exclusiva se utiliza sobre todo para las metástasis óseas con infiltración de partes blandas dolorosas (dolor nociceptivo somático y neuropático). Si se trata de una RT postoperatoria podrá iniciarse desde las 48 horas hasta las 4-6 semanas tras la cirugía.

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

El volumen de irradiación incluirá al menos la zona afecta. En la mayoría de los ensayos clínicos multicéntricos y metaanálisis (1,2,3,4) [NE Ia, Ib] realizados, se comparan diversos hipofraccionamientos (8 Gy vs 4Gy x 5 fracciones vs 3 Gy x 10 fracciones), aunque también se recurre a fraccionamientos estandar (20 ó 25 x 2 Gy) en los casos de mejor pronóstico.

-La eficacia antiálgica en las metástasis óseas de cáncer de mama es destacable:33 % de RC y 65- 85% de mejorías importantes. No hay diferencias en el efecto analgésico con los diferentes fraccionamientos realizados, en la disminución de la medicación analgésica, en la mejoría de la calidad de vida (5) [NE Ia] y en la duración media actuarial del alivio del dolor (6).

-Cuando se utiliza la fracción única, la incidencia de reiradiaciones es mayor (25% vs. 7%) También es mayor la incidencia de fracturas patológicas (3% vs 1.6%) y son similares las tasas de compresiones medulares (7)[NE Ia]

-No se han obtenido buenos resultados con dosis única < 6 Gy, incrementándose además las complicaciones de fracturas u compresiones medulares. (8,9)

-Se recomienda evitar dosis únicas en localizaciones concretas (médula cervical y huesos de carga con riesgo de fractura inminente)(10) [NE Ia].

-Es aceptable utilizar dosis únicas en volúmenes limitados y en pacientes con una expectativa corta de vida (<3 meses) (11). Pero en estos casos, y cuando existe una extensión difusa y dolorosa de la enfermedad metastásica ósea, también se pueden indicar técnicas de "hemibody" o de terapia con campos amplios (no es preciso que se irradie medio cuerpo). La utilización de terapia metabólica con radioisótopos (89Sr y 153Sm) en el cáncer de mama es muy baja y sólo se indica en lesiones blásticas (12,13).

3.4.5.2. COMPRESIÓN MEDULAR

INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA
Es la principal urgencia en Oncología radioterápica, ya que el resultado depende del tiempo entre la perdida de función y el diagnóstico y tratamiento.

Previamente a la radioterapia debe valorarse la posibilidad de un abordaje quirúrgico (descompresión y estabilización), especialmente en caso de dudas diagnósticas o en caso de precisarse estabilización por fractura vertebral que lesione la médula o las raíces o, también, en caso de antecedentes de radioterapia sobre la localización afecta.

La RT debe comenzar en lo posible antes de las 24 h del inicio de los síntomas.

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO
El volumen incluirá la zona afectada por la lesión.El tipo de fraccionamiento y la dosis total sigue bajo controversia en la literatura.
En los casos más favorables (diagnóstico precoz en pacientes con metástasis únicas y primario controlado), se han realizado tratamientos a dosis 2 Gy/dia x 20 fracciones (40 Gy) y 2 Gy/dia x 23 fracciones (46 Gy) (1).

En el resto de los casos se pueden utilizar diversos programas de fraccionamiento: (2,3.4) [NE III/B). Las dosis y ritmos más frecuentes utilizados son de 3 Gy x 10 (30 Gy) y 4 Gy x 5 (20 Gy), pudiendo incluso llegarse al de 8 Gy x 1.
Dichos programas han mostrado que no hay diferencias estadísticamente significativas en los resultados dependientes del fraccionamiento, y sólo depende del intervalo desde los síntomas hasta el inicio del tratamiento y del estado deambulatorio del paciente al inicio de la irradiación (3,5).

3.4.5.3. METÁSTASIS CEREBRALES

INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA
El tratamiento con radiaciones ionizantes tiene una finalidad paliativa o de alivio de los síntomas, e incluye la irradiación holocraneal +/- radiocirugía.

A) IRRADIACIÓN HOLOCRANEAL

La irradiación holocraneal es considerada como tratamiento estándar en pacientes con metástasis cerebrales y puede prevenir o retrasar la progresión de los déficits neurológicos, restaurar la función y disminuir la dependencia de corticoides.

La RT Holocraneal adyuvante (combinada con Cirugía o Radiocirugía) disminuye las recidivas y mejora la supervivencia además de mejorar la función neurológica. (1,2) y (3).

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO.
Como indica su nombre se irradia todo el endocráneo. La dosis recomendada oscila entre 2-3 Gy / sesión hasta un total de 30-40 Gy.

La indicación de RT Holocraneal exclusiva se establece en pacientes con metástasis cerebrales, con enfermedad sistémica activa y en pacientes con metástasis múltiples, utilizando diferentes esquemas en función de los factores pronósticos que se indican a continuación (4.5,6).

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO
-En pacientes con buen estado general y factores de pronóstico favorables se suelen pautar 14 sesiones de 250 cGy, ó 10 sesiones de 300 cGy para minimizar en lo posible los efectos secundarios crónicos tardíos (demencia y neuropatías).

-En pacientes con mal estado general y factores de mal pronóstico (corta expectativa de vida) suele bastar el esquema de 5 sesiones de 400 cGy o, incluso, 2 sesiones de 600 cGy.

B) RADIOCIRUGIA
Aumenta la supervivencia cuando se combina con la RT holocraneal (3) [NE Ia] en personas mayores y/o isquemia cerebral valorar +/- RT holocraneal.

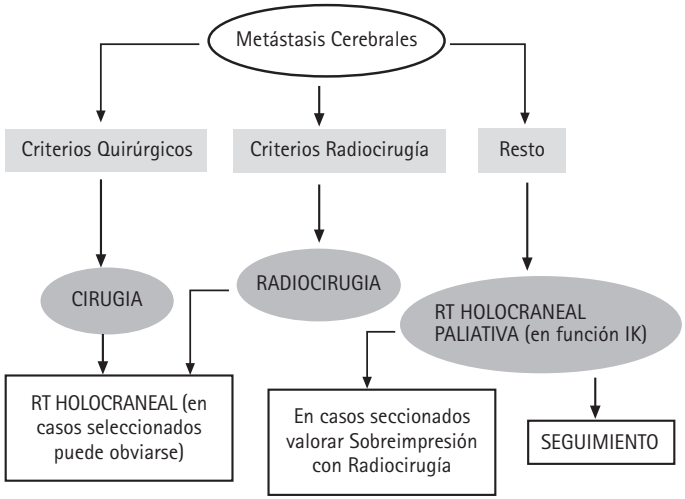
INDICACIONES DE RADIOCIRUGÍA (RC) (7)
Las situaciones en las que se debe valorar la cirugía en la metástasis cerebral son:

-La metástasis única. Tamaño mayor de 3,5 cm. Accesibles. Lesiones muy necrosadas, cavitadas (excepto las localizadas en tronco de encéfalo, tálamo, diencéfalo), valorando las localizadas en áreas motoras.
-Lesiones que ocasionan sintomatología aguda por su localización en cerebelo, que produce ataxia, u obstrucción del LCR.
-Lesiones asociadas a hemorragia intratumoral.

Pueden concretarse las siguientes:
-I.K = 80-100
-< 65-70 años, valorando patología asociada.
-</= 3 lesiones
-Primario con tratamiento activo eficaz
-Enfermedad a distancia controlada durante al menos 4 meses sin tratamiento activo.

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO
El volumen se limita a la o las metastasis con margen de 1-2 mm. La dosis recomendada al margen es de 20 Gy para T</=2 cm. 18 Gy para T= 2-3 cm y 16 Gy para T = 3-3.5 cm. en sesión única según tecnica habitual (7).

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE METÁSTASIS CEREBRALES



3.4.5.4. METASTASIS MENÍNGEAS

RADIOTERAPIA
Existe indicación de RT Holocraneal y/o de las zonas de compresión medular. tras la QT intratecal En los casos en que pueda existir una mala circulación intratecal de la QT, la irradiación focal puede mejorarla (1, 2, 3).

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO
Se realizará RT sobre cerebro +/- masas durales que compriman médula y provoquen neuropatías.
La dosis por sesión más común es la de de 300cGy, en 10 fracciones.

3.4.5.5. METÁSTASIS COROIDEAS

RADIOTERAPIA (1,2)
La RT se muestra efectiva, ya que la tasa de respuestas (visión completa o mejorada) alcanza el 60-67%.

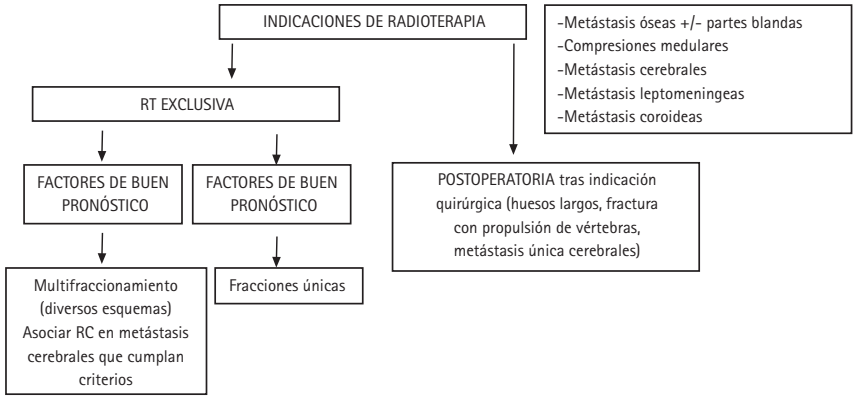
VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO
El volumen a irradiar incluye toda la coroides posterior hasta el ecuador, abarcando ambas coroides si la metástasis fuese bilateral
La dosis a administrar no está claramente establecida (3); actualmente se utilizan, 30 Gy en 10 fracciones y 40 Gy en 20 fracciones (4).

ESQUEMA DE INDICACIÓN DE RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTASICA

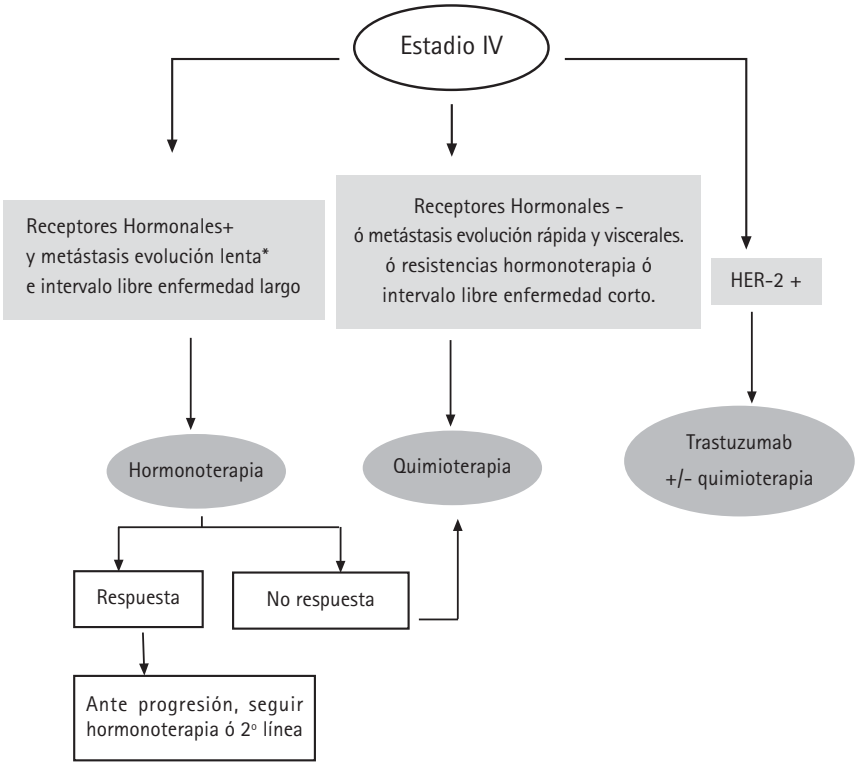
OBJETIVO: Mejorar los síntomas y la calidad de vida.

FACTORES influyentes en la decisión de tratamiento: la edad y el Índice de Karnosfky, localización y número de las metástasis, intervalo libre de enfermedad y tratamientos previos.

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR. Sistémicos (QT y/o HT), Tratamientos locales (RT, Quirúrgicos (ortopedia-trauma, neurocirujanos, etc.), psicólogos, unidades del dolor, etc.



3.4.6. ALGORITMO



* piel, tejídos blandos, huesos, ganglios y nódulos.

3.4.7. BIBLIOGRAFÍA

ONCOLOGÍA MÉDICA

1. Naboltz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study group. J Clin Oncol 2000; 18: 3758-3767.
2. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival un update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2003; 21: 2101-2109.
3. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2003; 14: 1391-1398.
4. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S et al. Double-bind, randomized trial comparingthe efficay and tolerability of fulvestrant versus anastrozol in postmenopausal women with advanced breast cancer progresing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002; 20: 3386-3395.
5. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester L et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopusal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19: 343-353.
6. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III 20 results. J Clin Oncol. 2002;20:2812-2823.
7. O'Shaughnessy, J, Nag, S, Calderillo-Ruiz, G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as first-line treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: interim results of a golbal phase III study (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:7a.
8. Alba, E, Martin, M, Ramos, M, et al./ Multicenter phase III randomized trial comparing sequential versus concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as fist-line treatment of metastatic breast cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:8a
9. Batist, G, Ramakrishnan, G, Rao, CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19:1444.
10. Talbot, DC, Moiseyenko, V, Van Belle, S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. Br J Cancer 2002; 86:1367.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl, J Med 2001; 344:783-92.
2. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al: Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2. Immunophenotype and Gene Amplification. J Clin Oncol 2001; 19:2587-2595.
3. Leyland-Jones, Gelman et al: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination with Paclitaxel. J Clin Oncol 2003; 21: 3965-3971.
4. Schneider JW, Chang AY, Rocco TP: Cardiotoxicity in signal transduction therapeutics: erbB2 antibodies and the heart. Semin Oncol 2001 Oct; 28(5 Suppl 16): 18-26
5. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al: Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19:2722-30.
6. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 2005 ;23:4265-74.
7. Fossati R, Confalonieri C ,Torri Vet al. Citotoxic and hormonaltreatment for metastatic breast cancer: A systematic review of published randomised trials involving 31150 women. J Clin Oncol 1998; 16:3439-3460

BIFOSFONATOS

1. Guideline ASCO: 2003 Update on the Role of Biphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer. J. Clin. Oncol 2003;21: 4042 – 4057.
2. J.R. Berenson: Recommendations for Zoledronic Acid Treatment of Patients with Bone Metastases. The Oncologist; 2005; 10(1): 52 – 62.

METÁSTASIS ÓSEAS

1. Wu JS. et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 ; 55 :594-605.
2. McQuay HJ. et al. Radiotherapy for the pallation of painful bone metastases. Cochrane Database Sys Rev. 2000; CD001793.
3. Falkmer U. et al. A systematic overwiew of radiation therapy effects in skeletal metastases. Acta Oncol.2003;42 :620-33.
4. Ratanatharathorn S. et al. Bone metastasis: review and critical análisis of random allocation trials of local field treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44:1-18.

5. Steenland E et al. The effect of a single fraction compared to múltiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol 1999; 52: 101-9.
6. Amichetti M. Comparative evaluation of two hypotractionated radiotherapy regimens for painful bone metastases. Tumori.2004; 90 :91-5.
7. Wai MS. et al. Palliation of metastatic bone pain single fraction versus multifraction radiotherapy, a systematic review of the randomised trials. Cochrane Database Syst Rev.2004;CD004721.
8. Bremer M., et al. Effectiveness of hypofractionated radiotherapy in painful bone metastases. Two prospective studies with 1x4 Gy and 4x4 Gy. Strahlenther Onkol.1999 ;175 :382-6.
9. Uppelschoten JM, WandersSL, de Jong JM. Single-dose radiotherapy (6 Gy): palliation in painful bone metastases. Radiother Oncol. 1995; 36:198-202.
10. Wu JS. et al. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases, an evidence-based practice guideline. BMC Cancer 2004; 4:71
11. Rose CM, Kagan AR. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. J Int Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40:1117-24
12. Chow E. et al. Palliation of bone metastasis: a survey of practice among Canadian radiation oncologists. Radiother Oncol.2000; 56: 305-14.
13. Tian JH. et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramehylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. Eur. J.Nucl.Med,1999 :26: 2-7.

COMPRESIÓN MEDULAR

1. Katagiri H. et al. Clinical results of nonsurgical treatment for espinal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:1127-32.
2. Lovey G, Koch K, Gademann G. Metastatic epidural spinal compression: prognostic factors and results of radiotherapy. : Strahlenther Onkol. 2001; 177 :676-9
3. Kovner F, Spigel S, Rider I, et al. Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment. J Neurooncol. 1999 ;42:85-92.
4. Donato V, Bonfili P, Bulzonetti N, et al. Radiation therapy for oncological emergencies. Anticancer Res. 2001 ;21 :2219-24.
5) Helweg-Larsen S., Sorensen PS., Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencins survaival and gait function in 153 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2000 ;46:1163-9)

METÁSTASIS CEREBRALES

1. Sperduto PW. et al. Preliminary report of RTOG 9508: a phase III trial comparing whole brain irradiation alone versus whole brain irradiation plus sterotactic radiosurgery for patiens with two o three unresected brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2000;48 (supl): 133a.
2. Sperduto PW. et al. Sterotactic radiosurgery with whole brain radiation therapy improves survaival in patients with brain metastases: report of radiation therapy oncology group phase III study 95-08. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:3a
3. Mahmoud-Ahmed AS., et al. Results of whole brain radiotherapy in patiens with brain metastases from breast cáncer: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:810-17.
4. Fokstuen T. et al. Radiation therapy in the management. Of brain metastases from breast cáncer. Breast Cáncer Res Treat 2000;62:211-216..
5. Andrews DW., et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to thee brain metastases: phase III results of the RTOG 95-08 randomised trial. Lancet. 2004 ;363 :1665-72.
6. Lock M., et al. Prognostic factors in brain metastases: can we determine patients who do not benificit from whole brain radiotherapy? Clin Oncol (R Coll radiol).2004; 16 :332-8.
7. Sperduto PW. A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases.Technol Cancer Res Treat. 2003 ;2 :105-10.

METÁSTASIS DE LA REGIÓN ORBITARIA

1. Rudoler SB., et al. Functional vision in improved in the majority of patiens treated with external beam radiotherapy for choroid metastases: a multivariate analysis of 188 patients. J.Clin: Oncol 1997; 15: 1244-1251.
2. D'Abbadie I., Arriagada R., et al. Choroid metastases: clinical features and treatments in 123 patients. Cancer. 2003; 98 :1232-8.
3. Amichetti M, Caffo O, Minatel E, Roncadin M, Valli MC, Lozza L, Panizzoni G
Ocular metastases from breast carcinoma: A multicentric retrospective study.
Oncol Rep. 2000;7 :761-5.
4. Wiegel T., et al. External beam radiotherapy of choroidal metastases-final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO95-08). Radiother Oncol.2002 ;64:13-8.

4. SEGUIMIENTO EN CANCER DE MAMA

Según las recomendaciones actuales, el objetivo del seguimiento de la persona que ha sido diagnosticada y tratada de un cáncer de mama, es:
1. Detección precoz de las recaídas locales potencialmente curables y segundos tumores primarios de mama.
2. Detección precoz y tratamiento de metástasis a distancia.
3. Detección y tratamiento de efectos secundarios derivados del tratamiento quirúrgico, radioterápico y oncológico
4. Dar apoyo psicológico y social a las pacientes.

Los datos de los que se dispone hasta la actualidad, apoyan un enfoque conservador más que intensivo en el seguimiento de estas pacientes tras el tratamiento inicial.
En general, el diagnóstico precoz de la recaída local o a distancia antes de la aparición de los síntomas mediante pruebas de laboratorio o radiológicas, no han demostrado impacto alguno en la supervivencia global o en la calidad de vida y además no existe una adecuada relación coste-efectividad.
Por ello no deben realizarse pruebas rutinarias radiológicas, ni de laboratorio, estando únicamente justificadas las mamografías, centrando el seguimiento en la anamnesis y el examen físico (1,2)
Sí se debe instruir a las pacientes sobre los síntomas y los signos de una recaída y explicarles que lo deben comunicar en cuanto aparezcan.

RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO

1. La Anamnesis debe ser guiada en función de los síntomas que podrían predecir una recurrencia o metástasis. En general se hará cada 3-6 meses los tres primeros años tras el tratamiento, cada 6-12 meses hasta el 5º año y después anualmente.

2. La Exploración física debe ser global, con especial atención al área locorregional (mamas, pared torácica y ganglios asilares y supraclaviculares) buscando signos/síntomas que sugieran recurrencias o efectos secundarios del tratamiento. Se hará con la misma frecuencia.

3. La Autoexploración es conveniente, aunque no hay ensayos randomizados y debe ser mensual.

4. Mamografías: Ante cirugía conservadora, el primer control debe hacerse a los seis meses de finalizada la Radioterapia y después anualmente, lo mismo que la mamografía contralateral, ya que cualquier mujer que ha padecido un cáncer de mama, tiene un riesgo global entre tres y seis veces mayor de padecer un segundo primario de mama que la población general (1).

5. Informar a las pacientes de los síntomas de una recurrencia.

6. Examen ginecológico: anual.

7. Adecuar y programar las vistas sobretodo los cinco primeros años.
El seguimiento lo realizara preferentemente la unidad encargada del tratamiento evitando controles innecesarios y repeticiones.

8. Detección de efectos secundarios del tratamiento:
-Alteraciones locales de la glándula mamaria (estéticas, fibrosis, retracciones...)
-Linfedema del miembro superior
-Efectos secundarios derivados del Tratamiento hormonal.
-Disfunción cardiaca secundaria a antraciclinas
-Mielodisplasia quimioinducida o leucemia

EXPLORACIONES NO RECOMENDADAS

No existe evidencia suficiente para justificar la realización sistemática de: Rastreo óseo, TAC, IRM y PET (2), a no ser que por la sintomatología o la exploración se considere pertinente. Tampoco están recomendadas las exploraciones sistematicas de torax y ecografias.

SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Basado en las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO) y el Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer of Health Canada, las exploraciones a realizar durante el seguimiento a las pacientes con cáncer de mama serán:

AÑO 1º	Cada 3 meses	Exploración física. Historia clínica.
	Cada 6 meses	Exploración física. Historia clínica. 1ª Mamografía tras radioterapia
	Cada año	Exploración física. Historia clínica Mamografía Revisión ginecológica
AÑO 2º - 5º	Cada 6 meses	Exploración física. Historia clínica
	Cada año	Exploración física. Historia clínica Mamografía Revisión ginecológica
A PARTIR DEL 5º AÑO	Cada año	Exploración física. Historia clínica Mamografía Revisión ginecológica
EL RESTO DE EXPLORACIONES SOLO SI SOSPECHA CLINICA		

No hay evidencia de que la realización de otras pruebas influya en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama.

Dado el avance conseguido en los tratamientos de cáncer de mama avanzado con mejoría de la supervivencia, se ha convertido en práctica habitual la realización analítica y marcador CA 15.3 en las revisiones cada 6 meses los primeros 5 años y anualmente a partir del 5º año. Este es un aspecto que obligará a su revisión sistemática a corto plazo en función a la evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mellink WA, Holland R, Hendriks JHCL: The contribution of routine follow-up mammography to on early detection of asynchronous contralateral breast cancer. Cancer 1991;67: 11844-8.
2. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al: 2000 update of recommendations for the use of tomors markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19:1865-78.
3. Gerber B, Krause A, Muller H, et al : Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: A prospective long-term study using transvaginal ultrasound. J Clin Oncol 2000; 18: 3464-70.

5. RECIDIVA LOCAL

1. TRATAMIENTO TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA.

Se denomina genéricamente recidiva local (RL) la reaparición del tumor maligno, en cualquier punto de la mama tratada. Se considera:

Recidiva verdadera, a aquella que aparece en la zona en donde se ubica el tumor primario, y que corresponde al área de la cicatriz quirúrgica o de boost de irradiación.
Recidiva marginal, a la que lo hace en los márgenes de dicha área.
Recidiva alejada, a la que se presenta en un cuadrante distinto de donde estaba el tumor primario.
La tasa esperable de RL en mama y axila tras la cirugía conservadora a los 5 años se sitúa entre un 4 y un 8 %, llegando a valores extremos que van desde un 1% hasta el 20%. Es más frecuente en los primeros 3 años y en su mayor parte se presentan en la zona en donde se ubicó el tumor primario. Entre 10% y 20% de las pacientes con antecedentes de cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora mas radioterapia tendrán RL entre 1 y 9 años después del tratamiento (2). En el ensayo del NSABP (3), se distribuyó aleatoriamente a un grupo de pacientes con tumorectomía con y sin RT. La incidencia acumulativa de RL fue del 14,3% de las tratadas con tumorectomía e irradiación frente al 39,2% de las que no recibieron RT ($p<0.001$. No hay diferencias entre los dos grupos en cuanto a superviviencia global e intervalo libre de enfermedad) (4, 5).

Su detección es habitualmente clínica, en forma de nódulo palpable, retracción progresiva en el área de fibrosis o aparición de signos inflamatorios. En otras ocasiones es mamográfica, con la observación de tumor o microcalcificaciones múltiples con características de neoplasia.
Generalmente la clínica y la mamografía permiten el diagnóstico, si bien se puede recurrir también, en caso de duda, a la resonancia magnética.
Todas las reapariciones de la enfermedad hay que valorarlas de una forma crítica, para determinar factores de orden clínico, terapéutico y biopatológicos que puedan ser elementos de predicción. En general suelen presentar mayor tasa de recidiva local las pacientes menores de 40 años, que no habían recibido quimioterapia adyuvante, con tumorectomias poco ampliadas en sus márgenes, sin RT previa, predomino de áreas de CDNI tanto dentro del tumor como en los límites, sobre todo si se asocia a un alto grado nuclear y multicentricidad del tumor.

La mastectomía de rescate es el tratamiento elegido, con excepción del debut inflamatorio. Existe una fracción mínima de pacientes que sufren RL de forma masiva, con esclerosis mamaria múltiple, extensión linfática intra o extraparenquimatosa, incluso dérmica que pueden infiltrar areola y pezón, y que hace inaccesibles a la cirugía de rescate a estos pacientes, siendo necesario un tratamiento quimioterapico previo.

La posibilidad de cirugía reconstructiva no debe tenerse en cuenta, en el sentido cosmético del término y cuando se usa suele ser con carácter oncoplástico.
Una nueva cirugía conservadora puede considerarse una opción de tratamiento de la RL dependiendo del carácter nodular de la recaída y del resultado estético. Kurtz (6) refiere un control del 68% a los 5 años en 50 casos tratados de esta forma; Osborne (7) tiene solo un 4% de segundas recaídas.

2. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCOREGIONAL TRAS MASTECTOMÍA

Se define como la recidiva de un carcinoma sobre el tejido cutáneo del área tratada quirúrgicamente.
La RL en pacientes con MRM puede aparecer en dos localizaciones:
1. Pared torácica, habitualmente de forma nodular.
2. Área ganglionar: Tanto a nivel axilar, supraclavicular o en la cadena de la mamaria interna.
La recurrencia local en la pared torácica después de una mastectomía suele ser percusora de una propagación amplia de la enfermedad, pero en un subconjunto de pacientes puede ser el único sitio de recurrencia. Para las pacientes que integran este subconjunto, una terapia adecuada, cirugía y/o radioterapia, pueden ser curativas (5,8).
Las pacientes que presentan una recurrencia en la pared torácica < 3 cm, recurrencia ganglionar mamaria interna y axilar (no supraclavicular, lo cual tiene una supervivencia más precaria), y un intervalo sin enfermedad mayor de 2 años antes de la resección, tienen la mejor posibilidad de supervivencia prolongada (9). La tasa de supervivencia sin enfermedad en una serie de pacientes en esta situación fue de un 25% a los 5 años, y de 15 % a las 10 años. La tasa de control local y regional fue de 57% a 10 años. Debe pensarse en administrar terapia sistémica a las pacientes que tienen recaídas locorregionales debido al alto riesgo de metástasis posterior. No hay estudios aleatorios controlados para guiar la atención de la paciente en esta situación.
el tratamiento depende de 3 factores:
1. Carácter unico o multiple de la lesion.
2. Estadio de la enfermedad.
3. Tratamientos previos.

Cuando la paciente presenta una mastectomía previa, el tratamiento de la RL consiste en la exéresis de la recaída, con tratamiento de quimioterapia ó radioterapia previas en el caso de que debute con componente inflamatorio.

Ante exéresis amplias, el tratamiento debe completarse con plastias de rotación abdominal o colgajos miocutáneos que cubran los defectos.

HORMONOTERAPIA

En recaídas con criterios de hormonodependencia y sin factores histológicos desfavorables (bajo grado, no invasión dérmica ni linfática masiva).

QUIMIOTERAPIA

En tumores irresecables de inicio, presentaciones inflamatorias /linfangíticas o tumores hormonoindependientes.

Hasta la fecha, el valor de una "2ª adyuvancia" no ha sido probado en ensayos clínicos contrastados, si bien, su uso es cada vez más frecuente en la práctica clínica dado el mal pronóstico que llevan asociadas muchas de las recaídas locorregionales. (1). Las pautas de quimio y hormonoterapia serán las mismas que en enfermedad localmente avanzada o metastásica.

RADIOTERAPIA

Deben distinguirse tres situaciones:
-Recaída tras tratamiento conservador (Cirugía y RT).
-Recaída local tras MRM, sin RT adyuvante.
-Recaída tras MRM con RT adyuvante.

RECAÍDA TRAS TRATAMIENTO CONSERVADOR CON CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA:

La Radioterapia podría estar indicada tras la escisión conservadora de la recidiva. Las condiciones óptimas para la conservación serían: tumores <= a 2 cm correspondientes a recidivas tardías (con un intervalo mayor de 3-4 años), preferentemente intraductales, bien diferenciados, sin émbolos linfovasculares y sin componente intraductal amplio y localizados lejos del lecho tumoral inicial (1) (NE IIa), pudiendo realizarse una exéresis seguida de un implante intersticial sobre el lecho quirúrgico con Braquiterapia de Baja o de Alta Tasa.

VOLUMEN DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

El volumen se limitaría al lecho de la recidiva, para lo que la técnica de irradiación de elección sería la braquiterapia. Con Braquiterapia de Alta Tasa la dosis se administrará en 8 fracciones de 4 Gy cada una (dosis total 32 Gy). Con Braquiterapia de Baja Tasa, la dosis podrá oscilar entre 30 y 50 Gy. (1, 2).
Si se realiza MRM u otra cirugía con bordes libres, no hace falta RT adyuvante. En caso de tener borde afecto es posible una reirradiación limitada a la zona de riesgo de la pared costal, pudiendo irradiarse también el área supraclavicular, si no se irradió previamente.
La recidiva axilar debe tratarse con cirugía, no indicándose la irradiación axilar adyuvante salvo que exista enfermedad residual (se recomendará al cirujano dejar clips metálicos a dicho nivel).

RECAÍDA TRAS MASTECTOMIA SIN RADIOTERAPIA ADYUVANTE:

Siempre se plantea, a ser posible tras la exéresis de la recaída, una radioterapia en los volúmenes adecuados al caso clínico, teniendo en cuenta su localización (en pared costal o ganglionar), número de nódulos y volumen tumoral. (3) (NE IV). Se asociará siempre la quimio/hormonoterapia (concomitante o secuencial) (3).

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

El volumen blanco incluirá la pared costal con amplitud y la fosa supraclavicular, evitándose la irradiación axilar y de la cadena mamaria interna, a no ser que esté clínicamente afecta, probabilidad que oscila entre el 3-6 % (4,5) (NE III).
La dosis dependerá del volumen tumoral en el momento del tratamiento, 50 Gy para el lecho de resección, en caso de bordes negativos, alcanzando 60 Gy en caso de bordes afectos (con reducción de márgenes tras los 50 Gy). Si el tumor residual es < 3cm, se alcanzarán entre 60-65 Gy, pudiendo llegar a 70 Gy si el tumor mide > 3cm.

OTRAS ESTRATEGIAS

Con la combinación de hipertermia concomitante se están mejorando los resultados del tratamiento, lográndose un control local del 80 % en lesiones inferiores a 3 cm., y del 65 % para lesiones mayores de 3 cm. (4, 5). En lesiones ulceradas el control desciende al 30 % (6).
La terapia fotodinámica tan sólo consigue respuestas completas del 20 %, con un tiempo de respuesta medio de 2,5 meses. Tiene una penetración entre 5 – 10 mm, no utilizándose si la recidiva alcanza más allá de los 10 mm de profundidad.

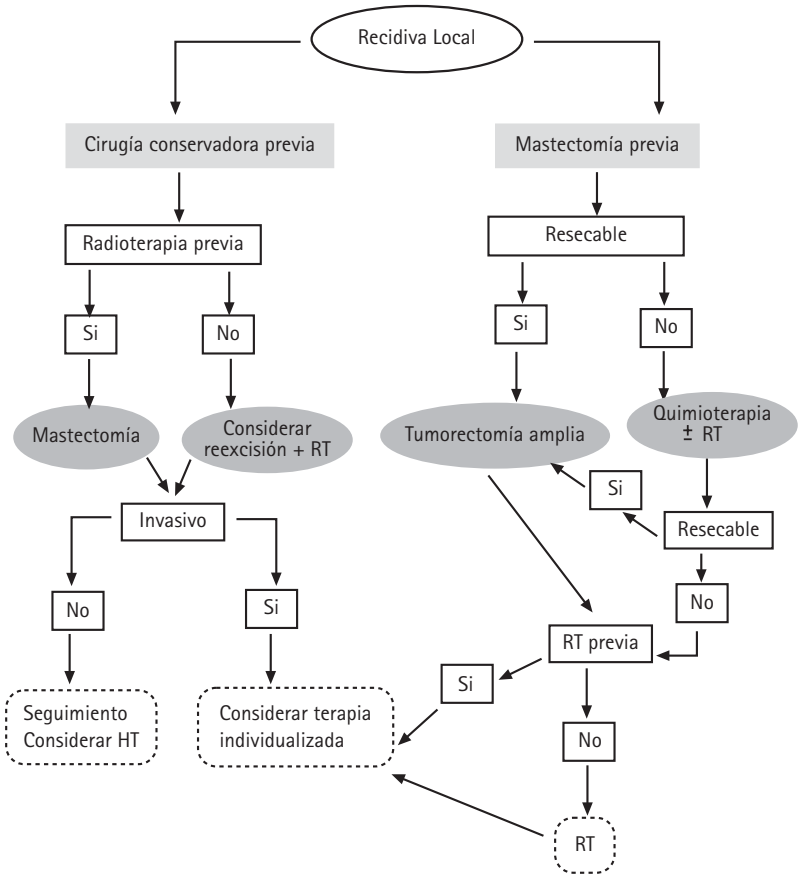
RECAÍDA TRAS MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA CON RADIOTERAPIA ADYUVANTE:

La primera opción es siempre la cirugía con exéresis amplia, con o sin injerto o colgajos miocutáneos. Sólo se indicará la reirradiación cuando existan bordes afectos o próximos, sobre todo si la recidiva es cutánea.

VOLUMEN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

El volumen irradiado será el apropiado al caso clínico. Si se trata de recidivas únicas se incluirá la región afecta. Si las recidivas son múltiples o tienen carácter difuso se irradiará con amplitud la pared costal. La dosis oscilará entre 30 y 50 Gy en función del volumen a irradiar a ritmo de 2 Gy / día, con valoración de una sobredosificación focal, en función de las características del caso clínico.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCAL



BIBLIOGRAFÍA

CIRUGÍA

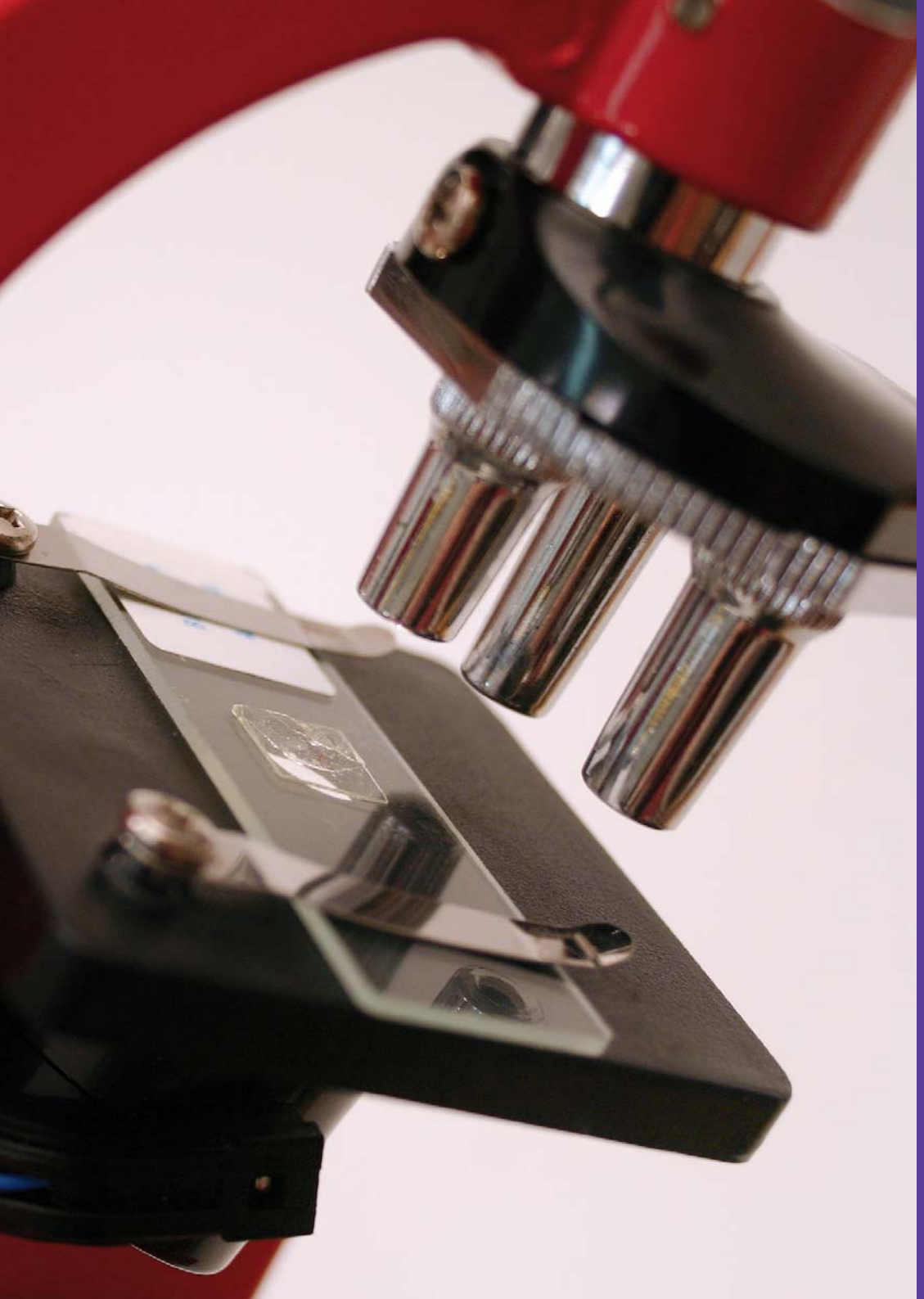
1. Montero Ruiz. Seguimiento de la paciente tratada de cáncer de mama disponible en http://www.unitet.edu.
2. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, et al: Mastectomy versus breast-conseving tferapy in the treatment of stage I and II carcinoma of breast a randomized trial at the National Cancer Institute. J. Clin. Oncol. 1992;10: 976-983.
3. Fisherb, Redmon C. Poisson R. Eigth years results os a randomised clinical trial comparing total mastectomy and lumbestomy with or without irradiation in the treatment os breast cancer. N. Eng J Med, 1989; 320: 822-828.
4. Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, et al: The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. Cancer, 1986; 58: 1214-1218.
5. Haffy BG, Fischer D, Beinfield M, et al: Prognosis following local recurrence in the consevatively treated breast cancer patient. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1991; 21: 293-298.
6. Kurtz JM, Amalric R, Brandone. Local recurrence after breast conserving surgely and radiotherapy. Frecuency, time course and prongnossis. Cancer,1989; 63:1912-1917.
7. Osborne MP. Salvage mastectomy. Semin Surg Oncol, 1991; 7:291-295.
8. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ et al: The results of radiathion therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. International Journal of Radiatión Oncology, Biology, Phisics 1991; 21(2): 299-310.
9. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR et alt: Survival following locorregional recurrence of breast cancer: univariante and multivariante analysis, Internatinal Journal of Radiation Oncology, Biology, Phisics,1992; 23 285-291.
10. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR et alt: Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Phisics, 1990; 19: 851-858.

ONCOLOGÍA MÉDICA

1. Fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of desease. E Rivera, FA Holmes, AU Buzdar, L Asmar, S Kau, G Frashchini, et al. The Breast J ; 2002; 8 : 2-09.

RADIOTERÁPICA

1. Hannoun-Levi JM., Houvenaeghel G., Ellis S,. et al. Partial Breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys . 2004; 60:1385-1392.
2. Guix B, Lejarcegui JA., Tello G., et al. Second conservative treatment for early breast cancer: a non-randomized comparison with mastectomy. In Joint Brachytherapy Meeting.[Abstrac] Radiother Oncol; 2004; 7 :s38.
3. NHMRC National Breast Cancer Centre. Clinical Practice Guidelenes for the management of advanced breast cancer 2001. National Health and Medical Research Council pp 61-65.
4. Marie E. Taylor, Carlos Perez y Seymour H. Levitt. Breast: Locally Advanced (T3 and T4), Inflamatory and recurrent tumours pp1415-1448. En C. Perez, LW Brady, Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincot-Raven 1998.
5. Ben Yosef R, Vigler N, Inbar M, Vexler A. Hyperthermia combined with radiation therapy in the treatment of local recurrent breast cancer. Isr Med Assoc J 2004; 6: 392-5.
6. Gonzalez DG, van Dijk JDP, Blank LECM. Chest wall recurrences of breast cancer: Results of combined treatment with radiation and Hypertermia. Radiother Oncol 1988; 12: 95-103.



6. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC)

El ganglio centinela es el ganglio que primero recibe las células neoplásicas desde el tumor primario y que por tanto albergará con mayor probabilidad una diseminación metastásica inicial.
La técnica del BSGC se admite actualmente como una técnica estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama con el objetivo de evitar las linfadenectomías axilares innecesarias, disminuyendo la morbilidad que esta técnica conlleva (NE IIb)(1).

INDICACIONES

-Cáncer de mama infiltrante igual o menor de 2 cm (T1).

-Cáncer de mama intraductal con necrosis (de variedad comedociana, de alto grado,) o en intraductales extensos (3cm).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Tumor infiltrante mayor de 2 cm.

-Presencia de una o varias adenopatías axilares positivas para metástasis por PAAF o BAG (palpables).

-Cáncer de mama intraductal de pequeño tamaño. En estos tumores, como norma general, no se realiza linfadenectomía axilar porque no sobrepasan la membrana basal, siendo su malignidad local.

-Embarazo y lactancia.

-Tumor multicéntrico.

-Radioterapia previa.

CRITERIOS TÉCNICOS

-La localización del ganglio (o ganglios) centinela puede hacerse con isótopos radiactivos, generalmente nanocoloides de albúmina marcadas con 99-Tc, técnica que puede combinarse con la colorimétrica utilizando como colorantes el azul patente o el azul de isosulfán (8). Aunque el método combinado con isótopo y colorante incrementa la eficacia técnica (NE IIb) (2), se considera que usando solamente 99-Tc se puede obtener una tasa de falsos negativos igual o inferior al 5% sin los riesgos del uso de colorantes, principalmente reacciones anafilácticas.

-La inyección se puede realizar en el área centromamaria (subareolar), subcutánea en el cuadrante afecto o peritumoral, consiguiendo una emigración superior al 95% incluso en mamas operadas o biopsiadas previamente. La inyección del isótopo se realiza entre 2-24 horas antes de la cirugía. La inyección del colorante se realizará entre 5 y 20 minutos antes del inicio de la misma (5).

-El estudio intraoperatorio del ganglio centinela permite realizar la cirugía en un solo acto con un tiempo de intervención aceptable. Esta técnica se puede seleccionar en pacientes que tengan alta probabilidad de metástasis ganglionares (carcinomas infiltrante >10mm, carcinomas "in situ" extensos o con necrosis) frente a los de baja probabilidad de metastasis ganglionares que se estudiarían en biopsia diferida: Carcinomas infiltrantes < de 10 mm, carcinomas "in situ"y lesiones de alta sospecha < 10mm sin confirmación histológica o muestra insuficiente de BAG.

-La ténica de la BSGC requiere la existencia de un equipo multidisciplinar formado por cirujanos, anatomopatólogos y médicos especialistas en medicina nuclear (3). En los centros en que no se disponga de Servicios de Medicina Nuclear se puede acordar la inyección del isótopo con los Servicios de Medicina Nuclear de centros cercanos.

Persisten algunos puntos controvertidos como:
1. Practicar la biopsia del ganglio de la cadena mamaria interna siempre que éste resulte marcado por el 99-Tc.

2. No practicar el vaciamiento axilar en caso de aparición de micrometástasis (nidos celulares de 0,2 mm a 2mm) en los ganglios centinela, salvo en el contexto de ensayos clínicos. No existe evidencia de que las metástasis submicroscópicas (<0,2mm) sean predictivas de mala evolución y su tratamiento está en discusión.

3. En cuanto al manejo de la sonda en el quirófano se acepta por el grupo de trabajo que, al no existir literatura al respecto, podría ser manejada tanto por el especialista en medicina nuclear, por el cirujano o por ambos, si bien ha de tenerse en consideración la legislación vigente respecto al uso y manipulación de sustancias radiactivas.

4. En caso de axila cínicamente positiva al tacto, se acepta la utilidad de explorar los ganglios axilares mediante ecografía, y punción si procede, en el estudio de imagen previo a la aplicación de la BSGC (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Acea Nebril B, Candia Bouso B, Sobrido Prieto M, Ramos Boyero M. Editores. Biopsia del ganglio centinela en enfermes de cáncer de mama. A Coruña: Asociación Española de Cirujanos; 2003.
2. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996; 276: 1818-22.
3. Cantin J, Scarth H, Levine M et al: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. CMAJ 2001; 165: 166-72.
4. Gordon F, Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi .Proceedings of the consensus conference on the role of the sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19-22, 2001 Philadelphia, PA,USA. The Breast Journal 2002:8(3):126-38.
5. Sociedad Española de Cirugía Oncológica: Conferencia de consenso sobre ganglio centinela en cáncer de mama. Rev Oncol 2002;4(3):154-6.
6. Schwartz GF. Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: Current update. The Breast 2004; 10:85-88.
7. Specht MC, Fey JV, Borgen PI et al.: Is clinically positive axilla in breast cancerreally a contraindication to sentinel node biopsy? J Am Coll Surg 2005;200:10-4.
8. Gimenez J, Fuster C A, Vazquez C. Selective biopsy of the sentinel node: Technique and present state in the different tumors. Rev. Oncol 2003; 5 (2):116-120.

7. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA

La mayoría de los cánceres de mama se desarrollan en mujeres sin antecedentes familiares y se consideran por ello esporádicos. Sin embargo, de un 15 a un 20% de los cánceres de mama se asocian a antecedentes familiares, aunque desconocemos en qué medida esta agregación familiar es debida al azar, o a influencias ambientales y estilos de vida compartidos o a una susceptibilidad genética. Nos referimos a estos casos como Cáncer de Mama Familiar.

Por otro lado, alrededor del 5-10% de los casos de cáncer de mama se atribuyen a genes de predisposición de alto riesgo y herencia autosómica dominante, y poco menos de la mitad de ellos son debidos a mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2. Sólo una minoría de casos se deben a genes de alto riesgo muy poco frecuentes como TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), ATM (ataxia telangiectasia), etc. En estos casos hablamos de Cáncer de Mama Hereditario. Generalmente estos casos de cáncer de mama se reconocen por aparecer a edades muy tempranas y/o estar asociados a fuerte agregación familiar.

RIESGO DE CÁNCER ASOCIADO A MUTACIONES EN LOS GENES BRCA1 Y BRCA2

Aunque las mutaciones de estos genes son raras en la población general (0,2%), responden de casi la mitad de los casos de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario. Su importancia radica en su elevada penetrancia: las mutaciones de BRCA1 predicen un riesgo acumulado de cáncer de mama a los 70 años de un 65% (51-75%), y un riesgo de cáncer de ovario de un 39% (22 a 51%); el riesgo asociado a BRCA2 es de un 45% (33 a 54%) para el cáncer de mama, y de un 11% (4 a 18%) para el cáncer de ovario. No obstante, en familias con múltiples casos de cáncer de mama y ovario estos riesgos son aún mayores. Además pueden aparecer otros cánceres asociados a BRCA1 (cuello y cuerpo uterino, páncreas) y a BRCA2 (próstata, páncreas, y posiblemente también de vesícula biliar, gástrico y melanoma, así como un claro incremento de riesgo de cáncer de mama en el varón).

CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER

Se recomienda remitir a una Unidad de Consejo Genético en Cáncer a aquellas mujeres en las que se sospeche un Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario. Los criterios clínicos de sospecha de este síndrome son:

-Familias con un único caso de cáncer de mama
- -Cáncer de mama primario bilateral antes de los 40 años, o
- -Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, o
- -Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente.

-Familias con dos casos en familiares de primer grado
- -Dos cánceres de mama diagnosticados, al menos uno antes de los 50 años, o bilateral, o
- -Dos o más casos de cáncer de ovario, o
- -Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares, o
- -Un cáncer de mama en una mujer y un cáncer de mama en un varón

-Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado

El Consejo Genético en Cáncer constituye un proceso de comunicación entre un médico y un individuo preocupado por su riesgo personal y familiar de cáncer. Los objetivos de este proceso incluyen la valoración individual de riesgo, proporcionar unos conocimientos básicos de genética y el apoyo emocional necesario para afrontar esta información. Es muy importante seleccionar al miembro de la familia más adecuado para realizar el test genético (el que más probabilidades tenga de ser portador). Antes de obtener el consentimiento informado para realizar la determinación genética, se informará de los riesgos, beneficios y limitaciones del test. Una vez realizada la prueba genética se interpreta su resultado (Verdadero Positivo, Verdadero Negativo, Indeterminado, Variante de Significado Incierto o Polimorfismo) y se discuten las diferentes opciones para el diagnóstico precoz y para la reducción del riesgo. El consejo genético está basado en los principios de autonomía, confidencialidad y privacidad.

RECOMENDACIONES A LOS PORTADORES DE MUTACIONES EN BRCA1 Y BRCA2

1. SEGUIMIENTO INTENSIVO

El objetivo del seguimiento es detectar precozmente los cánceres de mama y ovario cuyo riesgo está incrementado en las portadoras de una mutación en BRCA. Las recomendaciones actuales de diagnóstico precoz para estas pacientes incluyen: (1,2,6)

-Autoexploración mamaria mensual postmenstrual desde los 18-25 años.

-Exploración clínica mamaria realizada por un médico experto desde los 25-35 años, con periodicidad entre 6-12 meses.

-Mamografía/ecografía anual a partir de los 25-35 años. Se debe considerar la RM, cuya sensibilidad es superior a la de la mamografía y ecografía , sobre todo en mamas densas y con la ventaja sobre la mamografia de que no irradia (6).

-Exploración ginecológica con ecografía transvaginal y determinación sérica de CA 125, con una periodicidad semestral o anual a partir de los 25-35 años.

-En varones con mutación de BRCA2 (riesgo de cáncer de mama 6%): sólo se recomienda advertir al paciente y a su médico de mantener un alto índice de sospecha ante cualquier síntoma. Se aconseja una exploración prostática anual (mediante tacto rectal) y determinación serológica del PSA a partir de los 40-50 años.

2. QUIMIOPREVENCIÓN

Los datos con respecto al uso de tamoxifeno como agente quimiopreventivo en los portadores de mutaciones de BRCA son limitados y controvertidos (3,5). El tamoxifeno se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica, cáncer de endometrio y síntomas relacionados con la menopausia. En la actualidad no hay una relación riesgo-beneficio global clara para su empleo en la quimioprevención. Continúa siendo necesario un mayor seguimiento de los actuales ensayos para estudiar la incidencia de cáncer de mama, mortalidad y toxicidad. En todo caso, podría considerarse una opción razonable para mujeres jóvenes (< 50 años), especialmente si están histerectomizadas y son portadoras de mutación en BRCA2 (ya que el 75% de los tumores asociados a BRCA1 son ER-negativos).

Otros compuestos actualmente en estudio son el raloxifeno y los inhibidores de aromatasa, pero todavía no hay datos sólidos que permitan recomendar su uso, ni menos aún en esta población BRCA.

La quimioprevención para el cáncer de ovario es aún más incierta. El uso de anticonceptivos orales ha demostrado ser preventivo para el cáncer de ovario en un estudio de casos-controles, pero potencialmente podría causar un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama.

La recomendación más interesante que podemos realizar a estas mujeres es ofrecerles la posibilidad de participar en ensayos clínicos prospectivos de quimioprevención.

3. CIRUGÍA PROFILÁCTICA

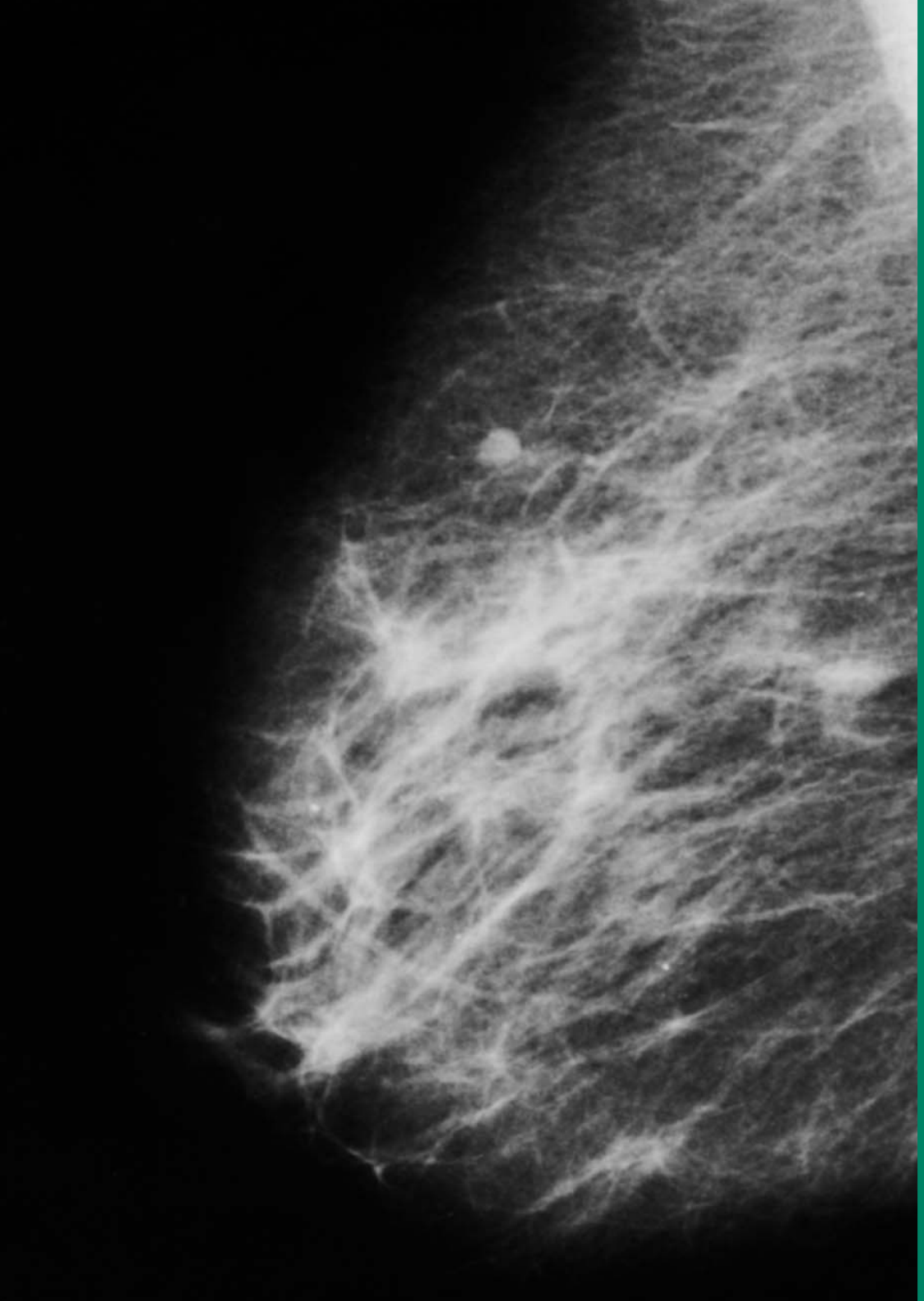
La mastectomía bilateral profiláctica en mujeres con elevado riesgo genético es capaz de reducir entre un 90-95% el riesgo de cáncer de mama, como ha quedado demostrado en varios estudios retrospectivos y en un reciente estudio prospectivo (7). Hasta la fecha, la reducción del riesgo de cáncer de mama no ha producido un efecto en la supervivencia. El momento para ofrecer la cirugía es controvertido, porque puede ser inaceptable para muchas mujeres jóvenes. En cuanto a las técnicas existen dos opciones: la mastectomía simple o total y la mastectomía subcutánea. Esta última ofrece un mejor resultado cosmético y disminuye el riesgo en un 90%, aunque se dispone de menor experiencia. La mastectomía simple elimina el riesgo en un 95% o más, pero con gran perjuicio estético. Lógicamente no se debe hacer linfadenectomía axilar y es conveniente plantear la reconstrucción inmediata por motivos psicológicos.

Por otro lado, la salpingo-ooforectomía bilateral puede ser considerada como un procedimiento preventivo efectivo que permite reducir el riesgo de cáncer de ovario en un 96% en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2. La intervención no evita un 4% de riesgo de carcinoma peritoneal primario. Dos recientes estudios, uno prospectivo (4) y otro de casos-controles (8) avalan estos datos. Asimismo también parece disminuir el riesgo de cáncer de mama hasta en un 53% (en la misma magnitud que el tamoxifeno en el estudio de prevención P-1). Puede llevarse a cabo vía laparoscópica con la precaución de extirpar las trompas y examinar la cavidad pélvica y abdominal ya que el cáncer ovárico oculto puede aparecer hasta en un 17% de los casos. Esta técnica podría plantearse a partir de los 35-40 años, cuando la mujer haya completado sus deseos de tener descendencia.

Resulta crucial discutir con las portadoras todas las alternativas y sus beneficios e inconvenientes. Las medidas más agresivas como la cirugía profiláctica deben ser objeto de una profunda reflexión, nunca acciones precipitadas ni urgentes. Es esencial una valoración psicológica para garantizar que se toma la decisión apropiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burke W et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997; 277:997.
2. Documentos de Consenso en Cáncer Hereditario 2004. Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Disponible en www.seom.org.
3. Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998, 16; 90: 1371-88.
4. Kauff ND, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002; 346:1616
5. Narod SA et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet 2000; 356:1876
6. Programa de Consejo Genético en Cáncer. Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana. Conselleria de Sanitat 2004.
7. Rebbeck TR, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Syudy Group. J Clin Oncol 2004; 22:1055
8. Rebbeck TR, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346:1616.



8. CÁNCER DE MAMA Y SITUACIONES ESPECIALES

8.1. CÁNCER BILATERAL

En el C.M. Bilateral debemos distinguir el C. Bilateral metastático o por invasión desde la mama contralateral y C.Bilateral verdadero, que se trata de 2 tumores primitivos e independientes.

Estos a su vez pueden ser:
El CM bilateral Simultáneo ó sincrónico (CMBS) es el detectado a la vez o en los 6 meses siguientes al primer diagnóstico, el pronóstico viene marcado por el más grave de los tumores.
El CM bilateral metacrónico o secuencial, es más frecuente. El pronóstico viene marcado por las características del tumor. En CMBM las pacientes que han recibido tamoxifeno hay una mayor frecuencia de receptores hormonales negativos (4).

El CM bilateral sincrónico tiene menor supervivencia global y menor control local comparado a la forma de presentación metacrónica (1).
Las pacientes que han sufrido un Cáncer de Mama (CM) tienen mayor riesgo de padecer una segunda neoplasia mamaria (1,5-5,5 veces) (1). La incidencia de CM bilateral varía entre el 1-14%, y el riesgo anual de CM contralateral es de0,5-0,8% (1).

FACTORES DE RIESGO DE BILATERALIDAD:

Edad en el momento del diagnóstico. Cuanto mas joven mayor riesgo.
Antecedentes familiares directos muy severos
Aumento del riesgo con el aumento de la supervivencia
Exposición a radiaciones ionizantes
Se ha observado un incremento de la frecuencia de C.I.S. contralateral desde la implantación de la mamografía en el seguimiento anual de las mujeres tratadas por C.M., hasta un 33%.
También es evidente la disminución de la bilateralidad metacrónica con el uso del Tamoxifeno o actualmente con otros antiestrógenos, sobre todo en la mujer postmenopausica.
La multicentricidad también predispone a la bilateralidad

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

La bilateralidad no contraindica la Cirugía Conservadora.
En el caso de CMBS se tratará según protocolo de estadificación aconsejando siempre el tratamiento conservador.

En el CMBM se tratará según protocolo, recomendando los tratamientos conservadores.
En el CMB metastático la cirugía no tiene criterios de radicabilidad.
En una mujer con altos factores de riesgo de bilateralidad someteremos a la mama contralateral a observación meticulosa, biopsia contralateral en espejo o mastectomía profiláctica

RADIOTERAPIA

Las indicaciones de la RT se mantienen de acuerdo con la estadificación de cada tumor, analizando cada mama de forma independiente. No hay inconveniente alguno en la irradiación de ambas mamas y regiones linfáticas pertinentes, incluso de forma simultánea. Deberá prestarse especial atención a que no haya superposición de haces en la parte central del tórax.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

La indicación del tratamiento viene marcada por las características del tumor (5), pero teniendo en cuenta las limitaciones de toxicidad de tratamientos previos. Esto condiciona la realización de pruebas complementarias que ayuden a determinar los riesgos de toxicidad acumulativa, y la idoneidad de las técnicas y fármacos a utilizar (6).

Se recomienda valoración del Estado Menopaúsico (determinación de niveles hormonales en plasma) y de Factores de Riesgo Cardiovascular (6).

La determinación del estadio inicial marcará el orden del tratamiento locorregional y sistémico (Neoadyuvancia, adyuvancia), según protocolo del centro.

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

En tumores de bajo riesgo, receptores hormonales positivos: Hormonoterapia siguiendo las mismas recomendaciones que en la 1ª adyuvancia (postmenopaúsica, premenopáusica) pero valorando los tratamientos previos.

En tumores de riesgo moderado o alto, quimioterapia según protocolo del centro, y hormonoterapia secuencial para pacientes con tumor hormonodependiente. Evidentemente muchas de estas pacientes van a requerir un esquema de quimioterapia individualizado, debiéndose considerar el uso de taxanos y antraciclinas liposomiales.

8.2. CARCINOMA OCULTO

El cáncer de mama primario oculto es aquel que debuta con la aparición de un adenocarcinoma compatible con origen mamario en los ganglios axilares o en forma de metástasis extraganglionar sin evidencia clínica ni radiológica de tumor en la mama. Su incidencia oscila entre el 0.3 y el 1% de las neoplasias malignas de la mama siendo mayor su frecuencia en pacientes postmenopáusicas (1).

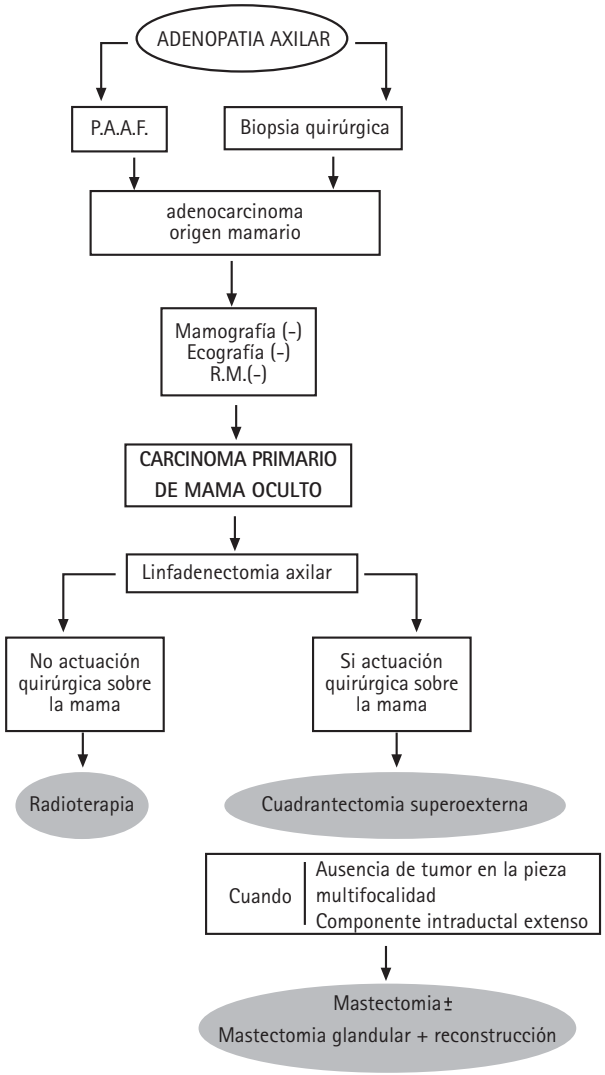
METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

La punción aspiración con aguja fina (P.A.A.F) permitirá detectar celularidad compatible con adenocarcinoma de origen mamario en un numero elevado de casos. Cuando la citología no sea concluyente hay que recurrir a la confirmación histologica. Una vez confirmada una metástasis ganglionar o extraganglionar por un carcinoma se debe intentar confirmar en lo posible un origen mamario, para lo que actualmente se recomienda el empleo de marcadores inmunohistoquímicos (2-4): GCDFP-15 (positivo en un 70% de las metástasis por carcinoma de mama en ganglios axilares); receptores de estrógenos y progesterona (sensibilidad menor del 40%); citoqueratinas (CK) 7 y 20 (la inmensa mayoría de carcinomas mamarios son CK 7+ y CK 20-). Hay que excluir que el cáncer se origine sobre la prolongación axilar de la glándula mamaria. Para ello se recomienda una biopsia escisional amplia que incluya más de un ganglio linfático. Una vez obtenido el diagnostico debe descartarse la presencia de un tumor primario mamario no palpable. La mamografía y la ecografía permitirán identificar imágenes sospechosas. Ante una imagen dudosa debe realizarse su estudio histológico. Sin embargo, solo en aproximadamente un tercio de los casos de metástasis ganglionares axilares por carcinoma de probable origen mamario se detecta histológicamente el cáncer en la mama (2). La resonancia magnética es de utilidad para el estudio de estas pacientes. (ver anexo D). En el arsenal de pruebas diagnosticas pueden incluirse la gammagrafía isotópica con Sestamibi y las tomografías por emisión de positrones (PET).

TRATAMIENTO

No existe una actitud terapéutica definida ante el carcinoma primario de mama oculto planteándose una serie de alternativas terapéuticas tras la linfadenectomía axilar y cuando no se considere la actuación quirúrgica sobre la mama debe administrarse tratamiento radioterápico (5,6). El tratamiento quirúrgico consistiría en una cuadrantectomia superóexterna (7), pero cuando exista multifocalidad, un componente intraductal extenso o no se demuestre la presencia del tumor en la pieza quirúrgica se podrá optar por la irradiación de la mama, completar la mastectomia o bien una mastectomia subcutánea con reconstrucción inmediata.

ALGORITMO DEL CARCINOMA DE OCULTO



8.3. CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

Es de los tumores más frecuentes en mujeres gestantes (1 caso cada 1000 gestaciones) (1).

Tras la sospecha clínica, la exploración radiológica de inicio es la ecografía, ya que la mamografía en algunos casos por la turgencia mamaria propia del embarazo y la gran densidad radiológica característica de las mujeres jóvenes, proporciona pocos datos.

En caso de sospecha ecográfica o persistencia de sospecha clínica, se recomiendan procedimientos intervencionistas para confirmar o descartar malignidad. La punción con aguja fina puede dar lugar a falsos positivos, por tanto es más fiable la biopsia con aguja gruesa. Estos procedimientos diagnósticos son válidos en cualquier periodo de la gestación.

En estadios localizados sin afectación ganglionar axilar se deben evitar los estudios radiológicos que puedan suponer un riesgo para el feto.

Solo se realizarán si existe sospecha de metástasis o se considera imprescindible para tomar una decisión terapeútica. En estos casos la Rx simple de tórax supone escaso riesgo (0.008 rads), la gammagrafía ósea es preferible a una serie ósea completa. No se conoce la seguridad de la resonancia magnética durante el embarazo. Para el estudio hepático la ecografía es el método de elección.

TRATAMIENTO

Dada la importancia de un buen enfoque terapéutico, la recomendación de tratamiento debe basarse en el estadio del tumor. La información del beneficio del tratamiento y de los riesgos que dicho tratamiento supondría para el feto llevará a la paciente y familia a tomar la decisión sobre la interrupción del embarazo.

ESTADIOS LOCALIZADOS (I-II)

El tratamiento recomendable es la cirugía. La mejor opción quirúrgica es la mastectomía radical modificada.

La cirugía conservadora es una indicación controvertida, hay autores que consideran que sería posible en el 3º trimestre dejando la radioterapia para una vez finalice el embarazo (2). No hay experiencia con pacientes embarazadas en la realización de la técnica del ganglio centinela. Aunque un estudio reciente en mujeres no embarazadas confirma la escasa radiación que supone esta técnica (3), por el momento no se puede recomendar.

La reconstrucción postmastectomía inmediata no se recomienda dada la dificultad plástica para conseguir una buena simetría y el mayor tiempo que esta técnica requiere bajo anestesia general.

Dado el efecto teratogénico de la radioterapia, no se considera indicada durante la gestación. En caso de que se realice cirugía conservadora en el tercer trimestre del embarazo se reservará la radioterapia para después del parto.

Las indicaciones para el tratamiento sistémico son:

-Hormonoterapia adyuvante El porcentaje de tumores con receptores hormonales positivos es bajo. El tratamiento con tamoxifeno está contraindicado hasta que finalice el embarazo.

-Quimioterapia adyuvante se ha utilizado en pacientes embarazadas siendo su administración bastante segura en el 2º y 3º trimestre del embarazo (4). No ocurre así en el primer trimestre donde el riesgo para el feto es muy alto. Esquema recomendado es FAC (NE IIa)

ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

La quimioterapia es el tratamiento de elección pero siempre que la mujer haya pasado el primer trimestre del embarazo. El esquema recomendado sería FAC ó AC y en caso de progresión Taxanos aunque para estos últimos fármacos la experiencia es muy limitada.

ESTADIO DISEMINADO (IV)

Para este estadio el tratamiento debe iniciarse con quimioterapia utilizando el esquema FAC /AC ó esquemas secuenciales (AC-Taxanos)

TOXICIDAD A QUIMIOTERAPIA DURANTE EL EMBARAZO

Si la paciente recibe quimioterapia durante el embarazo, debe realizarse control obstétrico estricto vigilando el crecimiento fetal mediante ecografía cada 2-3 semanas y manteniendo si no hay complicaciones el embarazo hasta la madurez fetal sin anticipar el parto.

El efecto de la quimioterapia durante el primer trimestre de embarazo, conlleva un aumento del porcentaje de malformaciones que puede alcanzar hasta el 25%, siendo la incidencia de teratogénesis en la población general del 3%. Sin embargo no exis-

te aumento de riesgo de malformación fetal si se administra en el 2º 3º trimestre de gestación (5).

Además de la teratogenicidad otros riesgos secundarios a la quimioterapia son: posibilidad de bajo peso al nacer, mayor frecuencia de abortos espontáneos, y toxicidad hematológica en la madre que puede afectar al feto.

Se conocen pocos datos sobre los efectos a largo plazo de la quimioterapia en la descendencia.
Hay que tener la precaución de no administrar quimioterapia en las 3 semanas previas a la posible fecha del parto para evitar problemas de infección severa por mielosupresión.

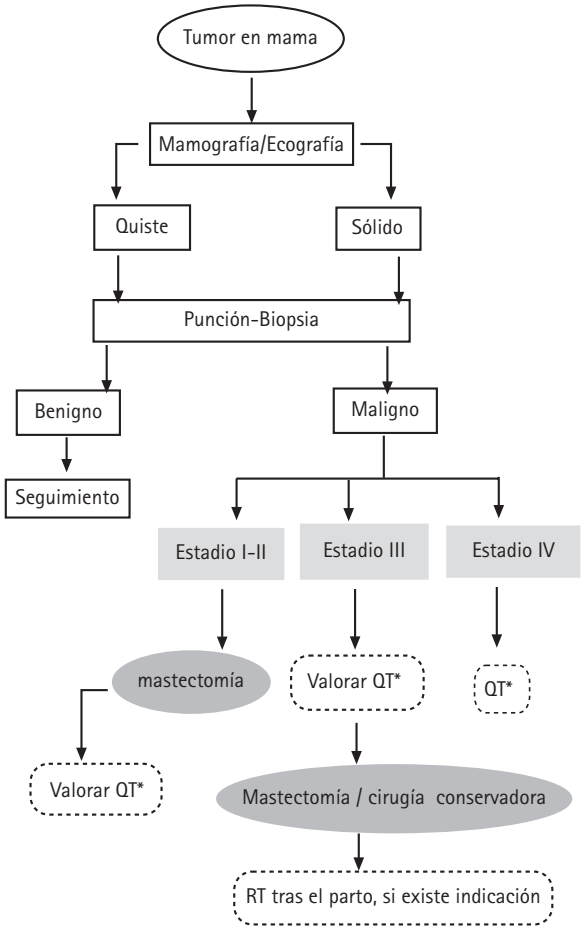
El Grupo Español de Investigación de Cáncer de Mama (GEICAM), va a disponer de un registro de pacientes embarazadas con cáncer de mama (geicam@geicam.org)

EMBARAZO TRAS CÁNCER DE MAMA

Finalizado el tratamiento activo, y con un intervalo de 3-5 años tras cirugía, no existe ninguna contraindicación a un embarazo ni mayor riesgo de recaída o muerte (6).

En el caso de haber seguido tratamiento con Tamoxifeno es prudente que pasen entre 6-12 meses antes del embarazo.

ALGORITMO CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO



*Por alto riesgo de teratogénesis en el primer trimestre del embarazo, demorar la QT hasta 2º trimestre y si esto no es posible plantear interrupción del embarazo.

8.4. CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

El cáncer de mama en el hombre es una entidad poco frecuente (menos del 1% de los tumores en el varón) y de comportamiento biológico heterogéneo, lo que dificulta enormemente la realización de estudios en esta población (1). Los tumores en el hombre suelen presentarse en situación más avanzada por el menor volumen de la glándula mamaria, y en un alto porcentaje son hormonodependientes (85% RE+ y 70% RP+) (1).

La edad media de estos pacientes en el momento del diagnóstico está en torno a los 65 años, 10 años por encima de la edad comúnmente registrada en el cáncer de mama femenino (CMF).
La especial anatomía de la mama del varón así como la infrecuencia de esta enfermedad son, probablemente, los responsables de este retraso en la edad y la extensión más avanzada de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Existe una distribución similar de los tipos histológicos en las neoplasias de ambos sexos.

Se ha intentado correlacionar el cáncer de mama en el hombre (CMH) con diversos factores: presencia de ginecomastia, exposición a altas concentraciones de estrógenos, traumatismos repetidos sobre la mama implicada, mutación en el gen BRCA-2 en el cromosoma 13q, la sobreexpresión del gen supresor P-53 y la obesidad.
Existe una distribución equilibrada en cuanto a la localización del tumor en ambas mamas.

Los hallazgos de la exploración clínica revelan la presencia de un nódulo mamario en el 100% de los casos, bien como único signo o bien asociado a retracción del pezón en un 70% de los mismos. La exploración axilar puede demostrar la presencia de adenopatías sospechosas hasta en un 40% de los casos. Existe un predominio de localización retroareolar en un 80% de los casos.

TRATAMIENTO

En cirugía, la mastectomía radical modificada tipo Madden es la técnica de elección, siendo escasísimos los casos en los que se realiza cirugía conservadora (edad, factores de riesgo, etc.)

El retraso diagnóstico y el escaso volumen de la mama masculina, propicia la mayor precocidad en la infiltración del músculo pectoral mayor, lo que condicionaría la realización de una mastectomía radical tipo Halsted.

La RT sigue las mismas indicaciones y directrices establecidas para la mujer. Por la más frecuente afectación cutánea o de la musculatura pectoral, pocas veces se puede prescindir de la RT local.

El estudio histopatológico de las piezas quirúrgicas, pone de manifiesto el predominio de carcinoma ductal infiltrante en un 90% de los casos.

Las recomendaciones terapéuticas se basan en la extrapolación de datos del cáncer de mama en la mujer, al carecer de ensayos clínicos prospectivos y randomizados específicos para este grupo.

La decisión de tratamiento sistémico adyuvante, se basa en el estadío tumoral, estado de los receptores hormonales, edad del paciente, comorbilidad etc, siguiendo las recomendaciones establecidas para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en la mujer.

En pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento se basa en el estado de los receptores hormonales y en las características de la enfermedad, siguiendo los mismos algoritmos de tratamiento que en la mujer. El tratamiento hormonal de elección es el Tamoxifeno (2). Como segunda línea se recomienda la orquiectomía o los análogos LH-RH, con o sin antiandrógenos (2). No existen datos publicados acerca de la eficacia de los inhibidores de la Aromatasa en hombres. Los esquemas de quimioterapia utilizados son los mismos que en el cáncer de mama femenino.

8.5. BIBLIOGRAFÍA

CÁNCER BILATERAL

1. Dawson LA, Chow E, Gloss PE, Evolving perspectiveas in contralateral breast cancere. Eur J. Cancer 1988; 34:200-209
2. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. Cancer 2000; 88: 2739-2749.
3. Dignam JJ, Wieand K, Johnson K, et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early stage breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1467-1476.
4. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. JAMA 2003; 290: 465-475.
5. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 516-523.
6. Shapiro CL, Winer EP (Ed). Late effets of treatment and survivorship issues in early-stage breast carcinoma. Semin Oncol 2003; 30.

CARCINOMA OCULTO

1. Medina-Franco H, Urist MM. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases Rev Invest Clin 2002;54:204-8.
2. Matsuoka K, Ohsumi S, Takashima S, Saeki T, Aogi K, Mandai K: Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases: follow-up of eleven patients. Breast Cancer 2003, 10:330-334
3. Iguchi C, Nio Y, Itakura M: Heterogeneic expression of estrogen receptor between the primary tumor and the corresponding involved lymph nodes in patients with node-positive breast cancer and its implications in patient outcome. J Surg Oncol 2003, 83:85-93
4. Tot T: Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. Eur. J. Cancer. 2002, 38: 758-763.
5. Shannon C, Walsh G, Sapunar F, A´Hern R, Smith I. Occult primary breast carcinoma presenting as axillary lymphadenopathy. Breast 2002; 11(5):414-8.
6. Galimberti V, Basan G, Monti S, SimseK S, et al. Clinical experience with axillary presentation breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2004; 88(1):43-7.
7. Vlastos G, Jean ME, Mirza AN et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. Ann Surg Oncol 2001;8 :425-31

CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

1. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg 2003. 138: 91-98.
2. Kuerer HM, Cunningham JD, Bleiweis IJ et al. Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy. Breast J. 1998. 4: 171-176.
3. Gentilini O, Cemonesi M, Trifirò G et al. Seguridad de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama embarazadas. Ann Oncol (Ed.Esp). 2004.1: 355-358.
4. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Management of breast cancer during pregnancy using a standar protocol. J Clin Oncol 1999. 17: 855-61.
5. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. The Oncologist 2002. 7: 279-287.
6. Blakely LJ; Buzdar AU; Lozada JA et al.: Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. Cancer 2004;3:465-469.

CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

1. Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa BA, et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new?. Int J Oncol 2004Mar;24(3):663-70.
2. Volm MD. Male breast cancer. Curr Treat Options Oncol 2003;4:159-64.

ANEXOS

A. CLASIFICACION T N M

T-TUMOR PRIMARIO

TX El Tumor primario no se puede evaluar

T0 No hay evidencia de Tumor primario

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Carcinoma ductal in situ
Tis (LCIS) Carcinoma lobular in situ
Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor

*La enfermedad de paget asociada a tumor se clasifica en función del tamaño del tumor

T1 Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.

T1 mic. Microinvasion ≤ 0.1 cm de diámetro máximo

La microinvasion es la extensión de células cancerigenas a través de la membrana a los tejidos adyacentes con un foco no mayor de 0.1 cm. Si hay múltiples focos solo se utiliza el de mayor tamaño a efectos de clasificación de microinvasión (no utilizar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de microinvasión debe registrarse, tal como se hace con los carcinomas múltiples invasivos.

T1a diámetro máximo mayor de 0.1 cm., pero menor o igual a 0.5 cm.

T1b diámetro máximo mayor de 0.5 cm. , pero menor o igual a 1 cm.

T1c diámetro máximo mayor de 1 cm., pero menor o igual a 2cm

T2 Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm., pero menor o igual a 5 cm.

T3 Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm.

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o la piel solo como se describe en T4a a T4d

La pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales

T4a Extensión a pared torácica

T4b Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o presencia de ganglios cutáneos satélites confinados en la misma mama

T4c T4a y T4b conjuntamente

T4d Carcinoma inflamatorio

El carcinoma inflamatorio se caracteriza por una induración cutánea difusa con un borde erisipeloide y, generalmente no se puede palpar ninguna masa subyacente. Si al realizar la clasificación anatomopatológica de un carcinoma inflamatorio clínico (T4d), la biopsia de la induración es negativa y no existe cáncer primario localizado que se pueda medir, la categoría T es pTx. Las categorías T1, T2, T3 pueden coexistir con la presencia de depresiones cutáneas, retracción de pezón o cualquier otra alteración cutánea exceptuando las descritas en las categorías T4b y T4d, sin que ello afecte la clasificación.

N-GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES

NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar (extirpacióin previa)

N0 No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis móviles en ganglios axilares ipsilaterales.

N2 Metástasis en ganglios linfáticos axilares fijos o en ganglios de mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes* en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares

N2a metástasis de ganglios linfáticos axilares fijados entre ellos o a otras estructuras

N2b metástasis solo en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes* y en ausencia de metástasis de ganglios

linfáticos axilares clínicamente aparentes*

N3 Metástasis en linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes* y en presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidente, o metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o de mamaria interna.

N3a metástasis de ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.

N3b metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos y axilares ipsilaterales

N3c metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Nota: *Clínicamente aparente: detectados por examen clínico o por estudios radiológicos (excluyendo linfoescintigrafía) o examen anatomopatológico visiblesa simple vista.

M-METASTASIS A DISTANCIA

Mx Las metástasis a distancia no se pueden evaluar

M0 No hay evidencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA pTNM

PT- TUMOR PRIMARIO

La clasificación anatomopatológica requiere el examen del carcinoma primarmo sin tumor macroscópico en los márgenes de resección. Un caso puede ser clasificado como pT si sólo existe un tumor microscópico en el margen.

Las categorías pT se corresponden con las categorías T.

Nota: En la Clasificación pT, el tamaño del tumor es una medida del componente invasivo. Si el componente de carcinoma in situ es grande (por ejemplo, 4 cm.) pero el componente invasivo es pequeño (por ejemplo, 0,5 cm.), el tumor se clasificaría como pT1a.

PN- GANGLIOS LINFÁTICOS

Para poder realizar la clasificación anatomopatológica es necesario realizar, al menos una linfadenectomía de los ganglios linfáticos axilares inferiores. Por lo general, dicha linfadenectomía debe incluir 6 o más ganglios. Si los ganglios linfáticos son negativos pero no se alcanza el número normalmente examinado, debe clasificarse como pN0.

El examen de uno o más de un ganglio linfático centinela puede utilizarse para la clasificación patológica. Si la clasificación se basa únicamente en la biopsia del ganglio centinela sin disección posterior del ganglio linfático axilar debe ser designado (sn) para ganglio centinela, por ejemplo pN1 (sn).

pNX Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar (porque no se realizó la linfadenectomía o porque se había realizado con anterioridad en otra operación)

pN0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales*

Nota: *Los casos con únicamente células aisladas tumorales (ITC) en ganglios linfáticos regionales se clasifican como pN0. Las ITC son células tumorales o pequeñas agrupaciones de células, de no más de 0,2 mm., que normalmente se detectan por inmunohistoquímica (IHC) o métodos moleculares pero que sólo pueden verificarse con tinciones de hematoxilina y eosina. Las ITC no muestran normalmente evidencia de actividad metastásica, por ejemplo, proliferación de recepción estromal.

pN0(i-) Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histologico, ITC negativas

pN0(i+) Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histologico, ITC positivas, ninguna agrupación superior a 0,2mm

pN0(mol-) Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histologico, hallazgos moleculares negativos (RCP-TI)1

pN0(mol+) Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histologico, hallazgos moleculares positivo (RCP-TI)1

1Reacción en cadena de la polimerasa/transcriptasa inversa

pN1mi Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero menor de 2 mm).

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

pN1a Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos uno mayor de 2 mm.

pN1b Ganglios linfáticos mamarios internos con metástasis Microscópicas detectadas por disección de un ganglio Linfático centinela pero no clínicamente aparente**.

pN1c Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y mamarios internos con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero no aparentes clínicamente**.(Si se asocia con mas de 3 ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamarios internos se clasifican como pN3b para reflejar mayor carga tumoral)

pN2 Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos mamarios internos homolaterales clínicamente aparentes*** en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

Nota:
** No aparente clínicamente: no detectados por examen clínico o por estudios radiológicos (excluyendo linfoescintigrafía).

***Clínicamente aparente: detectados por examen clínico o por estudios radiológicos (excluyendo linfoescintigrafía) o examen anatomopatológico visiblesa simple vista.

pN2a Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos uno mayor de 2 mm.

pN2b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparente en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares homolaterales, o en ganglios linfáticos homolaterales infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios homolaterales internos, clínicamente presentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en ganglios linfáticos internos mamarios o en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.

pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos uno mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.

pN3b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente visibles en presencia de ganglios linfáticos axilares positivos; o metástasis en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero no visibles clínicamente.

pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales.

pM- METÁSTASIS A DISTANCIA

Las categorías pM se corresponden con las categorias M.

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1*	N0	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,N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: *T1 incluye T1 mic.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ajcc Manual de diagnóstico de extensión del cáncer. Clasificación TNM de los tumores malignos. Sexta edición. Ediciones Mayo.

B. INFORMES EN RADIODIAGNÓSTICO

INFORME MAMOGRÁFICO:

El informe mamográfico debe contemplar (1,2)

-Descripción de la composición de la glándula: No existe relación entre composición de la glándula y una patología concreta. El interés mayor reside en que a mayor densidad hay mas dificultad para detectar lesiones. El test de mamografía es menos fiable.

-Lectura: Debe ser una descripción de imagen o imágenes. No debe utilizarse términos anatomopatológicos a menos que exista una correspondencia absoluta entre la imagen y la escripción anatomopatológica empleada. Se recomienda la utilización de un léxico con el conocimiento de la definición de cada uno de los términos utilizados en dicho léxico.
Se propone la utilización del léxico del PPCMCV (2) que es el siguiente:

- -Nódulo/masa.
- -Calcificaciones.
- -Desestructuración/estrella
- -Densidad/asimetría.
- -Alteraciones de piel/pezón

-Localización: Utilizando la situación en cada cuadrante, líneas intercuadránticas y localizaciones especificas como retroareolar, central o prolongación axilar de la glándula. Lateralidad derecha o izquierda.

-Estudio comparativo con las mamografías anteriores: Valorar cambios o imágenes de nueva aparición.

-Clasificación en CATEGORIAS según el grado de sospecha Las categorías son cada uno de los conceptos o jerarquías que se establecen desde la normalidad hasta el cáncer de mama.
Se proponen las mismas utilizadas en el PPCMCV. (2)

- -Normal
- -Benigna
- -Probablemente benigna
- -Probablemente maligna
- -Maligna

Esta clasificación es compatible con el sistema BI_RADS propuesto por ACR (3) y por European guidelines for quality assurance in mammography screening propuesta por EUREF.

INFORME DE LA GALACTOGRAFÍA

Aporta al informe anterior la existencia de defectos de repleción intraluminales, su morfología y contorno así como la movilidad o fijación a la pared. El calibre del conducto relleno, angulaciones o cambio brusco en el calibre, el contorno liso o irregular de la pared y la distribución del contraste en estructuras que conforman la glándula o la existencia de una terminación brusca con la descripción de la morfología.
La extravasación del contraste debe consignarse, siendo generalmente una complicación mínima además de frecuente.

INFORME DE LA ECOGRAFÍA

El informe ecográfico, de la misma forma que el mamográfico, debe utilizar un léxico establecido y definido, para describir la imagen o imágenes estudiadas y clasificarlas en categorías ecográficas, que son las mismas utilizadas para la mamografía.
Con excepción del quiste simple (Anecoico, contorno nítido y refuerzo posterior) y el ganglio axilar o intramamario, el resto de imágenes focales no muestran una correspondencia absoluta con un tipo de tumoración determinada, por lo que el informe será descriptivo al igual que en la mamografía.

En la descripción ecográfica se analizará:
-La ecogenicidad, su gradación en hiperecogénica , isoecogénica e hipoecogenica, en relación al resto de tejidos que conforman la mama
-La ecoestructura, homogénea o heterogénea
-La morfología y el contorno.
-El tamaño de los ejes y la dirección del eje mayor de la lesión respecto a estructuras fijas como son la piel, plano profundo o el pezón.
-El comportamiento ante la transmisión del US con la existencia o no de refuerzo o sombra posterior a la imagen.
-Algunas peculiaridades que pueden añadir al informe, datos obtenidos al comprimir la lesión, tales como deformidad, dolor o palpación positiva.
-La correspondencia y concordancia en morfología, tamaño y situación con la imagen mamográfica o con los datos de exploración física.
-Finalmente la singularidad o multiplicidad de la imagen estudiada y la posibilidad de que la imagen vista en la mamografía o detectada por exploración física no sea identificable en la ecografía.

Al igual que en la mamografía los estudios comparativos con ecografías anteriores pueden ser de gran utilidad.

La descripción de la imagen ecográfica tiene por objeto clasificar en Categorías que son cada uno de los conceptos o jerarquías que se establecen desde la normalidad hasta el cáncer de mama.

Proponemos las mismas utilizadas en la mamografía., según la clasificación BI-RADS. El estudio ecográfico de una lesión, puede modificar la clasificación inicial hecho con la mamografía y el cambio de Categoría supone cambio en la actitud para obtener el diagnóstico.

Por este motivo es recomendable emitir el informe conjunto después de realizada la mamografía y ecografía con objeto de simplificar el problema.

PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS

Los procedimientos intervencionistas requieren el consentimiento informado de la Paciente. Cualquier procedimiento intervencionista de mama debe de estar documentado en un formato de imagen según la técnica empleada: mamografía, galactografía, ecografía o resonancia magnética (R.M).

El informe del procedimiento intervencionista debe incluir el tipo de técnica empleada como guía para la obtención de material para estudio citológico o histológico, sí ha habido o no complicaciones inmediatas y sí han precisado tratamiento, tipo de material que se ha utilizado y número de punciones en la PAAF o pases realizados en la BAG.

Tipo de arpón o clip que hayamos colocado y mamografía, ecografía o RM, tanto de la paciente como del espécimen quirúrgico, tras el procedimiento.

En el seguimiento de la paciente haremos constar sí han habido complicaciones tardías y si hubo necesidad de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third Edition.N. Perry, M. Broeders, C.de Wolf, S. Törnberg J. Schouten. EUREF January 2001.
2. General Direction of Public Health Autonomons Govermment Health Authority Mammographic atlas. Reading system of Valencia breast cancer screening programme in Valencia Community. Health care monograph. Series E Number27. Valencia 2002.
3. Breast imaging reporting and data system ACR. 4th ed. Reston (VA): American College of Radiology. 2003.

C. INFORME ANATOMIA PATOLOGICA

INFORME ANATOMOPATOLOGICO PROTOCOLIZADO: BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG).

(Consultar notas aclaratorias al Informe y Clasificación OMS en documentos anexos)

DATOS DE IDENTIFICACION PACIENTE
Nº SIP
NHC.
Nombre
Apellidos
Fecha nacimiento
Sexo

DATOS CLINICOS DE INTERES [1]
DATOS DE LA MUESTRA
DATOS IDENTIFICACIÓN BIOPSIA
Nº de muestra
Fecha obtención
Servicio
Médico
Fecha registro

MÉTODO DE DETECCIÓN (Datos procedentes de la solicitud)
Desconocido
Masa Palpable
Calcificaciones en mamografía
Masa en mamografía
Distorsión arquitectural en mamografía
Otros

LOCALIZACIÓN:
Mama D,
Mama I
Cuadrante Supero Externo
Cuadrante Supero Interno
Cuadrante Infero Externo
Cuadrante Infero Interno
Retroareolar
Otros especificar

DESCRIPCION MACROSCOPICA
TIPO HISTOLÓGICO (Clasificación OMS, ver anexo)
GRADO HISTOLÓGICO4 (Nottingham o especificar si otro. Ver Anexo)
Formación de Túbulos (1,2,3)
Pleomorfismo Nuclear (1,2,3)
Mitosis (1,2,3)
Grado (I, II,III)

INVASIÓN VASCULAR/LINFATICA [7]
Ausente
Presente

CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)
Ausente
Presente

GRADO NUCLEAR DEL CDIS (sobre 3)

NECROSIS ASOCIADA AL CDIS
Ausente
Puntual
Comedo

CARCINOMA INFILTRANTE EN RELACIÓN AL CARCINOMA IN SITU
Ausente
Presente

CALCIFICACIÓN
Ausente
Presente en tejido benigno
Presente en el Carcinoma in situ
Presente en el Carcinoma infiltrante

NECROSIS EN EL TUMOR INFILTRANTE
Ausente
Presente

TEJIDO MAMARIO RESTANTE
Sin alteraciones histológicas relevantes
Con alteraciones (especificar)

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS
Intesidad:1,2,3,
% celulas teñidas
Desconocido
Clon:

RECEPTORES PROGESTERONA
Intesidad:1,2,3
% celulas teñidas
Desconocido
Clon:
Her-2

INMUNOTINCIÓN
Positivo (3+)
Medio (2+ no indt)
Negativo (0 ó 1+)
Clon
FISH:
Amplificado
No amplificado
Otros (especificar):

CATEGORÍA BAG
B1
B2
B3
B4
B5

INFORME ANATOMOPATOLOGICO PROTOCOLIZADO: PIEZA QUIRÚRGICA

(Consultar Notas Aclaratorias al Informe, TNM y Clasificación OMS en documentos anexos):

DATOS DE IDENTIFICACIÓN PACIENTE
Nº SIP
Nº HC.
Nombre
Apellidos
Fecha nacimiento
Sexo

DATOS CLÍNICOS DE INTERÉS [1]

DATOS IDENTIFICACIÓN BIOPSIA
Nº de muestra
Fecha obtención
Servicio
Médico
Fecha registro

MÉTODO DE DETECCIÓN:
- Desconocido
- Masa palpable
- Masa en mamografía
- Calcificaciones en mamografía
- Alteración arquitectural en mamografía
- Otro

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

PIEZA O PROCEDIMIENTO:
- Tumorectomía
- Cuadrantectomía
- Re-Escisión
- Mastectomía
- Otro

LINFADENECTOMIA AXILAR
- No
- Si

LOCALIZACIÓN
Mama D,
Mama I
Cuadrante Supero Externo
Cuadrante Supero Interno
Cuadrante Infero Externo
Cuadrante Infero Interno
Retroareolar,
Otros especificar

TIPO HISTOLÓGICO DE TUMOR (Ver Anexo Clasificación OMS):

DISTRIBUCIÓN DEL TUMOR [2]
- Unico
- Múltiple

MEDIDAS DEL TUMOR INFILTRANTE [3],(Ver también anexo 7, Marcadores Pronósticos):
No puede ser medido
Tres dimensiones
- Diámetro mayor
- Verificación microscópica del diámetro mayor

GRADO HISTOLÓGICO4 (Nottingham o especificar si otro)
Formación de Túbulos (1,2,3)
Pleomorfismo Nuclear (1,2,3)
Mitosis (1,2,3)
Grado (I, II,III)

CARCINOMA DUCTAL IN SITU
- Ausente
- Presente :

No mensurable
Tamaño en cm [5]
Grado Nuclear [6] (sobre 3)
- Necrosis (Ausente, Presente)
- Componente Intraductal Extenso (Negativo, Positivo)
- Patrón Arquitectural (Sólido, Papilar, Micropapilar, Cribiforme, Comedo)

INVASIÓN VASCULAR/LINFATICA [7]
Ausente
Presente

CALCIFICACIÓN
- Ausente
- Presente en tejido benigno
- Presente en componente in situ
- Presente en componente infiltrante

BORDES DE RESECCION DEL TUMOR INFILTRANTE
- Libres
- Distancia (en cm.) del tumor al borde más próximo (especificar)
- Infiltrados (especificar)

BORDES DE RESECCION DEL TUMOR IN SITU
- Libres
- Distancia (en cm.) del tumor al borde más próximo (especificar)
- Infiltrados (especificar)

NECROSIS EN EL TUMOR INFILTRANTE
- Ausente
- Presente: Mínima
- Extensa

PEZÓN
- Ausente en la muestra
- Libre de tumor
- Enfermedad de Paget
- Carcinoma Ductal in situ

PIEL
- Ausente en la muestra
- Libre de tumor
- Infiltración directa, con o sin ulceración
- Invasión de linfáticos de la dermis

MÚSCULO ESQUELÉTICO

Ausente en la muestra
Libre de tumor
Infiltrado por el tumor

RESTO DE TEJIDO MAMARIO

Sin alteraciones histológicas relevantes
Otro (especificar)

GANGLIOS CENTINELA [8]

No realizado
Libre de tumor
Número de metastásicos / Número total
Tamaño en cm. de mayor foco metastásico
Especificar técnica (Nº cortes, tipo estudio....)

LINFADENECTOMIA AXILAR [8]:

No realizada
Libre de tumor
Número de metastásicos / Número total
Tamaño en cm. de mayor foco metastásico
Rotura capsular: Si/No

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

Intesidad:1,2,3,
% celulas teñidas
Desconocido
Clon:

RECEPTORES PROGESTERONA

Intesidad:1,2,3
% celulas teñidas
Desconocido
Clon:
C-ERBB-2:
Inmunotincion
Positivo (3+)
Medio (2+ no indt)
Ngativo (0 ó 1+)
Clon

FISH

Amplificado
No amplificado
Otros especificar:

GRADO DE RESPUESTA TRATAMIENTO NEOADYUVANTE. (Miller & Payne) [9]

Respuesta local:

G1
G2
G3
G4
G5

Respuesta regional:

A
B
C
D
pTNM:

COMENTARIOS

NOTAS ACLARATORIAS AL INFORME ANATOMOPATOLOGICO PROTOCOLIZADO DE PATOLOGIA MAMARIA

Datos Clínicos de interés [1] (a informar por grupo clínico en la solicitud de biopsia)
Historia oncológica familiar y personal
Radiación ionizante previa
Enfermedad de colágeno
Secreción por pezón
Biopsia previa
Tratamiento previo
Embarazo o lactancia coincidente con la biopsia
Masa palpable
Detección por métodos de imagen (Nódulo, Microcalcificaciones, Irregularidad estructural, Tumor sólido, Tumor quístico).
Categoría Bi-Rads
Tamaño de la lesión
Localización de la lesión o lesiones
Forma de localización (masa palpable, arpón, radioisótopo)

Examen de la Pieza

Se debe especificar si la pieza ha sido manipulada antes de su recepción, ya que si ha sido cortada ello puede implicar el no poder teñir los bordes de resección así como interferir en las medidas adecuadas tanto de la pieza como del tumor.

Orientación e identificación de bordes quirúrgicos

En lo posible, especialmente en las tumorectomías y cuadrantectomías, la pieza debe recibirse con los bordes identificados para su correcta orientación y procesamiento, permitiendo tomar las medidas entre el tumor y los diferentes bordes, para incluir estos datos junto a los hallazgos microscópicos en el informe.
Como la pieza suele ser irregularmente esférica la orientación se hará de tal manera que se puedan identificar bordes superior, inferior, central/areolar, periférico, superficial/piel y profundo.

Muestreo de la Pieza

Varía según el tamaño y características de la pieza y será suficiente como para catalogar la lesión así como para evaluar los bordes de resección.
Si se realiza la biopsia por una alteración mamográfica, toda la lesión mamográfica (que no toda la pieza) debería incluirse.

Tumor multiple [2]

La existencia de más de un tumor ha dado lugar a términos como multifocal para denominar a dos o más focos de tumor en un mismo cuadrante, multicéntrico para denominar a dos o mas focos en diferentes cuadrantes de la mama o focos separados al menos 5 cm. Actualmente esta terminología tiende a estar en desuso, informándose sólo si el tumor es único o múltiple o bien uninodular o multinodular.

Tamaño del Tumor [3] (Ver anexo G: Marcadores pronósticos)

El tamaño del tumor es factor pronóstico. Se deben tomar al menos dos dimensiones y utilizar la mayor de ellas para determinar el estadio.
La medida macroscópica se confirmará microscópicamente y en caso de discordancia, la medida microscópica del tumor infiltrante será la de elección especialmente para tumores < 1 cm. Sólo la medida del tumor infiltrante es la adecuada para ser utilizada en el estadiaje.
Cuando hay dos o más tumores, cada uno de ellos se medirá por separado (no se sumarán las medidas de ellos) y se utilizará para estadiaje el tamaño del mayor de ellos.

Grado Histológico [4]

Todos los carcinoma infiltrantes (excepto el Medular) se gradarán indicando el sistema utilizado.
Se recomienda el método de Nottingham que se expresa a continuación.
El recuento de mitosis se expone para área de campo de 0.274 mm2 de 25x) y para área de campo de 0.152 mm2 (objetivo de 40x)

Formación de Túbulos

Mas del 75%	1
Del 10 al 75%	2
Menos del 10%	3

Pleomorfismo Nuclear

Núcleos pequeños y regulares	1
Moderado aumento de tamaño	2
Marcada variación en tamaño	3

Recuento de Mitosis por 10 Campos:

25x		40x	
Menos de 10	1	de 0 a 5	1
De 10 a 20	2	de 6 a 10	2
Más de 20	3	Más de 10	3

La suma de las tres variables nos indica el grado

De 3 a 5 puntos	Grado I
De 6 a 7 puntos	Grado II
De 8 e 9 puntos	Grado III

Carcinoma Ductal 'in situ'

Se incluirán en el informe datos referentes al:
Tamaño del Tumor [5] Medir la lesión si está en un solo corte o incluir toda la pieza y dar una estimación del porcentaje de tejido afecto.
Grado Nuclear [6]
Grado 1 Núcleos monótonos de 1.5 a 2 veces el diámetro del hematíe con cromatina fina, dispersa y ocasionales nucleolos.
Grado 2 No tiene características del 1 ni del 3.
Grado 3 Núcleos muy pleomórfos, en general más de 2.5 veces el diámetro de los hematíes, con cromatina grosera y nucleolos prominente o múltiples.
Componente Intraductal Extenso
Se considera positivo cuando la mayoría del tumor es in situ con invasión focal o bien cuando el componente in situ es superior al 25% del tumor.

Microinvasión

La infiltración es de tamaño inferior 1 mm.

Microcalcificaciones

Si la biopsia se ha hecho por microcalcificaciones, su presencia se debe confirmar radiográfica y microscópicamente.
Se especificará la relación entre las microcalcificaciones y el tumor si procede.
En caso de discrepancia radiológica-patológica, se pueden radiografiar los bloques de parafina, y se puede mirar la sección bajo luz polarizada. En ocasiones, las calcificaciones se disuelven durante el procesado.

Invasión Linfovascular [7]

No es necesario distinguir entre vasos sanguíneos y linfáticos.
La identificación de invasión linfática en la dermis es importante pues está relacionada con el Carcinoma Inflamatorio.

Ganglios Linfáticos [8]

De los ganglios linfáticos de aspecto normal se incluirán, si el ganglio es inferior a 0.5 cm. entero; si es mayor de 0.5 cm.,se loncheará y se incluirá un máximo de tres (3) lonchas por cassette. De los que macroscópicamente sean positivos, sólo se incluirán cortes representativos.
Se informará del número total de ganglios, el número de ganglios metastásicos, el tamaño del mayor foco metastásico y la extensión extracapsular linfática si existiese.
Las Células Tumorales Aisladas se definen como células aisladas o grupos de células tumorales con diámetro inferior a 0.2 mm. La técnica utilizada para la detección de Células Tumorales Aisladas se especificará en el informe, tanto sea morfológica como molecular (ver TNM).
Las micrometástasis se definen como depósitos tumorales superiores a 0.2 mm. pero inferiores a 2 mm. (0.2 cm.).

Grado de Respuesta Patológica [9]

Se sigue el sistema de Miller & Payne que mide la respuesta tanto en el tumor primario (Local) como en los ganglios linfáticos regionales (Regional), como se describe a continuación:

(10)Respuesta Local
G1 Mínimos cambios celulares sin reducción significativa de las celularidad invasiva.
G2 Disminución discreta de la celularidad invasiva inferior al 30% de la masa tumoral.
G3 Disminución significativa de celularidad invasiva (del 30 al 90%).
G4 Marcada disminución de masa tumoral (>90%) con persistencia de focos microscópicos.
G5 Ausencia de células tumorales invasivas.

(11)Respuesta Regional
A Ganglios linfáticos negativos sin cambios atribuibles a quimioterapia.
B Ganglios linfáticos positivos sin cambios post-quimioterapia
C Ganglios linfáticos positivos pero con evidencia de respuesta parcial
D Ganglios linfáticos con cambios post-quimioterapia y sin afectación residual

TNM y Estadiaje ver Anexo TNM

BIBLIOGRAFIA

1. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the breast
Fitzgibbons el al Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1026-1033
2. College of American Pathologists, Cancer Protocols and Checklist, disponible en http://www.cap.org
3. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Thitd Edition January 2001.
4. OncoGuia de mama. Barcelona: Agència d´Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat de Catalunya. Noviembre 2003 (OG04/2003)
5. Cáncer de mama. Guía para la gestión integrada de procesos asistenciales relacionados con el cáncer: "Proyecto oncoguias" Documento de trabajo. Dirección General de Planificación y Ordenación Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León. 2005.
6. Guía para el diagnóstico y el tratamiento del Cáncer de Mama en el Principado de Asturias. 5 Guía Clínica. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Gobierno del Principado de Asturias. 2005

D. OTROS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

RESONANCIA MAGNETICA (RM) DE MAMA

1. INTRODUCCIÓN

La RM de mama es una modalidad de imagen que se ha incorporado en los últimos años al diagnóstico de las enfermedades de la mama.

La RM dinámica con contraste es la técnica de imagen de mayor sensibilidad para la detección del cáncer de mama aunque sus limitaciones en la especificidad obligan a restringir sus indicaciones y a asociarla siempre a las demás modalidades de imagen: la RM de mama debe ser complemento, no sustituta, de la mamografía y de la ecografía.

La sensibilidad publicada en la literatura oscila entre el 88-100 %. Estudios recientes sitúan la especificidad entre el 70-80 %.

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La clasificación BIRADS incluye la evaluación morfológica y la cinética. Se combinan cinco criterios de evaluación (cada uno de ellos se valora con 0 a 2 puntos)

Criterio	Resultado	Puntos
Aumento de señal (1-3 min. post Cte.)	Bajo < 50%	0
	Moderado 50-100%	1
	Alto > 100%	2
Comportamiento de la señal hasta los 9 min.	Continuo >10% aumento	0
	Plateau +/- 10%	1
	Wash out > 10% descenso	2
Forma de las lesiones captantes	Redondo, oval, lobular	0
	Dendrítico, estrellado	1
Márgenes de la lesión	Bien definidos	0
	Mal definidos	1
Patrón de realce	Homogéneo	0
	No homogéneo	1
	Anillo	2

Con estos parámetros se elabora una puntuación de 0 a 8 que clasifica las lesiones en cinco categorías:

Grupo I: 0 puntos. Negativo.
Grupo II: 1-2 puntos. Benigno.
Grupo III: 3 puntos. Probablemente benigno.
Grupo IV: 4-5 puntos. Sospechoso de malignidad.
Grupo V: 6-8 puntos. Alta sospecha de malignidad.

3. INDICACIONES

Las indicaciones clínicas actualmente aceptadas son las siguientes:
1. METÁSTASIS AXILARES DE ORIGEN DESCONOCIDO
En casos de metástasis axilares y de origen desconocido, con mamografía negativa, la RM permite, gracias a su elevada sensibilidad, detectar el tumor en caso de existir en el interior del parénquima mamario y guiar las modalidades de biopsia para su caracterización.

2. DETECCIÓN DE RECURRENCIAS. TRATAMIENTO CONSERVADOR, cuando se plantea diagnóstico diferencial entre cicatriz y recidiva
Las recomendaciones actuales son:
-Realizar el estudio con intervalo superior a 12 meses tras la cirugía.
-Realizar el estudio con intervalo superior a 18 meses tras la radioterapia.

Las técnicas de biopsia guiadas por RM son imprescindibles en este grupo de pacientes para caracterizar el subgrupo de lesiones que sólo son visibles con RM, incluso tras reevaluación con otras modalidades.
Las limitaciones de la RM en este grupo de pacientes están representadas por la necrosis grasa, hallazgo muy frecuente (puede simular recidiva).

3. EVALUACIÓN EN PACIENTES PORTADORAS DE PRÓTESIS DE MAMA
Prótesis y cáncer de mama. En pacientes con antecedentes de cáncer de mama y prótesis de mama, la RM permite el diagnóstico diferencial entre cicatriz poscirugía y recidiva, especialmente a partir de 12 meses poscirugía y 18 meses posradioterapia. La ausencia de captación excluye la presencia de recidiva tumoral.

Existen otras aplicaciones en cáncer de mama, aunque actualmente están en estudio por lo que todavía no se puede generalizar su uso hasta que tengamos mas información y que se especifican a continuación:

ESTADIFICACIÓN LOCAL del cáncer de mama: tiene varios objetivos:
-Conocer la extensión real de la lesión y su localización.
-Excluir lesiones multicéntricas, multifocales o bilaterales.
-Detectar el componente intraductal asociado.
-Detectar adenopatías en la cadena mamaria interna.

La RM detecta nuevas lesiones tumorales hasta en el 33% de las pacientes, cambiando la actitud terapéutica en 24-31 % de los casos.
Limitaciones de la RM en la estadificación local:
Inespecificidad en la valoración de las adenopatías.
Baja sensibilidad para la detección del componente intraductal.
Baja especificidad y alto porcentaje de falsos positivos.

EVALUACION DE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA O NEOADYUVANTE
La RM constituye actualmente el método más preciso para evaluar la respuesta a la quimioterapia primaria. La especificidad es del 88,9 %, el VPP de 71,4 %, el VPN de 72,7 % y la fiabilidad diagnóstica del 72,4 %.

La RM presenta las siguientes limitaciones:
Sobreestadía e infraestadía.
Falsos positivos: ectasia ductal (de todos los cambios atribuibles a la quimioterapia sobre el tumor, éste es el más frecuente), fibroadenoma, adenosis esclerosante, cambios fibroquísticos proliferativos y no proliferativos, e hiperplasia atípica. Hay que tener en cuenta además que los cambios fibroquísticos también responden a la quimioterapia.
Falsos negativos: CDIS (componente intraductal residual aislado), carcinoma lobulillar. No distingue entre el componente in situ y el componente infiltrante (este dato dificulta la correlación radiopatológica).

ESTUDIO DE PACIENTES DE ALTO RIESGO
La prevalencia de cáncer de mama en estudios de RM realizados en poblaciones de alto riesgo es del 2-7 %. Éste es el único grupo donde está justificado actualmente el cribado con RM de mama:
-Pacientes con mutaciones genéticas autosómicas dominantes en los genes supresores BCRA-1 y BCRA-2. El riesgo acumulado de cáncer de mama en estas pacientes es del 55-85 % hasta los 70 años.
-Pacientes con síndromes como el de Li-Fraumeni, la enfermedad de Cowden, la ataxia-telangiectasia o el síndrome de Peutz-Jeghers.
-Pacientes con historia familiar de cáncer de mama. Si el familiar es hombre, aumenta el riesgo.

-Pacientes con historia personal de cáncer de mama, biopsias previas con atipia o carcinoma lobulillar in situ.
-Pacientes con antecedentes de radioterapia por enfermedad de Hodgkin.
En general se aconseja empezar el cribado con exploración física y mamografía anual a los 25-35 años y se desaconseja el cribado en mujeres con riesgo acumulado inferior al 15 %.

Ventajas sobre la mamografía:
-En los escasos estudios publicados la sensibilidad de la RM (86-100 %) es superior a las de la ecografía (13-43 %) y mamografía (33-50 %).
-Las mamas densas no interfieren con los resultados del estudio.
-No irradia (las mujeres con riesgo hereditario muestran mayor sensibilidad a la radiación que las demás mujeres).

Limitaciones de la RM en este grupo de pacientes:
La tasa de detección de CDIS es variable, por lo que la RM debe ser un complemento de la mamografía, nunca sustituirla.
La tasa de rellamadas tras RM en estas pacientes puede ser muy alta (12-25 %), lo cual implica una alta morbilidad psicológica y un alto coste económico.

MAMOGRAFÍA EQUÍVOCA O NO CONCLUYENTE

Dado que en casos de mamografía no concluyente una RM negativa excluye malignidad con alta fiabilidad, se plantea su uso en pacientes con lesiones categoría 3 (BIRADS) o que sólo se ven en una proyección, distorsiones dudosas, etc... Aunque ya hay estudios en este sentido, actualmente la RM no debe sustituir a la mamografía y a la ecografía hasta que no haya más información al respecto.

4. CONCLUSIONES Y REQUERIMIENTOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA RM DE MAMA

-La RM de mama COMPLEMENTA, NO SUSTITUYE a la mamografía y la ecografía como técnicas de primer abordaje de la lesión mamaria.

-El estudio de pacientes con RM de mama implica la existencia de unidades de mama multidisciplinarias donde se coordine el tratamiento de las pacientes y una organización por órganos-sistema donde el radiólogo/a subespecializado en mama utilice todas las técnicas de las que dispone, diagnósticas e intervencionistas.

-Dada la especificidad limitada de la RM para la caracterización de las lesiones adicionales, la biopsia sigue siendo imprescindible. En un porcentaje importante de casos la reevaluación con los estudios mamográficos y ecográficos permiten detectar anomalías que pueden abordarse con estos métodos (en nuestra experiencia, el 80%) y en los casos en que las lesiones sólo sean visibles con RM, se recomienda biopsiarlas mediante esta técnica.

PET o PET-TAC

INTRODUCCION

La Tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica funcional de diagnóstico por imagen, utilizada fundamentalmente en el campo de la oncología para la caracterización de las lesiones detectadas por otros métodos de imagen, la estadificación inicial de las lesiones, la selección del lugar idóneo para la toma de biopsias, el diagnóstico de recurrencias, la planificación radioterápica y como método para la monitorización de los tratamientos.

El radiofármaco mas comunmente utilizado es la 18F- FDG, análogo de la glucosa, que permite detectar los puntos en los que se produce un incremento de la glicolisis aeróbica, lo que sucede con las celulas tumorales. Una limitación de esta técnica es la falta de referencias anatómicas para localizar correctamente la ubicación de los lugares en los que se produce este aumento en el consumo de glucosa. Para paliar éste déficit, actualmente se utilizan equipos PET-TAC.

La PET-TAC es una tecnología diagnóstica que combina en un único dispositivo dos técnicas diferentes de imagen: PET y TAC. Se trata de un tomógrafo híbrido que aporta simultáneamente información anatómica y funcional. La mayor ventaja respecto a la PET sola, es la reducción en el tiempo de exploración, la mejor localización de las lesiones, una mayor seguridad diagnóstica (reducción de falsos positivos) y más adecuada valoración de tratamientos.

Estas tecnologías (PET y PET-TAC), antes de ser incorporadas a las prestaciones diagnósticas de los distintos servicios de salud, han sido sometidas a un exaustivo examen por parte de las principales agencias tecnológicas en base a revisiones sistemáticas y metaanálisis de la literatura científica conforme a los principios metodológicos de la Veteran Health Administration y de la Colaboración Cochrane. En nuestro país, el último de ellos realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, lleva por título: "PET-TAC: Indicaciones, Revisión Sistemática y Meta-Análisis y ha sido publicado en Junio del 2004.

La realización de una PET o una PET-TAC en el cáncer de mama, se indica de acuerdo a los siguientes criterios

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Las dos situaciones en las que estaría justificado excepcionalmente su utilización, son:
-Estadificación preoperatoria de pacientes con alto riesgo de metástasis
-Pacientes con sospecha de recurrencia con pruebas de imagen negativas y aumento de marcadores tumorales
Actualmente está en estudio su aplicación en otras situaciones clínicas, aunque por el momento son objeto de debate:
-Planificación radioterápica
-Valoración respuesta terapéutica
-Evaluación de masas indeterminadas o dudosas tras RM dinámica
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
-Tumores menores de 2 cm, en los que la técnica de elección para valorar afectación axilar, es el ganglio centinela.

TECNICA

La preparación de los estudios PET-TAC en pacientes oncológicos es igual a la de los estudios PET y requiere un ayuno de 6 horas previo a la administración de una dosis de 0.2 mCi/Kg de peso de 18F-FDG.

Tanto la PET como la PET-TAC se realizan con el paciente en decúbito supino, los brazos levantados y solicitando al paciente que respire a un ritmo tranquilo con objeto de evitar los artefactos de movimiento.

En la PET se realiza primero el estudio de emisión y a continuación el de transmisión utilizando fuentes de Germanio. En la PET-TAC se efectua en primer lugar el estudio de transmisión utilizando una TAC multicorte y después, el estudio de emisión.

El modo de adquisición más frecuentemente utilizado es el de cuerpo entero en 3D.

Con la PET-TAC no se requiere la administración de contrastes, excepto en situaciones muy específicas; en estos casos, se limitará la realización del nuevo estudio a la zona sospechosa.

BIBLIOGRAFÍA

RM

1. Sentis M,, Camps T. RM de cuerpo Mama. Barcelona: Edikamed. En prensa 2005.
2. Baum F, Fischer U, Vosshenrich R, Grabbe E. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. Eur Radiol 2002; 12 (5): 1087-1092.
3. Fischer U, Zachariae O, Baum F, Von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. Eur Radiol 2004; 14 (10): 1725-1731.
4. Tilanus-Linthorst, Obdeijn AIM, Bontelbal M, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. Breast Cancer Research and Treatment 44: 179–182, 1997.
5. Bagley FH. The role of magnetic resonance imaging mammography in the surgical management of the index breast cancer. Arch Surg 2004; 139 (4): 380-383.
6. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR Imaging of the breast. AJR 2001; 176:1249-1254.
7. Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, et al. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. AJR 2003; 181:655-662.
8. S. Greenstein Orel. Mr Imaging of the Breast. The Radiologic Clinics of N.A. 2000 - 38-4 (899-913).
9. Morris, E.A. Breast cancer imaging with MRI. The Radiologic Clinics of N.A. 2002 – 40 (443-466).
10. Heywang-Köbrunner S.H., Beck R. Contrast-Enhanced MRI Of The Breast. 1996. Ed. Springer.
11. Boetes C., Stoutjesdijk M. MR Imaging in Screening Women at Increased Risk for Breast Cancer. Magnetic Resonance Imaging. Clinics of North America. 2001 – 9-2 (357-372).

PET-TAC

1. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, Revisión sistemática y Meta-análisis. AETS-Instituto de Salud Carlos III, 2004
2. EubanK W, Mankoff D. Current and Future Uses of Positron Emission Tomography in Breast Cancer Imaging. Semin Nucl Med; 2004: 224-240

E. MÉTODO DE PREOCESAMIENTO DE LAS BIOPSIAS Y PIEZAS QUIRÚRGICAS

Las muestras que predominantemente se reciben por los servicios de Anatomía Patológica son las biopsias incisionales, biopsias escisionales, cuadrantectomías y diferentes tipos de mastectomías así como piezas de re-escisiones.

La descripción macroscópica es muy importante, debe ser suficientemente detallada para que el lector pueda hacerse una idea de la pieza. La pieza debe llegar lo mas intacta posible, se debe especificar si esta ha sido manipulada antes de su recepción, ya que si ha sido cortada ello puede implicar el no poder teñir los bordes de resección así como interferir en las medidas adecuadas tanto de la pieza como del tumor.

La pieza se puede recibir en fresco o fijada. El recibir la pieza en fresco permite, si el tamaño del tumor es grande, reservar tejido congelado en Banco de Tejidos para futuras investigaciones. En lo que respecta a Receptores Hormonales, el tejido fijado en formol e incluido en parafina es recomendado. Para el resto de técnicas de inmunohistoquímica, microarrays y otras técnicas moleculares, el tejido fijado en formol e incluido en parafina es igualmente aprovechable.

Se debe incluir información del número de fragmentos, peso, dimensiones y descripción de cada fragmento explicando color, consistencia, superficie externa y de corte en las diferentes secciones realizadas.

Para seccionar la pieza se recomienda tenerla orientada y hacer secciones perpendiculares al eje que va desde el borde central (areolar) al borde periférico, ya que esta técnica facilita el examen de la extensión intraductal de los tumores. La información sobre bordes y orientación se debe mantener en los cassettes incluidos para su posterior interpretación microscópica.

Si se van a marcar con tinta los bordes o márgenes de resección, esta operación se hará antes de seccionar la pieza. Se puede utilizar tinta china así como colorantes de los que se usan para tatuajes para marcar los diferentes bordes. Es preferible tintar sobre tejido fresco pero, en cualquier caso, se debe limpiar bien la superficie a tintar, sumergir tras teñir en Bouin (o una solución de ácido acético) durante unos segundos y dejar secar antes de comenzar a seccionar.

Se mencionarán los cambios patológicos encontrados (quistes, fibrosis, inflamación, hemorragia, necrosis, induraciones y degeneración granular) y en el caso de lesiones tumorales, su relación y distancia a los bordes de resección según código pre-establecido (información que suministra el cirujano en el impreso de solicitud).

Si había calcificaciones en la mamografía, la pieza puede radiografiarse previamente a su procesamiento.

Las piezas pequeñas que quepan enteras repartidas las secciones en 6 u 8 bloques, se incluirán en su totalidad para estudio microscópico. En piezas de mayor tamaño se puede elegir entre incluir unas 10 secciones representativas del tejido de aspecto fibroso (no el adiposo) o bien secciones de las zonas con microcalcificaciones comprobadas radiográficamente además de secciones del tejido fibroso.

Si se detecta una lesión, ya sea palpable o no, se incluirá en su totalidad (excepto cuando se tenga evidencia de que es un fibroadenoma).

En casos de mastectomía, además de lo arriba mencionado, deben incluirse secciones del pezón y de la piel así como secciones del lecho tumoral de escisión previa si fuese el caso.

La linfadenectomía axilar, en la mastectomía radical modificada que no se acompaña de músculos pectorales, suele incluir los ganglios linfáticos del nivel 1 y algunos del nivel 2 (actualmente no se acostumbra a separar estos grupos). El número de ganglios linfáticos aislados en su disección puede variar entre ninguno y setenta o más.

Se incluirán los ganglios pequeños en su totalidad y enteros o biseccionados dependiendo de su tamaño, los grandes en su totalidad y en secciones, y se incluirán secciones representativas de los ganglios que macroscópicamente estén afectos.

BIBLIOGRAFIA

-Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ. Principles and Parctice of Surgical Pathology and Citopathology 3ª Ed. Churchill Livingstone Vol 1, p. 578 - 584
-Tavassoli FA. Pathology of the Breast 2ª Ed. McGraw-Hill p. 97 - 115

F. ESTUDIO INTRAOPERATORIO

Con la excepción de la valoración del ganglio centinela (que se revisa en otro apartado) se puede decir que, en general, no se recomienda actualmente el estudio intraoperatorio para efectuar un diagnóstico de malignidad en lesiones mamarias salvo en circunstancias especiales. Estas situaciones especiales deberán cumplir además los tres requisitos siguientes (1):

a) que no se disponga de diagnóstico preoperatorio
b) que la lesión sea identificable con claridad macroscópicamente
c) que tenga al menos 10 mm de diámetro

Sin embargo, sí se considera adecuado en la actualidad, la realización de un estudio intraoperatorio para la valoración de los márgenes de la pieza quirúrgica (tumorectomía o cuadrantectomía generalmente) cuando la lesión se aproxima a ellos. Ello se puede realizar pintando la superficie de la pieza con tinta (a ser posible de distintos colores para distinguir diferentes bordes de resección) y realizando secciones perpendiculares al borde correspondiente 18. Este sistema es efectivo cuando el tumor es claramente identificable y se seleccionan las áreas en las que se aproxima más al límite de la pieza, pero tiene el inconveniente de la gran cantidad de tiempo que se requiere y de la limitación en la extensión de los bordes estudiados. Otras alternativas son las improntas de la superficie externa de la totalidad de los bordes de resección, y la realización de "afeitado" de los márgenes, con resultados no universalmente admitidos (2,4).

En el estudio por improntas se identifican los distintos bordes de la pieza (superior, inferior, interno, externo, profundo, superficial) previamente por el cirujano, y se toman improntas de cada cara (unas 5 o 6 de cada uno de los bordes, dependiendo del tamaño), y se informa en los mismos términos que cualquier muestra citológica mamaria (3,4).

Bibliografía:

1. Sloane J. Guías para la garantía de calidad de la patología en el cribado mamográfico. Muestras de biopsia abierta y resección. Guía europea de garantía de calidad en cribado mamográfico. 3ª ed. 2001.
2. Wick MR, Mills SE. Evaluation of surgical margins in Anatomic Pathology. Technical, conceptual, and clinical considerations. Semin Diagn Pathol 2002;19:207-218.
3. Weinberg E, Cox C, Dupont E, et al. Local recurrence in lumpectomy patients after imprint cytology margin evaluation. Am J Surg 2004;188:349-354.
4. Creager AJ, Shaw JA, Young PR et al. Intraoperative evaluation of lumpectomy margins by imprint cytology with histologic correlation. A community hospital experience. Arch Pathol Lab Med 2002;126.

G. MARCADORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA

1. MARCADORES PRONÓSTICOS MORFOLÓGICOS EN EL CÁNCER DE MAMA

1.1. TAMAÑO TUMORAL

El tumor se debe medir en tres planos, en las muestras en fresco o en el tejido fijado (1) NE III).y también se determinará el tamaño microscópico. Cuando existan discrepancias entre las dos mediciones, se registrará el tamaño microscópico del tumor (2) (NE III).

-En carcinomas infiltrantes, se debe registrar el tamaño del componente infiltrante, en milímetros (3). Es recomendable medir con un micrométrico los tumores pequeños, de 1 cm o menos, o con extenso componente de carcinoma in situ en la periferia (1). En tumores mayores o de crecimiento difuso, se incluirán varios bloques y muestras de la periferia del tumor, para hacer un cálculo exacto del tamaño histológico (3). Los focos de invasión vascular o linfática y las lesiones satélites no se incluirán dentro de las medidas del tumor (3).

-En carcinomas infiltrantes con carcinoma in situ periférico extenso o carcinomas predominantemente in situ con varios focos de microinvasión, puede ser difícil medir el componente infiltrante del tumor (3), en todo caso, es recomendable especificar el porcentaje de ambos componentes. Hay que tener presente que en la clasificación pT, el tamaño del tumor es una medida del componente invasivo (6).

-En carcinomas in situ (CIS) se debe registrar el tamaño del tumor, solo en los carcinomas ductales in situ (CDIS). El carcinoma lobulillar in situ no se mide debido a su presentación multifocal habitual (3). Dada la tendencia del CDIS a extenderse a través de los conductos, se debe cotejar el tamaño microscópico con la mamografia. e incluir varios bloques para delimitar bien la lesión (3).
Cuando sea complicado determinar el tamaño exacto del carcinoma infiltrante o in situ, se debe reseñar en el comentario y se efectuará una estimación aproximada del diámetro tumoral, contrastando los datos radiológicos, examen macroscópico y microscópico (3).

-Carcinoma mínimamente invasivo: Tumores menores de 10 mm (4).

-Microinvasión : en un carcinoma in situ, hay uno o más focos de invasión del estroma interlobulillar, interductal, o de la grasa, que no superen 1mm. de diámetro cada uno (5) y corresponde a un estadio T1mic (6).

-Extensión del tumor: a) Localizado, un solo foco tumoral, de cualquier tamaño y con límites precisos o imprecisos. b) Múltiple, varios focos de carcinoma in situ o infiltrante, separados del tumor principal o situados en distintos cuadrantes o segmentos de la mama. Este término es preferible al de multicéntrico o multifocal (3).
Cuando existen dos focos adyacentes puede ser difícil determinar si se trata de una lesión satélite o si, corresponde a una masa única separada en dos focos según el plano de corte. En estos casos puede ser de ayuda para ser considerada como múltiple la existencia de tejido mamario normal entre medio y una distancia aumentada entre los dos focos (3).

1.2. GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico aporta una importante información pronóstica y puede determinar el tratamiento del cáncer de mama. La graduación se debe realizar en todos los subtipos histológicos de cáncer de mama (3). El método más aceptado es el de Nottingham, propuesto por Elston y Ellis (7) (NE III). Requiere un método riguroso y conlleva la valoración de tres componentes de la morfología tumoral: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice de mitosis. Cada uno de los cuales se puntúa de 1- 3 y de su suma se obtiene el grado histológico global tal como se detalla a continuación:

Formación de túbulos: Se valorará en todo el área del tumor (3).

Puntuación:
1: En más del 75% del tumor
2: En el 10-75% del tumor
3: En <10% del tumor

Pleomorfismo nuclear: Se valora en la periferia del tumor, con el objetivo de 40x y en las zonas más indiferenciadas del tumor, (3).
Puntuación:
1: Núcleos pequeños, no mayores que los del epitelio mamario normal, de bordes regulares, cromatina uniforme y escasa variación de su tamaño.
2: Núcleos mayores que los de las células normales, a menudo vesiculares, con núcleolo visible y moderada variación en el tamaño y forma.

3: Núcleos grandes y vesiculares, generalmente con nucleolo prominente y a menudo múltiples, marcada variación en tamaño y forma, con ocasionales formas grandes y anaplásicas.

Mitosis: Número mitosis por 10 campos de gran aumento en un mínimo de 10 campos. Se valorarán en la periferia del tumor, donde la actividad proliferativa es mayor (8) y con el objetivo de 40x . No se valorarán los núcleos hipercromáticos o apoptoicos (3). Una fijación óptima es fundamental (9) (NE III)
La amplitud de un campo microscópico de gran aumento es muy variable y depende del diámetro de campo del objetivo empleado por lo que es necesario estandarizar el recuento de mitosis (7).

Graduación global:
Grado I: recuento de 3-5
Grado II: recuento de 6-7
Grado III: recuento de 8-9

1.3. ESTADO AXILAR

El estado de los ganglios linfáticos loco-regionales es el indicador pronóstico independiente más importante en el cáncer de mama (10). No existe acuerdo sobre el número mínimo de ganglios que debe contener la linfadenectomía axilar. Se deben examinar histológicamente todos los ganglios axilares y se registrarán por separado los de otras localizaciones (3).
-Micrometástasis: depósitos de células tumorales de 0,2- 2,0 mm. Se clasifican como pN1mi (6).
-Células tumorales aisladas: agregados de células tumorales menores de 0,2 mm . Se clasifican como pN0. Si estas se evidencian por técnicas inmunohistoquímicas se añada la letra i (pN0(i+) y por técnicas moleculares las letras mol (pN0(mol+) (6).
-En el informe histopatológico se debe referenciar: el número de ganglios aislados, el número de ganglios con metástasis, los niveles axilares si están referenciados y la presencia de extensión extracapsular en los ganglios linfáticos , aunque este dato último tiene escaso valor pronóstico (3).

1.4. INVASIÓN VASCULAR

La presencia de células tumorales en los vasos linfáticos, arteriales y venosos se debe hacer constar en el informe y presenta valor pronóstico, en relación con la superviven-

cia global y la recidiva (11,) (NE III). No es obligatorio especificar si es invasión vascular o linfática, solo reconocer la presencia de espacios vasculares. Solo se admite como invasión linfovascular, la presencia de células neoplásicas dentro de espacios endoteliales, que no ofrezca dudas por técnicas convencionales (3). El empleo de técnicas histoquímicas para marcadores endoteliales, puede ser útil para la identificación de vasos sanguíneos, aunque no es recomendable como método de rutina (3).

1.5. NECROSIS TUMORAL

Se observa con mayor frecuencia en los carcinomas ductales de tipos no especiales y se ha asociado con tumores de alto grado histológico y menor supervivencia global(12).

No existe acuerdo en como cuantificar la necrosis en los carcinomas infiltrantes. Se recomienda hacer constar la presencia o ausencia de la misma y si es focal o extensa.

1.6. MÁRGENES DE RESECCIÓN

El estado de los márgenes de resección es un indicador importante de riesgo de recidiva local después de cirugía conservadora (13) y requiere una estrecha colaboración entre el procedimiento quirúrgico y el examen macroscópico de la pieza (3). La pieza debe recibirse bien referenciada en todos los márgenes y se pintará la superficie con tinta china. (3)

Carcinoma infiltrante: En tumores de bordes bien definidos, en el examen macroscópico, se medirá la distancia del tumor a los márgenes, en milímetros y se confirmará con el estudio microscópico. En tumores de crecimiento difuso o en carcinomas insitu con focos de infiltración, puede ser difícil medir la distancia a los bordes, por lo que se deben incluir varios bloques de la zona y cotejar la pieza con la mamografía (3).

Carcinoma in situ y carcinoma infiltrante con extenso componente in situ:
El carcinoma in situ tiene tendencia a diseminarse a través de los conductos y el pezón (14), por ello se recomienda el examen de la mamografía junto con la pieza e incluir, bloques de las áreas de calcificación, de tejido macroscópicamente normal entre el tumor y los bordes, de todos los márgenes en los tres planos y especialmente del margen correspondiente a pezón (3).

2. MARCADORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS EN EL CÁNCER DE MAMA

2.1. RECEPTORES HORMONALES DE ESTRADIOL Y PROGESTERONA

La determinación de receptores hormonales es un marcador pronóstico y un factor predictivo de respuesta a la terapia hormonal, además de terapia adyuvante en enfermedad metastásica (15). La valoración inmunohistoquímica se considera de elección, habiendo sido relegadas las técnicas bioquímicas (16). La determinación se puede hacer en biopsias con aguja y biopsias excisionales.

Pautas recomendadas (3):
-Evitar la sobrefijación del tejido en formol. La fijación óptima es con formol tamponado al 10%, con un rango de entre 6-18 horas (15).
-Emplear anticuerpos que hayan sido validados.
-Indicar el clon empleado.
-Emplear controles positivos y negativos. El tejido mamario normal sirve de control interno.
-Es recomendable participar en un programa de valoración de la calidad externo y emplear técnicas estandarizadas para que exista una menor variabilidad interlaboratorios (17).

Valoración del estatus de receptores de estradiol y progesterona :
-Se valora la tinción nuclear de las células tumorales.
-No existe acuerdo en cuanto a "puntos de cortes". Se recomienda el sistema de puntuación de Allred (18), que ha resultado altamente reproducible. Determina el porcentaje de células positivas tumorales y el grado de tinción solamente en el componente tumoral infiltrante.

También se está comenzando a introducir el status de receptores hormonales en el CDIS para una probable terapia endocrina en estos pacientes. No existe un sistema de puntuación estandarizada y se usa como punto de corte el 10% de las células tumorales positivas (3).

2.2. HER-2

La determinación del status del gen Her-2 es necesaria para el tratamiento del cáncer de mama con trastuzumab (19).
Los métodos más usados para determinar el status de Her-2 son la inmunohistoquí-

mica, que determina sobreexpresión de la proteína y la hibridación in situ, que permite establecer el número de copias del gen (20). Ambos métodos están aprobados por la FDA para la selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento con trastuzumab).

Pautas recomendadas (3):
-Es recomendable usar en ambas pruebas una metodología estandarizada.
-Evitar la sobrefijación. Con el paso del tiempo, en el tejido incluido en parafina se puede perder inmunopositividad (20).
-Usar controles positivos y negativos validados. Las células epiteliales del tejido mamario pueden servir de control interno.
-Utilizar métodos de puntuación validados.
-Es recomendable participar en un programa de control de calidad externo.

Valoración del estatus de Her-2:
a) Técnicas inmunohistoquímicas(cb11, TAB250, herceptest).
Cuantificación: Solo en el componente infiltrante del tumor y con tinción de membrana (19)

a)-grado 0. No se observa tinción o < 10% de tinción de membrana.

b)-grado 1. Tinción parcial de membrana en cualquier porcentaje.

c)-grado 2.Tinción completa de membrana débil o moderada en más del 10% de las células tumorales

d)-grado 3. Tinción completa de membrana moderada o fuerte en más del 10% de las células tumorales.

Se consideran negativos los grados 0 y 1, positivo el grado 3 y positivo débil el grado 2 (19).

b) Hibridación in situ con fluorescencia (FISH).
Cuantificación: Se valora el número de copias del gen del cromosoma 17, en 20-60 células, en al menos, tres campos distintos del tumor. Las células normales, que sirven de control interno, presentan entre 2-4 copias del gen. Los resultados se expresan haciendo la media de las copias observadas del gen y calculando la ratio. Se consideran positivos valores >2 (3).
La concordancia entre inmunohistoquímica e hibridación in situ es buena, en los casos 0,1 y 3, aunque es menor en los casos grado 2 (21)
Se recomienda como técnica de screening la inmunohistoquímica y el uso de FISH en los casos dudosos, clasificados como grado 2 por inmunohistoquímica (3). Los casos grado 1 se consideran negativos. Los casos grado 3 son candidatos a tratamiento, según valoración clínica.
Últimamente, el uso de matrices de tejido están sirviendo como técnica de validación de la determinación del Her-2 por inmunohistoquímica y FISH (22).

2.3. OTROS MARCADORES OPCIONALES

Actividad proliferativa con Ki-67, p53, bcl-2, angiogénesis, Caderina-E, EGFR, catepsina D (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Elston CW y Ellis IO. Role of pathology in the prognosis and management of breast cancer. En The Breast, Churchill Livingstone. Edinburgo 1998. P. 385 - 433.
2. Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, Silver B, Nixon A, Harris JR, Schnitt SJ, Connolly JL. Correlation of Tumor Size and Axillary Lymph Node Involvement with Prognosis in Patients with T1 Breast Carcinoma. Cancer 1998; 83: 2502-2508.
3. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. 3 ed. Luxembourg: Editors: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tomberg S; 2001. p 136-142.
4. Bedwani R, Vana J, Rosner D y col. Management and survival of female patients with "minimal" breast cancer: as observed in the long-term and short-term surveys of the American College of Surgeons. Cancer 1981; 47: 2769-2778.
5. Rosen PP. Intraductal Carcinoma. En Rosen`s Breast pathology, p. 257-323. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001.
6. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Basselt LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand S, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628-3636.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long- term follow- up. Histopathol 1991; 19: 403- 410.
8. Jannink I, Risberg B, van Diest PJ, Baak JPA. Heterogeneity of mitotic activity in breast cancer. Histopathology 1996; 29: 421- 428.
9. Bergers E, Jannink I, van Diest PI, Cuesta MA, Meyers S, van Mourik JC, Baak JP. The influence of fixation delay on mitotic activity and flow cytometric cell cycle variables. Hum Pathol 1997; 28: 95- 100.
10. Fitzgibbons PL. Page DL, Weaver D, Thor D, Allred C, Clark GM, Ruby S G, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A y Schnitt j. College of american Pathologists Concensus Stament 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 24 : 966-978.
11. Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kasajima T. Angiogenesis and blood vessel invasión as prognostic indicators for node-negative breast cancer. Breast cancer Res Treat 2001; 65: 203-215.
12. Leek RD, Landers RJ, Harris AL, Lewis CE. Necrosis correlates with high vascular

density and focal macrophage infiltration in invasive carcinoma of the breast. Br J Cancer 1999;79:991-995.
13. Singletary E. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg 2002; 184:383-393.
14. Thomson JZ, Evans AJ, Pinder SE, Burrel HC, Wilson ARM, Ellis IO. Growth pattern of ductal carcinoma in situ(DCIS): a retrospective analysis based on mammographic findings. Br J Cancer 2001.
15. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered. Am J Clin Pathol 2005; 123:21-27.
16. Zafrani B, Aubriot M-H, Mouret E, Cremoux P, Rycke Y Nicolas A, Boudou E, Vincent-Salomon A, Magdelenat H, Sastre-Garau X. High sensivity and specifity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. Histopathology 2000; 37:536-545.
17. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Barnes DM, Anderson E, Bobrow LG Miller KD. Study of Interlaboratory Reliability and Reproducibility of Estrogen and Progesterone Receptor Assays in Europe. Documentation of Poor reliability and Identification of Insufficient Microwave Antigen Retrieval Time as a Major contributory Element of Unreliable Assays. Am J Clin Pathol 2001;115:44-58.
18. Leake R, Barnes D, Pinder S, Ellis I, Anderson L, Anderson T, Adamson R, Rhodes T, Miller K, Walker R on behalf of the UK Receptor Group, UK NEQAS, the Scottish Breast Cancer Pathology Group and the Receptor and Biomarker Study Group of the EORTC. Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer: a working protocol. J Clin Path 2000;53:634-5.
19. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specifity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. J Clin Oncol 1999; 17:1983-1987.
20. Sahin AA: Biologic and clinical significance of HER-2/neu (cerbB-2) in breast cancer. Adv Anat Pathol 2000, 7:158-166
21. Lal P, Salazar PA, Hudis PA,Ladanyi M,Chen B.HER-2 Testing in Breast Cancer Using Immunohistochemical Analysis and Fluorescence In Situ Hybridization. Am J Clin Pathol, 2004; 121:631-636.
22. Kay E, Grady AO', Morgan JM, Wozniak S, Jasani B. Use of tissue microarray for interlaboratory validation of HER2 immunocitochemical and FISH testing. J Clin Pathol 2004; 57:1140-1144.

H. GLOSARIO DE TÉRMINOS

En el ámbito quirúrgico uno de los problemas que más frecuentemente se plantea es el que se refiere al diferente sentido que a la terminología se da por diferentes escuelas.

Es muy común que un tipo de a extirpación quirúrgica venga acompañada del nombre propio de los autores que la describieron o del de aquellos que introdujeron modificaciones o variantes técnicas.

Es por eso que en la redacción de esta Oncoguía parece adecuado adoptar un lenguaje común que permita saber en cada momento de qué se está hablando cuando se realiza una intervención quirúrgica, concretamente qué tipo de resección comprende y con que finalidad se realiza.

En este sentido se proponen para discusión en la Comisión de Cirugía, el empleo de los siguientes términos con sus acrónimos correspondientes:

Punción aspiración con aguja fina(PAAF)

Es la toma de una muestra tisular para citologia, con una aguja fina de 21-25 gauge, ya sea sobre tumor palpable ó guiada por técnicas radio o ecográficas.

Biopsias

-aguja gruesa de corte. Punción y toma de muestra con aguja de 14 -18 gauge.
-vacío. Extracción de una muestra tisular con aspirado automático o manual (Mamotomo, MIBB y ABBI.)
-incisional. (BI) Toma de biopsia quirúrgica a cielo abierto de una mínima parte del tumor.
-escisional. (BE) Extirpación completa macroscópica de una lesión. En ocasiones puede tener además de carácter diagnóstico, terapéutico.

Tumorectomía amplia (TA)

Extirpación completa de una lesión sospechosa intentando que la infiltración microscópica no alcance los márgenes.

Márgenes de resección

Es el estudio de los límites de una neoplasia maligna ya sean de los propios del espécimen o de los que se han remitido por separado tras fileteado del lecho quirúrgico. Su estudio histológico suele generalmente hacerse diferido lo que conlleva, en caso de infiltración, la práctica de una segunda intervención. Es recomendable medir el

espesor. En función de la mínima distancia entre el tumor y el margen externo o de escisión (teñido), se clasifican en:
-margen suficiente: > 2mm.
-margen afecto: el tumor alcanza el borde de escisión.
-margen próximo: no afecto, pero < 2 mm.

Tratamiento conservador (TC)

Es la práctica de cirugia conservadora (CC) que combina la TA, linfadenectomía axilar en cualquiera de sus variantes (LA o BSGC), con la irradiación posterior del volumen mamario.
Debe intentarse lograr un buen resultado estético para lo que es necesario el que exista una buena relación entre el volumen mamario y el volumen tumoral. Son aceptables las técnicas oncoplásticas.

Mastectomías

-simple:o total.(MS):Es la extirpación de la mama con la extirpación total o parcial de piel que la recubre.
-radical modificada (MRM): incluye la MS y la linfadenectomía axilar, conservando la musculatura pectoral. Algunos grupos extirpan el pectoral menor y el grupo ganglionar interpectoral de Rotter. Hay diversas variantes como Patey-Handley, Merola, Auchincloss...
-radical convencional (MRC): se extirpa mama, ambos pectorales y linnfadenectomía
-radical ampliada (MRA): incluye la extirpación realizada en la MRC y la de la cadena ganglionar de la mamaria interna, con exéresis o no de los cartílagos costales. Conocida como Margotini-Buccalosi ó Yonemoto-Byron.
Existe una variante que es la mastectomía ahorradora de piel que facilita la reconstrucción inmediata (skin sparing mastectomy) (SSM).

Linfadenectomias

-axilar (LA).Es la extirpación de los ganglios de la axila ya sea de forma completa o parcial siguiendo el esquema de los niveles de Berg (I/II/III).
-mamaria interna (LMI). Es la realizada cuando se practica una MRA.

Biopsia selectiva del ganglio centinela(BSGC)

Es la técnica que determina cúal es la primera estación de drenaje linfático de un tumor maligno empleando técnicas isotópicas y/o colorimétricas.

Reconstrucción postmastectomía.(RPM)

Son el conjunto de técnicas para la restitución del volumen mamario. existen varias alternativas dependiendo del momento en que se realiza y la técnica que se emplea.

Adenomastectomias (ADM) o mastectomía subcutánea

Es la técnica que extirpa casi totalmente la gandula mamaria conservando la piel que la recubre y el complejo areola-pezón. Se acompaña de reconstrucción inmediata.

I. RECONSTRUCCIÓN MAMARIA TRAS MASTECTOMÍA

En la actualidad, el tratamiento quirúrgico persigue la curación de la enfermedad, con la menor secuela posible, y de ser posible, sin la perdida de imagen corporal.Pero todavía con cierta frecuencia es necesario realizar una mastectomía y como consecuencia de la misma van a aparecer cambios claramente visibles en el cuerpo de las pacientes: alteración de la imagen corporal, presencia de cicatrices, pérdida muscular, afectación del drenaje linfático.

Estos cambios van a agravar los trastornos emocionales y psicológicos derivados de la presencia de la enfermedad, generando en ocasiones actitudes y sentimientos de vergüenza que provocan que las pacientes en ocasiones eviten situaciones sociales como el acudir a una piscina, playa, contactos íntimos etc.

Por tanto se amplía el papel del cirujano, completando el tratamiento quirúrgico en el caso de mastectomías con la reconstrucción de la mama, y en los casos en que se realiza cirugía conservadora, con la remodelación de la misma (cirugía oncoplástica), pasando la reconstrucción a formar parte del concepto de curación total.

La cirugía oncoplástica se utilizará cuando al planificar un tratamiento conservador de la mama se espere que la deformidad, la simetría y el resultado estético sean malos con el simple cierre directo y por lo tanto se recurrirá a diferentes técnicas, según cada caso:
-Remodelación mamaria del tejido restante
-Técnicas de reducción mamaria oncológica en espejo, remodelando también la mama contralateral para conseguir simetría
-Técnicas de relleno con colgajos, para reconstruir un defecto glandular amplio
-Técnicas de reconstrucción parcial con colgajos, si se requiere reconstruir tanto la glándula como la piel que la recubre, por motivos de márgenes oncológicos.

En algunos casos puede estar indicada la mastectomía glandular con conservación del complejo areola-pezón o mastectomía subcutánea, que puede ir seguida de la colocación de un expansor o de una prótesis directa, o bien de un colgajo de relleno. (3)

Lo que se ofrece a nuestras pacientes es un volumen en pared torácica que intenta ser semejante en tamaño y forma, a la mama contra lateral pero no una mama idéntica a la que se extirpó. La paciente debe tener claro lo que se intenta conseguir, y que se mejorará su condición estética y comodidad, y deberá ajustar sus expectativas a esta idea.

INDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE LA RECONSTRUCCIÓN:

La reconstrucción mamaria debe considerarse una opción estándar, en el tratamiento integral del cáncer de mama, debiendo ser una elección posible por la paciente, tras recibir la información adecuada., que debe incluir los posibles resultados estéticos, las complicaciones, la elección de la técnica, los tiempos quirúrgicos necesarios, el momento más adecuado y las expectativas de lo que espera conseguir la paciente.

Respecto a los efectos adversos posibles, hay que considerar:
1. Las complicaciones derivadas de un tratamiento quirúrgico, que dependerán de la técnica utilizada, el estado de la zona a reconstruir, la situación clínica de la paciente, que deben evaluarse previamente.
2. La posibilidad de interferir en el seguimiento y el diagnóstico de una recidiva local, aunque las recidivas generalmente van a aparecer en la piel y tejido celular subcutáneo, siendo las localizadas en pared costal las que podrían verse dificultadas en su detección precoz
3. La interferencia que la reconstrucción puede tener en la realización de tratamientos complementarios: Radioterapia y quimioterapia

El tratamiento quirúrgico inicial debe tener intencionalidad radical, de ninguna manera debe estar influido por la intención de reconstruir.

Deben valorarse las posibles actuaciones sobre la mama contralateral para lograr la simetría, teniendo presenta la posibilidad de aparición de cáncer contralateral (hasta un 12 % de mayor riesgo) así como los casos de alto riesgo de bilateralidad como el carcinoma con mutación genética, la hiperplasia epitelial atípica o el carcinoma lobulillar.

MOMENTO DE LA RECONSTRUCCIÓN:

La Reconstrucción Mamaria (RM) puede realizarse de manera inmediata, en el acto quirúrgico inicial, o de forma diferida, tras comprobar la ausencia de enfermedad en la paciente.

La reconstrucción inmediata es utilizada cada vez con mayor frecuencia en:
-Tumores de pequeño tamaño con ganglios negativos
-Pacientes ya intervenidas previamente con cirugía conservadora y han presentado una recidiva o un segundo tumor
-Carcinomas intraductales extensos o multifocales
-Pacientes de alto riesgo, con indicación de mastectomía simple profiláctica

-En cirugía conservadora, con finalidad oncoplástica
-Por decisión de la paciente.
-En los casos en los que no se realiza cirugía conservadora en tumores hasta 3cms.
-Cuando se esté administrando quimioterapia la manipulación del expansor se harán coincidir las infiltraciones con el ciclo (intervalo entre los 2 días antes ó 2 después del ciclo), y cumpliendo con criterios hematológicos: > 1000 neutrófilos y > 100.000 plaquetas.

La reconstrucción diferida (entre 6 y 12 meses tras el tratamiento inicial) se realiza en:
-Tumores localmente avanzados o inflamatorios.
-Cuando es previsible la realización de tratamiento complementario con radioterapia, en técnicas que utilicen implantes.
-En cualquier caso en que la realización de la reconstrucción puede interferir o retardar los tratamientos complementarios necesarios.

TIPO DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA:

La reconstrucción tiene como objetivos:
-Sustituir el déficit cutáneo
-Conseguir el contorno de una mama
-Obtener de nuevo el pliegue axilar anterior
-Compensar el defecto infraclavicular
-Reconstruir el complejo areola pezón
-Restablecer la simetría con la mama contralateral

Existen una serie de referencias anatómicas y que van a ser determinantes en la elección de la técnica a utilizar:
-Surco submamario
-Pliegue axilar anterior
-Grado de ptosis y proyección de la mama contralatreral
-Contorno medial y lateral mama contralateral
-Relleno infraclavicular
-Complejo areola pezón

Se deben valorar también otros factores como:
-Disponibilidad y calidad de tejidos apropiados próximos a la zona a reconstruir
-Constitución del/la paciente, distribución de la grasa, presencia de cicatrices previas.
-Enfermedades asociadas o hábitos tóxicos
-Expectativas de la paciente respecto a resultados a obtener, posibles complicaciones o presencia de cicatrices

A) RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON IMPLANTES EXPANSORES:

El objetivo será conseguir una cobertura cutánea con la misma coloración y características a la existente previamente a la mastectomía.

INDICACIONES:
La paciente ideal sería la portadora de mamas pequeñas o medianas, de forma redondeada, con poca ptosis de la mama contralateral o en mastectomías bilaterales.
En el caso de presentar la otra mama hipertrofia o ptosis elevada, será necesario asociar cirugía de simetría

Contraindicaciones:
Mala calidad de la piel de la zona a expandir tras realización de Radioterapia o por presentar colgajos de piel fina, suturados a tensión.
Pérdida de la integridad del músculo pectoral mayor por su extirpación en el caso MRC, o su atrofia post-radioterapia o por lesión del pedículo vascular-nervioso, lo que impedirá cubrir a la prótesis

TIPOS DE EXPANSORES:
1. Para reconstrucción en un solo tiempo quirúrgico:
Expansores de superficie texturada, tipo Becker, que disponen de una doble cámara, una externa con gel de silicona y otra interna conectada a una válvula situada subcutáneamente, que nos permite rellenarla con suero fisiológico, pudiendo por lo tanto ajustar el volumen postoperatoriamente.

2. Para reconstrucción en dos tiempos:
Expansores anatómicos temporales, de superficie texturada, con válvula incorporada a la misma prótesis, que se localiza mediante un imán. Tras un periodo superior a 6 meses precisan ser sustituidos por una prótesis definitiva.

TÉCNICA QUIRÚRGICA:
-Reconstrucción inmediata o diferida abierta:
Utiliza la misma incisión de la mastectomía en caso de reconstrucción inmediata, o incisión sobre cicatriz de mastectomía previa, en la diferida. El expansor se coloca en situación retropectoral, creando un bolsillo músculo-aponeurótico entre el M. Pectoral Mayor y el M. Serrato Mayor

-Reconstrucción diferida con apoyo endoscópico:
Mediante incisión en línea axilar anterior alta, disecando el bolsillo retropectoral y desinsertando las fibras de inserción del músculo Pectoral Mayor, bajo visión con apoyo endoscópico.

B) RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON TEJIDO AUTOLOGO:

1. Colgajo Tóraco-Dorsal Lateral o Tóraco-Epigástrico:
Presentado en 1986 por Holmström, utiliza un colgajo fascio-cutáneo irrigado por ramas perforantes de las arterias mamaria interna y epigástrica superior. Precisa utilizar una prótesis definitiva que se aloja en el bolsillo creado con el colgajo.

2. Colgajo Dorsal ancho (con o sin implante):
El colgajo de músculo dorsal ancho (CDA) fue descrito por Hill, Schneider y Brown y popularizado principalmente por Bostwick y cols en 1979.

Indicado en pacientes mastectomizadas, con tejidos torácicos de mala calidad o previamente irradiados y contraindicado en pacientes con toracotomía previa, sección del músculo o lesión previa del nervio toracodorsal (atrofia muscular clara o escápula alata).

Se crea un colgajo músculo-cutáneo amplio irrigado por la arteria toracodorsal, que permite un arco de rotación de hasta 120 º.
El colgajo miocutáneo del dorsal ancho proporciona tejido para dar una excelente cobertura para un implante mamario, pudiendo incluir suficiente tejido graso, y obtener un volumen suficiente para conseguir una reconstrucción exclusivamente autologa.

Tiene como desventajas, la presencia de la cicatriz en la espalda, el posible cambio de coloración de la isla de piel , y la perdida de volumen, fundamentalmente por atrofia de su porción muscular

3. Colgajo transverso del Recto Mayor del Abdomen (TRAM)
-Unipediculado
-Bipediculado

Descrito inicialmente por Mc Craw en 1977, han sido Drever y Hartrampf en 1982 quienes han popularizado la técnica de reconstrucción de mama con utilización del colgajo músculo.cutaneo en isla del M. Recto Anterior del Abdomen (1)

Se basa en la obtención de tejido dermograso, que generalmente se reseca en forma de abdominoplastia inferior, incluyendo el músculo recto del abdomen homolateral o contralateral, irrigada por la arteria mamaria interna por su pedículo inferior y que se tuneliza hacia la zona mastectomizada aportando gran cantidad de tejido para la reconstrucción de una mama blanda y de apariencia natural sin la necesidad de utilización de implantes.

Está indicado en pacientes con exceso de tejido cutáneo en abdomen y sobre todo cuando la mama contralateral es voluminosa y ptósica. También estaría indicado en aquellas pacientes que demandan este tipo de reconstrucción, las que rechazan la colocación de un implante o cuando la colocación previa de un implante ha ocasionado la retracción o encapsulamiento y dolor; y en pacientes que han recibido tratamiento radioterápico(2)

Contraindicada en pacientes con gran obesidad, con cicatrices abdominales, con enfermedades sistémicas como diabetes o hipertensión, o fumadoras.

Este colgajo aporta simetría con respecto a mamas contralaterales voluminosas o ptósicas. Es el colgajo con el que se logra una mayor ptosis mamaria.

Tiene como ventajas el mantener en el tiempo la simetría no presentando oscilaciones de tamaño respecto a la contralateral, así como el permitir asociar irradiación en el caso de recidiva tumoral que precise radioterapia a nivel de cadenas ganglionares

C) COLGAJOS MICROQUIRÚRGICOS DE PERFORANTE (DIEP/SGAP)

Se basan en la posibilidad de trasladar a distancia el conjunto de piel, tejido subcutáneo y músculo con su pedículo vascular correspondiente

Los avances en la técnica microquirúrgica han permitido utilizar colgajos con aporte vascular mediante microcirugía de perforantes, destacando por su aplicación en cirugía mamaria el DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) y el SGAP (Superior Gluteal Artery Perforator) en los que solo se utiliza la piel y el tejido celular subcutáneo vascularizados por vasos perforantes conectados a la arteria y vena epigástrica inferior profunda

Las técnicas microquirúrgicas precisan de un aprendizaje mas largo y equipos quirúrgicos experimentados en microciurgía y técnicas de reconstrucción mamaria
Están indicados cuando han fallado otras técnicas reconstructivas, cuando existe un déficit en la vascularización de la zona receptora, presencia de severas secuelas tras tratamiento con radioterapia. y en pacientes con neuropatías en plexo braquial.

D) RECONSTRUCCIÓN DEL COMPLEJO AREOLA-PEZON. (CAP)

RECONSTRUCCIÓN DE AREOLA:

Debe diferirse hasta que la mama reconstruida ha alcanzado su forma final y presenta simetría respecto a la contralateral,(entre los 3 y 6 meses) (2)
El objetivo seria conseguir una zona pigmentada de configuración y color lo mas parecida y en posición simétrica al CAP de la mama contralateral y a la vez centrado respecto a la mama reconstruida,
Existen diversas posibilidades para reconstruir la areola:

1. Autoinjerto de piel de pliegue inguinoperineal.
2. Autoinjerto de areola contralateral
3. Autoinjerto de piel mallado
4. Tatuaje

RECONSTRUCCION DE PEZON

Se puede realizar mediante distintas técnicas:

1. Autoinjerto de pezón contralateral
2. colgajos locales (distintas técnicas):
    - -Colgajo en raya modificado
    - -Colgajo en Cruz de Malta
    - -Colgajo en flor de Lys

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA INMEDIATA Y RADIOTERAPIA

Con frecuencia y dependiendo de las indicaciones de radioterapia (Rt), según los protocolos de cada centro, se hace necesaria su administración después de una RPM inmediata con expansor. Cuando se aplica quimioterapia existe la alternativa de cambiar el expansor por la prótesis definitiva, al finalizar la misma y antes de comenzar la irradiación. En otros casos es preciso irradiar de forma inmediata tras la cirugía.

No existe ninguna evidencia de que la radicalidad oncológica de la irradiación, tanto a nivel de colgajos dérmicos como sobre la áreas ganglionares, esté disminuida por la presencia de un expansor o de una prótesis definitiva. Esto es así incluso en los casos en los que siendo portadora la paciente de una prótesis de aumento, colocada antes de contraer la enfermedad, se conserve dicha prótesis, sobre todo si esta en posición retropectoral, tanto si se realiza un tratamiento conservador como una mastectomía radical.

Algunos estudios publicados indican que solamente se produce un discreto aumento de la dosis de radiación, dosimétricamente medida y poco significativa, en la periferia del portal metálico del expansor, por lo que no existe contraindicación en su colocación, aunque tenga que irradiarse posteriormente la paciente (1).

Numerosos estudios han demostrado la inocuidad oncológica de la reconstrucción inmediata, sin aumentar las recidivas locales ni dificultar su detección (2).

Por el contrario, toda la problemática son las complicaciones de tipo estético, que aumentan claramente si se asocia la reconstrucción con la Rt, necesaria en muchos casos. La prevalencia de estas complicaciones es mayor si la reconstrucción se ha realizado con expansor o prótesis. Estas complicaciones pueden incluir importante retracción capsular, necrosis cutánea, exposición de la prótesis y asimetría.

En pacientes con mamoplastia de aumento y radioterapia, la mayoría de las series publicadas hablan de tasas muy variables de retracción capsular de la prótesis, que pueden llegar a alcanzar el 65% (2) (NE III). Ante esta situación no hay consenso sobre cual es el mejor tratamiento, existiendo equipos quirúrgicos que proponen la retirada de la prótesis con posterior reconstrucción, y otros que prefieren el abordaje quirúrgico "a posteriori"(tras la radioterapia), en caso de ser necesario.

En pacientes con reconstrucción mamaria inmediata tras cirugía con expansores titulares el porcentaje de complicaciones y mal resultado estético es del orden de 3 veces superior al habitual cuando se realiza radioterapia a continuación (estimándose en alrededor del 30% de las pacientes), independientemente de que los expansores se sitúen en posición subglandular o retropectoral.

Por ello, y para evitar posibles complicaciones, no se aconseja la colocación de expansores-prótesis en mujeres que vayan a ser tratadas con Rt o en las que esta opción se considere posible.

Si se ha colocado un expansor y hay necesidad de Rt, a pesar de no tenerlo previsto, se puede irradiar con el expansor lleno, para evitar retracciones de la piel y posibilitar un llenado "extra" una vez finalizada la Rt o bien cambiar el expansor por una prótesis definitiva y a las cuatro semanas iniciar la Rt.

Se requieren consentimientos informados para cada técnica de reconstrucción, además de los otorgados para la cirugía oncológica correspondiente.
Actualmente la cirugía con menor tasa de complicaciones y mejor estética es la reconstrucción inmediata en el mismo acto quirúrgico con tejido autólogo con músculo y grasa abdominal pediculados, o bien con tejido del latissimus dorsi (1,2) (NE III).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hartrampf C.R., Scheflan M., Black P.W.: Breast reconstruction With a transverse abdominal island flap. Plast. Reconstr. Surg. 69:216, 1982
2. Strömbeck J.O., Rosato F.E., "Cirugía de la mama. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de la mama". 1990. Ed.Salvat.
3. Carlson G.W., Losken A., Moore B., Thornton J., Elliot M., Bolitho G., et al. Results of Inmediate Breast Reconstruction after Skin-sparing Mastectomy. Ann. Plast. Surg. 2001, 46(3): 222-228

BIBLIOGRAFÍA RADIOTERAPIA

1. Tallet, A,; Naji Salem, M,; Mountardier, V. Et al: Radiotherapy and inmediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and esthetic results. Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys. 2003, 57 1: 136-142.
2. Vandeweyer, E,; Deramaecker, R.: Radiation therapy after inmediate breast reconstruction with implants. Plastic and reconstructive surgery. 2000, jul: 59-60.

J. PLAZOS DE ADMINISTRACION DE LA RADIOTERAPIA

Hay evidencia científica que sostiene desde el punto de vista biológico que el retrasar el inicio de radioterapia tiene un efecto negativo en los resultados del tratamiento (1, 2). Existen datos clínicos en este sentido en el caso de los tumores de cabeza y cuello, así como en el cáncer de cérvix (3). Sin embargo en el caso de pacientes con cáncer de mama, con o sin indicación de recibir quimioterapia, la relación entre el riesgo de incremento de recidivas locales y el intervalo entre la cirugía y el inicio de la radioterapia es muy controvertido.

A este respecto, existen dos revisiones sistemáticas. Huang et al. [4] concluye que el porcentaje de recidivas locales a los 5 años fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratadas con radioterapia adyuvante por cáncer de mama transcurridas más de 8 semanas tras la cirugía, que aquellas en que la irradiación se efectuó antes de las 8 semanas. Hebert-Croteau et al. [5], que efectúa una revisión crítica de los mismos artículos utilizados por Huang, concluye que la radioterapia es efectiva en controlar la enfermedad residual microscópica independientemente del momento en que se inicie el tratamiento ionizante y que, en el caso concreto del cáncer de mama, no existe una evidencia firme que sostenga que el retraso en el inicio de la radioterapia conlleve un efecto adverso en los resultados del tratamiento (6), [NE Ia]. Esta discrepancia ha llevado a otros autores a sugerir qué otros factores podrían modular el impacto del intervalo de tiempo entre cirugía y RT, p. ej. estado de los márgenes [7].

Sin embargo un documento de consenso canadiense recomienda que todas aquellas pacientes que hayan sido sometidas a un tratamiento quirúrgico conservador por ca. mama, deben iniciar la radioterapia no más tarde de las 12 semanas tras la cirugía [8]. También en el Reino Unido se recomienda que el intervalo de tiempo entre la cirugía conservadora de ca. mama y el inicio de la radioterapia no sea superior a 4 semanas (no exceder de los 20 días laborables) (9). No obstante parece que, en pacientes diagnosticadas de ca. mama en estadios I y II, el efecto que tiene el retrasar el inicio de la radioterapia es pequeño, y puede suponer un incremento absoluto en el porcentaje de recidivas locales de un 1% por mes de retraso (10, 11) o, aunque pueda comprometer el control local, no afecta a la supervivencia (12) [NE IIa]

COMO CONCLUSIÓN CABRÍA HACER LAS SIGUIENTES RECOMENDACIONES:

En caso de no administrar quimioterapia, se podrá iniciar la radioterapia a partir de los 15 días de la cirugía, y se recomienda hacerlo antes de 2 meses.

En el supuesto de administración de quimioterapia, la secuencia óptima no ha sido definitivamente establecida, pero dependerá del tipo de esquema empleado:

Esquemas sin antraciclinas (tipo CMF): Se hará concomitante, no obstante algunos autores recomiendan suprimir el MTX cuando coincida la QT con la RT, debido a un incremento del riesgo de toxicidad cutánea y neumonitis, (13, 14, 15).

Esquemas con antraciclinas: Se iniciará a las 3-4 semanas del último ciclo con antraciclinas. La administración de antraciclinas de forma concomitante a la RT se desaconseja totalmente ante el alto riesgo de toxicidad sobre piel, partes blandas, pulmonar y cardiac, (16)

En determinadas circunstancias la RT puede estar contraindicada. El embarazo es una contraindicación absoluta. Contraindicaciones relativas son determinadas enfermedades autoinmunes o del colágeno, así como condiciones anatómicas de la paciente que hagan inaceptable la distribución de la dosis (17, 18, 19).

BIBLIOGRAFIA

1. Thames H. An incomplete repair model for survival after fractionated and continuous irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 47: 319-339.
2. Tubiana M. Repopulation in human tumors, a biological background for fractionation in radiotherapy. Acta Oncol 1988; 27: 83-88.
3. Fowler J, Lindstrom M. Loss of local control in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 457-467.
4. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. J Clin Oncol 2003; 21: 555-563.
5. Herbert-Croteau N, Freeman C, Latreille J, et al. Delay in adyuvant radiation treatment and outcomes of breast cancer review. Breast Cancer Res Treat 2003; 74: 77-94.
6. Herbert-Croteau N, Freeman C, Latreille J, et al. Delay of radiation therapy and outcomes of breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 1342-1343.
7. Recht A. Impact on Outcome of delay in starting radiotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 1341-1342.
8. Canadian consensus document. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cance . Can Med J Assoc 1998; 3: 158.
9. Barrett-Lee P. Reducing delays in cancer treatments: some targets. A report of the Joint Council for Clinical Oncology, Royal College of Physicians and Royal college of Radiologists, 1993.
10. Vujovic O, Perera F, Dar AR, et al. Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? Int J Oncol Biol Phys 1998; 40: 869-874.
11. Benk V, Joseph L, Fortin P, et al. Effect of Delay in initiating radiotherapy for patients with early stage breast cancer. Cinical Oncologyl 2004; 16: 6-11.
12. Herbert-Croteau N, Freeman C, Latreille J, et al. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer.. Breast Cancer Res Treat 2004; 88: 187-196.
13. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. Concurrent chemotherapy and radiation for breast conservation treatment of early-stage breast cancer. Cancer J Sci Am 1998; 4: 185-193.
14. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-consertving surgery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 649-659.
15. Calais G. Radiation and concomitant chemotherapy after surgery for breast cancer. Cancer Radiother 2004; 8: 39-47.
16. Leonard CE, Wood ME, Zhen WP, et al. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? J Clin Oncol 1995; 13: 2906-2915.
17. Robertson JM, Clarke DH, Pevzner MM, et al. Breast conservation therapy: severe breast fibrosis after radiation therapy in patients with collagen vascular disease. Cancer 1991; 68: 502-508.
18. Varga J, Haustein UF, Creech RH, et al. Exaggerated radiation-induced fibrosis in patients with systemic sclerosis. JAMA 1991; 265: 3292-3295.
19. Chen AM, Obedian E, Haffty BG, et al. Breast conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. Cancer J 2001; 7: 480-491.

K. TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Actualmente es necesario utilizar técnicas de planificación que permitan optimizar la homogeneidad de la dosis y minimizar la irradiación del pulmón y del corazón (1-4).

Se recomienda el empleo de:

-Aceleradores lineales.
-Sistemas adecuados de inmovilización que garanticen la comodidad y reproducibilidad de la posición de tratamiento.
-TACs específicos para RT con un diámetro mayor del túnel que permita la adquisición de los cortes de TAC en la posición más correcta de tratamiento.
-Sistemas de planificación tridimensional que permitan determinar el volumen pulmonar y cardiaco de cada paciente, para poder disponer de histogramas dosis/volumen que nos ayuden a minimizar la inclusión de tejido pulmonar y cardíaco en el volumen irradiado.

GLÁNDULA MAMARIA

La técnica que puede considerarse estándar es la de dos campos de fotones, tangenciales a la pared costal, con energías de 4-8 MV. Puede aceptarse la utilización de haces de Co-60 si el volumen mamario no es importante.

Se recomienda la introducción de segmentos adicionales que cubran los volúmenes mamarios subdosificados para mejorar la homogeneidad de la dosis, lo que es especialmente necesario en mamas voluminosas.

PARED COSTAL Y REGIONES LINFÁTICAS

La eficacia de las técnicas de tratamiento empleando fotones o electrones, a nivel de la pared costal, parece similar (5).

Para irradiar la cadena mamaria interna junto con la mama / pared costal se prefiere bien campos tangenciales reducidos con fotones (mama) asociados a campo directo mixto de fotones y electrones (CMI), bien campos tangenciales amplios con fotones, o bien la combinación de ambas técnicas (6). Modernas técnicas de IMRT se encuentran bajo estudio (7).

CUTÁNIDES

Campos tangenciales con fotones o campos directos con electrones son las técnicas más utilizadas. Debe tenerse siempre en cuenta la colocación de "bolus" para reducir la subdosificación superficial que produce el fenómeno de "bild up".

BIBLIOGRAFÍA

1. Hurkmans CW, Cho BCJ, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. Radiother Oncol 2002; 62:163-171.

2. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, Normolle DP, Koelling T, Marsh RB, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:1220-1230.
3. Violet JA, Harmer C. Breast cancer: improving outcome following adjuvant radiotherapy. Br J Radiol 2004; 77:811-820.
4. Dobbs HJ. Radiation therapy for breast cancer at the millennium. Radiother Oncol 2000; 54:191-200.
5. Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, Mies C, Brandon A, Morrell L et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:875-880.
6. Severin D, Connors S, Thompson H et al. Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: A comparison of techniques with tree-dimensional planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 633-44.
7. Krueger EA, Fraass BA, McShan DL et al. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:1023-37.

L. CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En los últimos años existe un creciente interés por el tratamiento quimioterápico neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (estadios IIIA y IIIB), introducida en los años 70, dados los pobres resultados obtenidos en estas pacientes con tratamiento exclusivo quirúrgico y radioterápico(1).

La finalidad del tratamiento preoperatorio es aumentar la supervivencia de las pacientes tratando precozmente la enfermedad diseminada, así como incrementar la tasa de cirugía conservadora al conseguir una disminución en el tamaño tumoral. Además, la quimioterapia primaria permite un estudio in vivo de la quimiosensibilidad del tumor identificando un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico en los que se produce una respuesta completa patológica (2).

El mejor indicador para medir la eficacia de la quimioterapia primaria es la respuesta patológica, que además es el factor predictivo más importante en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad.

En la actualidad no existen criterios uniformes entre los patólogos para su valoración.

La situación más habitual a la que se enfrenta el patólogo es la de disponer de una biopsia con aguja gruesa o una biopsia punch de piel diagnóstica, previas al inicio de la quimioterapia y la tumorectomia o mastectomia y vaciamiento axilar posteriores a la misma, que le servirán de guía para aplicar los parámetros de la respuesta tumoral a la quimioterapia (2).

EVALUACIÓN DEL GRADO DE RESPUESTA

La evaluación del grado de respuesta a la quimioterapia primaria, se puede valorar mediante la valoración clínica (exploración física y técnicas de imagen) y la valoración patológica, estudiando la respuesta patológica, que continua siendo el mejor método (2)

VALORACIÓN CLÍNICA.

Se valora a partir de los cambios que se producen en el tamaño tumoral a través de la exploración clínica y mamográfica, actualmente se esta utilizando la Resonancia Magnética. (Ver anexo RM). Además se ha comprobado que la concordancia entre la valoración con RM y la respuesta patológica, es mayor que entre la valoración clínica y la respuesta patológica(3).

Valoración:

1. No respuesta (NR): cuando no se aprecian cambios o se observa progresión del tumor en la palpación y por técnicas de imagen convencionales.
2. Respuesta parcial (RP): cuando se evidencia disminución del tamaño tumoral en la palpación y / o por imagen.
3. Respuesta completa (RC): cuando no se identifica tumor en la palpación y por imagen.

VALORACIÓN PATOLOGICA

La quimioterapia induce cambios histomorfológicos que contribuyen a la mala correlación entre la valoración clínica y patológica del tamaño tumoral.
Por lo tanto, la evaluación patológica del tamaño tumoral, continua siendo el "gold standard" para la evaluación del tumor residual después de la quimioterapia (1)
Existen cambios histomorfológicos y histopatológicos que suministran al patólogo la certeza de que está valorando el lecho tumoral (1).

1. CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS:

1.1. EN EL LECHO TUMORAL

Fibrosis e hipervascularización, lo que puede inducir a una sobrevaloración del tamaño tumoral, si únicamente se utiliza la exploración física y radiológica convencional para medirlo.

1.2. EN EL TEJIDO NO NEOPLASICO

Los cambios histopatológicos ocurren más frecuentemente y de forma significativa en el tejido no neoplásico después de la quimioterapia e incluyen:

- -Atrofia lobulillar
- -Atipia en células del lobulillo
- -Involución estromal fibrosa
- -Calcificación lobulillar
- -Atipia ductal
- -Vacuolización citoplasmática
- -Presencia de histiocitos espumoso y pigmentados
- -Elastosis
- -Necrosis del estroma
- -Edema
- -Calcificación
- -Fibrosis intralobular.

En los ganglios axilares también existen cambios después de la quimioterapia, como

fibrosis e hialinización, sobre todo de la zona subcapsular, siendo así mismo en esta zona donde más frecuentemente se ubican las metástasis. Es por ello que la interpretación del ganglio centinela intraoperatorio en estas pacientes, puede ser difícil.

2. CAMBIOS CITOMORFOLÓGICOS:

Los cambios citológicos ocurren en la población tumoral después de la quimioterapia, observándose tanto en el carcinoma invasivo como en el intraductal, así como en las células metastásicas (ganglios). Los cambios citológicos incluyen:

-Células tumorales gigantes.
-Células metaplásicas apocrinas.
-Células con diferenciación escamosa.
-Vacuolización citoplasmática.
-Cambios en el grado nuclear.

Los cambios descritos pueden diferir según el régimen de QT utilizado.
El significado biológico de los cambios citopáticos en el carcinoma residual de mama ha recibido poca atención. Ocasionalmente las escasa células que permanecen en el tumor, tienen marcados efectos citopáticos y los patólogos no sabemos si estas células tienen capacidad de replicación (diferenciación) o bien de crecer y metastatizar.

Aunque la Nacional Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project Protocol B-18, indican que la presencia de una o más alteraciones citológicas, ocurren de forma más frecuente en tumores que responden parcialmente comparados con tumores que no tienen respuesta patológica, otros estudios no contemplan ninguna correlación entre los cambios citológicos y la respuesta patológica(4).

La evaluación del grado de respuesta a la quimioterapia primaria, se puede valorar mediante la exploración física (valoración clínica), con técnicas de imagen y estudiando la respuesta patológica, que como ya hemos dicho continua siendo el mejor método (2).

VALORACIÓN RESPUESTA PATOLÓGICA:

Existen varias escalas, pero quizá la más utilizada y conocida sobre todo por los oncólogos, es el Sistema de Miller y Payne (5).

Se trata de una escala que estratifica la respuesta en base a la proporción entre tumor viable y cambios post quimioterapia, evaluando por separado el grado de respuesta a nivel local y ganglionar. Existen publicaciones recientes referentes al valor de este sistema de gradación histológica de respuesta como factor pronóstico.

Sea cual sea el sistema de evaluación aplicado, el examen macroscópico y microscópico exhaustivos de la pieza quirúrgica, son los aspectos fundamentales para la adecuada valoración del grado de respuesta.

El grado de respuesta patológica local incluye:
-G1 (mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva.
-G2 (disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30%) de la masa tumoral.
-G3 (disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre 30 y 90% de la masa tumoral)
-G4 (marcada disminución en la masa tumoral mayor del 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos)
-G5 (ausencia de células tumorales invasivas)

A nivel regional, el grado de respuesta ganglionar a la quimioterapia se evalúa como:
-tipo A (ganglios linfáticos negativos)
-tipo B (ganglios linfáticos positivos sin cambios post quimioterapia)
-tipo C (ganglios linfáticos positivos pero con evidencia de respuesta parcial)
-tipo D (ganglios linfáticos con cambios post quimioterapia y sin afectación residual).
El carcinoma in situ residual, en ausencia de componente infiltrante, se clasifica en el sistema de Millar y Payne, como respuesta completa.

CONCLUSIONES:

Parece lógico, después de todo lo expuesto, que para la valoración correcta de la respuesta tumoral después del tratamiento neoadyuvante, debemos de utilizar los medios diagnósticos más fiables.

A modo de algoritmo la secuencia podría ser:
1) DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:
Biopsia con aguja gruesa y /o punch de piel diagnóstico
2) RESONANCIA MAGNÉTICA con contraste, antes del comienzo de la quimioterapia (valoración del tamaño y la localización del tumor.
3) TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

4) RESONANCIA MAGNÉTICA con contraste, antes del tratamiento quirúrgico elegido, tumorectomia o mastectomia (valoración del tamaño tumoral)
5) ESTUDIO HISTOLÓGICO EXHAUSTIVO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA:
Aplicar un sistema de valoración de la respuesta patológica lo más estanderizado posible, el más utilizado es de Miller y Payne.
6) ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA RESPUESTA GANGLIONAR, en caso de realizar el ganglio centinela su valoración puede ser más dificultosa.

BIBLIOGRAFIA:

1. Radhika Rajan, Francisco J. Esteva, W. Fraser Symmans. Pathologic Changes in Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: Implications for the Assessment of Response. Clinical Breast Cancer. August 2004 235-238.
Ogston K N, Miller I D, Payne S. The Breast (2003) 12: 320-327.
2. Boletin del GEICAM. nº 10 Junio del 2004.
3. RML Warren, LG Bobrow, HM Earl, PD Britton, D Gopalan, AD Purushotham, GC Wishart, JR Benson and W Hollingrworth. Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy?. British Journal of Cancer (2004) 90, 1349-1360
4. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B (2001). Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 30: 96-102.
5. Ogston KN, Miller ID, Payne S et al. The Breast (2003) 12 : 320-327.

M. TRATAMIENTO DEL LINFEDEMA

El tratamiento del cáncer de mama es una de las principales causas de linfedema (1), su incidencia es difícil de evaluar, habiéndose descrito cifras del 6 al 30 % (2) y del 2,4 al 56 % (3)

El diagnóstico del linfedema postmastectomia es clínico, siendo fundamental el examen físico, debiendo incluir la medición del volumen del edema (4,5) Si existen dudas, la linfoescintigrafia puede ser necesaria (6).

En la prevención del linfedema, se hace necesario limitar el tratamiento axilar tanto como sea posible, a ello puede contribuir la biopsia del ganglio centinela (7,8), y un programa educativo sobre medidas preventivas (9,10).

Es necesario instaurar un tratamiento precoz, tan pronto como el diagnostico de linfedema se haga (11). El objetivo será: reducir el tamaño y mantener o restablecer la función y el aspecto de la extremidad afecta; así como evitar la aparición de complicaciones, especialmente las infecciosas (12).

Las medidas terapéuticas que se pueden aplicar son:

1. MEDIDAS DE TERÁPIA FÍSICA:

1.1. MASAJE

Existen múltiples técnicas de aplicación (13,14), destacando el Drenaje Linfático Manual (DLM), masaje especifico y especializado para el tratamiento del linfedema (15), con el que se han encontrado diferencias en la mejoría del dolor y la sensación de pesadez del brazo (16). Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas, en cuanto a reducción del volumen, entre DLM frente al drenaje linfático simple (NE IIa) (17) o a la presoterápia con bomba neumática intermitente (NE Ib) (18).

1.2. EJERCICIOS DE MOVILIZACIÓN DE LA EXTREMIDAD: (14)

La evidencia científica disponible no permite averiguar si son eficaces para reducir el volumen del linfedema (19); aunque, asociados a DLM, mejoran la amplitud articular del hombro (NE IIb) (20).

1.3. TRATAMIENTO POSTURAL:

La elevación del brazo afectado, por si sola, no ha demostrado ser eficaz en el control del linfedema (21).

1.4.COMPRESIÓN EXTERNA (14,22):

Existen diferentes técnicas para llevarla cabo, las más frecuentes son:

1.4.1. Vendaje compresivo: El vendaje asociado a DLM es más eficaz que el vendaje solo(23)

1.4.2. Prendas compresivas: Reducen el volumen del brazo, después de 6 meses de uso (24). Son más eficaces si se asocian a un vendaje multicapa (25). Sin embargo, su asociación con estimulación eléctrica, o con presoterapia neumática, no aporta mayor beneficio (26).

1.4.3. Bombas neumáticas de compresión intermitente: Aunque varios estudios han demostrado su utilidad en el tratamiento del linfedema (27,28,29), no hay diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con bomba de compresión neumática y no realizar ningún tratamiento (30).

1.5. OTRAS MODALIDADES DE TERAPIA FÍSICA:

Se necesita de evaluaciones más rigurosas antes de que se puedan recomendar.

1.6. TÉCNICAS COMBINADAS:

La combinación de tratamientos físicos ha demostrado prometedores resultados (NE IIa) (31). Los expertos recomiendan la Fisioterapia Descongestiva Compleja (FDC) (5,13,14,22,32). Dentro de la FDC el DLM no aporta mayor eficacia (33); sin embargo, si se ha visto diferencias significativas, cuando se incluye la bomba de compresión neumática intermitente (34).

2. MEDIDAS HIGIÉNICAS (22,35)

Se recomienda evitar cualquier agresión sobre la extremidad afecta, ya sea presión excesiva, punción, incisión, e incluso exposición a fuentes de calor o ejercicios vigorosos. Así mismo, se deberá mantener un cuidado meticuloso de la piel y uñas.

3. MEDIDAS FARMACOLOGICAS

Los farmacos son utilizados como adyuvante de otras terapias del linfedema (6,14) Los diuréticos no son recomendados, porque incrementan la presión oncótica intersticial, con rápida recidiva del edema (36), además, no hay evidencia que justifique su uso (3) Las benzopironas estimulan la proteolisis inducida por macrófagos (37,38), pero no han documentado su eficacia (39). Los flavonoides, muestran una tendencia en la reducción del volumen del miembro despues de 6 meses de tratamiento, pero el efecto no es significativo (40). Las infecciones de la piel, deben ser precozmente tratadas con antibióticos; en caso de infecciones recurrentes debe ser considerada la profilaxis con antibióticos orales o por vía parenteral mensualmente (5).

4. MEDIDAS QUIRÚRGICAS

Con resultados decepcionantes, e inconsistentes (11), debería ser evitada (5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P.: Tratamientos físicos para la disminución y el control del linfedema de las extremidades (Revisión Cochrane traducida).En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Numero 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: hhttp://www.update-software.com (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd)
2. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. Cancer 1998;83(12 suppl American) :2776-2781.
3. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm Edema in Breast Cancer Patients. Journal of the National Cancer Institute 2003;93:96-111.
4. Gerber LH: A review of measures of lymphedema. Cancer 1998; 83(12 Suppl American): 2803-4.
5. Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, Levine M.: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. CMAJ 2001; 164: 191-9
6. Rockson SG, Miller LT, Senie R, Brennan MJ, Casley-Smith JR, Foldi E, et al: American Cancer Society Lymphedema Workshop. Workgroup III: Diagnosis and Management. Cancer. 1998 ;83(12 Suppl American):2882-5.
7. Giuliano A, Jones RC, Brennan M, Statman R: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol 1997;15:2345-2350.
8. Hsueh EC; Hansen N; Giuliano A: Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Dissection in Breast Cancer. CA Cancer J Clin 2000;50:279-291.
9. Runowicz CD: Lymphedema: Patient and Provider Education. Current Status and Future Trends. Cancer 1998;83:2874–6.
10. Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor G, Olivotto IA.: Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. J Clin Oncol 2002; 20: 4242-8.
11. Collins JP, Simpson JS.: Guidelines for the surgical management of breast cancer. Royal Australasian College of Surgeons. Section of breast surgery in New Zealand.

September 1997.
12. Marta Aymerich, Mireia Espallargues, Emília Sánchez, Isabel Sánchez Fisioterapia en el linfedema postmastectomía Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica (AATM) 2002.
13. Foldi E.: The treatment of lymphedema. Cancer 1998; 83 (12 Suppl American): 2833-4
14. Brennan MJ, Miller LT.: Overview of Treatment Options and Review of the Current Role and Use of Compression Garments, Intermittent Pumps, and Exercise in the Management of Lymphedema. Cancer 1998;83 (12 Supl American):2821–7
15. Casley-Smith JR, Casley-Smith JR. Modern treatment of lymphedema I complex physical therapy: the first 200 Australian limbs. Aust J Dermatol 1992;33:61– 8
16. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS: A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. Eur J Cancer Care 2002 ;11:254-61
17. Sitzia J, Sobrido L, Harlow W: Manual lymphatic drainage compared with simple lymphatic drainage in the treatment of post-mastectomy lymphoedema: a pilot randomised trial. Physiotherapy 2002 88: 99-107.
18. Johansson K., Lie E., Ekdahl C., Lindfeldt J:: A randomized study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphedema. Lymphology 1998;31:56-64
19. McKenzie DC, Kalda AL. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. J Clin Oncol. 2003 Feb 1;21:463-6
20. Le Vu B, Dumortier A, Guillaume MV, Mouriesse H, Barreau-Pouhaer L.: Efficacité du massage et de la mobilisation du membre supérierur après traitement chirurgical du cancer du sein . Bull Cancer 1997;84:957-61
21. Swedborg I, Norrefalk JR, Piller NB, Asard C.: Lymphoedema post-mastectomy: is elevation alone an effective treatment?. Scand J Rehabil Med. 1993 ;25:79-82
22. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA.: Lymphedema: Current issues in research and management. C A Cancer J Clin 2000; 50:292-307.
23. Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, Ekdahl C. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. Lymphology. 1999 ;32:103-10
24. Bertelli G, Venturini M, Forno G, Macchiavello F, Dini D. Conservative treatment of postmastectomy lymphedema: a controlled, randomized trial. Ann Oncol. 1991;2:532-3
25. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS: A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. Cancer 2000;88:2832-7
26. Bertelli G, Venturini M , Forno G, Machiavello F, Dini D.: An analysis of prognostic factors in response to conservative treatment of postmastectomy lymphedema. Surg Gynecol Obstet 1992; 175:455-60.
27. Kim-Sing C, Basco VE. Postmastectomy lymphedema treated with the Wright linear pump. Can J Surg 1987;5:368–70
28. Pappas CJ, O'Donnell TF Jr. Long-term results of compression treatment for lymphedema. J Vasc Surg 1992;16:555–62
29. Richmand DM, O'Donnell TR Jr, Zelikovski A. Sequential pneumatic compression for lymphedema. A controlled trial. Arch Surg 1985;120:1116 –9
30. Dini D, Del Mastro L, Gozza A, Lionetto R, Garrone O, Forno G, Vidili G, Bertelli G, Venturini M: The role of pneumatic compression in the treatment of postmastectomy lymphedema. A randomized phase III study. Ann Oncology 1998; 9:187-90
31. Bunce IH, Mirolo BR, Hennessy JM, Ward LC, Jones LC. Post-mastectomy lymphoedema treatment and measurement. Med J Aust. 1994;161:125-8
32. The diagnosis and treatment of peripheral edema: consensus document of International Society of Lymphology Executive Committee. Lymphology 1995;28:113-7
33. Andersen L., Hojris I., Erlandsen M., Andersen J.: Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage: a randomized study.Acta Oncol 2000; 39:399-405
34. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. Cancer. 2002 ;95:2260-7
35. Rinehart-Ayres ME: Conservative Approaches to Lymphedema Treatment. Cancer 1998;83:2828–32
36. Farncombe M, Daniels , Cross L: The lymphedema : the seemingly forgotten complication. J Pain Symptom Manage 1994,9:269-76
37. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-pyrone. N Engl J Med 1993;329:1158-63
38. Piller NB, Morgan RG, Casley-Smith JR. A double-blind, cross-over trial of O- (B-hydroxyethyl)-rutosides (benzopyrones) in the treatment of the arms and legs. Br J Plast Surg 1988;41:20-7
39. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Rooke TW, Quella SK, Novotny P, et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. N Engl J Med 1999;340:346-50
40. Pecking AP, Fevrier B, Wargen C, Pillion G, : Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphedema(secondary to conventional therapy of breast cancer). Angiology 1997; 48:93-8

N. TERAPIA HORMONAL EN MENOPAUSIA (TH) Y CÁNCER DE MAMA

La revisión sistemática de la U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), de 11 estudios publicados desde 1992 hasta 2000 y de 8 metanálisis realizados de 1989 a 1997 mostraba un pequeño, pero estadísticamente significativo, incremento del cáncer de mama en mujeres que estaban en tratamiento durante más de 5 años sólo con estrógenos en el momento en que se realizaron los estudios, y algo mayor en las mujeres que tomaban tratamiento combinado (estrógenos y gestágenos) (RR entre 1,2 y 1,5). Sin embargo, las mujeres que tomaron alguna vez TH no mostraron un incremento en el cáncer de mama (RR entre 0,85-1,14). (NE IIa). Ninguna de las revisiones sistemáticas mostró relación entre la mortalidad por cáncer de mama y TH(1). Sí se observa un aumento relativo del carcinoma lobular con respecto a las no usuarias de TH, así como un aumento de pacientes con receptores hormonales E+/PR+ (2).

El estudio Women's Health Iniciative (WHI) (3), en su brazo combinado, tanto en la pauta secuencial como continua, ha mostrado un incremento del riesgo del cáncer de mama invasor a partir del cuarto año de tratamiento (RR 1,26) con una tendencia a aumentar según la duración del tratamiento. Los cánceres fueron diagnosticados en estadios más avanzados en el grupo de tratamiento, no mostrando diferencias significativas para los carcinomas "in situ". (NE Ib). El brazo del estudio sólo con estrógeno no ha mostrado aumento de la incidencia.

Un estudio posterior, el Million Women Study (MWS) (4), evaluó la relación entre la TH, combinada o no, y la incidencia del cáncer invasor y su mortalidad en mujeres de 50 a 64 años seguidas durante 6 años. El riesgo fue mayor en pacientes que estaban en TH (RR 1,66), así como la mortalidad (RR 1,22). Sin embargo las mujeres que tenían antecedentes de haber utilizado TH anteriormente no mostraron aumento de la incidencia. La magnitud de la asociación también fue mayor en la terapia combinada. La terapia con tibolona también mostró un aumento de la incidencia del cáncer de mama en dicho estudio (RR 1,45), que aumentaba según la duración del tratamiento.

El estudio de cohorte de prevención secundaria HERSII (5) ha mostrado un aumento del riesgo sin mostrar significación estadística (RR: 1,27; IC del 95%: 0,84-1,94).

Tanto el estudio WHI, que fue el que mostró un mayor impacto mediático, como el MWS han sido criticados por presentar sesgos, que en cierto modo podrían cuestionar algunas de sus conclusiones. Actualmente se aconseja que la TH en la menopausia debe usarse a la menor dosis precisa para el control de los síntomas y sólo durante el tiempo estrictamente necesario (6).

En revisiones tan recientes como la de Colditz (7) se insiste en el riesgo del tratamiento a largo plazo tanto con terapias estrogénicas como combinadas , conluyendo que todavía quedan cuestiones por resolver acerca de la dosis de estrógeno y gestágeno y la identificación de mujeres en las cuales el uso a corto plazo de la TH pueda ser segura y efectiva.

En cuanto a la TH en pacientes que han padecido cáncer de mama la literatura existente desaconseja su uso rutinario, optando por individualizar los tratamientos y utilizarlos el menor tiempo posible considerando, además, posibles alternativas al TH (8). No obstante existen estudios recientes que no encuentran aumento de riesgo de recurrencia ni disminución en la expectativa de supervivencia. (9).

Lea (10), en un estudio de revisión patrocinado y por la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos Canadienses y aprobado por su comité de expertos daba las siguientes recomendaciones:
1. La TH tras cáncer de mama no ha demostrado tener ninguna repercusión sobre la tasa de recidiva ni sobre la mortalidad.

2. La TH es una opción de tratamiento de los síntomas menopáusicos en las pacientes con cáncer de mama previamente tratado.

3. Se precisan resultados de estudios prospectivos randomizados.

En referencia a las terapias hormonales alternativas, aunque se han atribuido propiedades preventivas del cáncer de mama (11) a las isoflavonas de la soja, debido a que estos compuestos pueden interactuar con los estrógenos no deberían ser considerados exentos de riesgos potenciales en cánceres estrógeno-dependientes, según la Sociedad Americana de Obstetricia y Ginecología (12).

Tampoco se conocen con exactitud las dosis más adecuadas de isoflavonas ni las posibles interacciones con la terapia hormonal adyuvante del cáncer de mama (13).

Bibliografía

1. Nelson HD, Humpphrey LL, Le Blanc E et al.: Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions. Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville MD. http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hrt/hrtsum1.htm
2. Li Ci, Malone KE, Porter PI et al.: Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. JAMA 2003;289:3254-63.
3. Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Iniciative Randomized Controled Trial. JAMA 2002;288:321-33.
4. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hrt in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27. http://www.millionwomenstudy.org.uk
5. Hulley S, Furberg C,Barrett-Connor E, et al: Noncardiovascular disease outcomes during6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-ups (HERS II). JAMA 2002; 288:58-66.
6. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), Documentos de Consenso 2003: 11.:Terapia Hormonal Sustitutiva.
7. Colditz GA. Estrogen, estrogen plus progestin, and risk of breast cancer: Clin Cancer Res. 2005;11(2 Pt 2):909s-17s.
8. Pritchard KI, Khan H, Levine M et al.: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. CMAJ 2002;166(8):1017-22.
9. Durna EM, Wren BG, Heller GZ et al.: Hormone replacement Therapy after diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. Med J Aust 2002;177(7):347-51
10. Yamamoto S, Sobue T, Kobayasi M et al.: Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan: J Natl Cancer Inst. 2003;95(12):906-13.
11. Lea R, Bannister E, Case A et al.: Use of hormonal replacement therapy after treatment of breast cancer. J Obstet Gynaecol Can 2004;26(1):49-6
12. ACOG Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-Gynecologists. Number 28,June 2001.
13. Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A et al.:Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention.Cancer Res 2005;65(3):879-86.

Ñ. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACION

ESQUEMA	FARMACOS	DOSIS	DIAS	VÍA	PERIODICIDAD
AC	ADRIAMICINA	60 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
	CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	1	i.v.	
EC	EPIRRUBICINA	90 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
	CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	1	i.v.	
FAC	FLUORURACILO	500 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
	ADRIAMICINA	50 mg/m²	1	i.v.	
	CICLOFOSFAMIDA	500 mg/m²	1	i.v.	
FEC	FLUORURACILO	600 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
	EPIRRUBICINA	90 mg/m²	1	i.v.	
	CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	1	i.v.	
ALC	ADRIAMICINA LIPOSOMIAL	60 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
	CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	1	i.v.	
CMF-2	CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	1 y 8	i.v.	Cada 21 días
	METOTREXATE	40 mg/m²	1 y 8	i.v.	
	FLUORURACILO	600 mg/m²	1 y 8	i.v.	
PACLITAXEL	PACLITAXEL	175 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
PACLITAXEL sem	PACLITAXEL	80 mg/m²	1	i.v.	Cada 7 días
DOCETAXEL	DOCETAXEL	100 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
DOCETAXEL sem	DOCETAXEL	35 mg/m²	1	i.v.	Cada 7 días
ADRIA-PACLITAXEL	ADRIAMICINA	60 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
	PACLITAXEL	200 mg/m²	1	i.v.	
ADRIA-DOCETAXEL	ADRIAMICINA	50 mg/m²	1	i.v.	Cada 21 días
	DOCETAXEL	75 mg/m²	1	i.v.	

ESQUEMA	FARMACOS	DOSIS	DIAS	VÍA	PERIODICIDAD
TAC	DOCETAXEL	75 mg/m^2	1	i.v.	Cada 21 días
	ADRIAMICINA	50 mg/m^2	1	i.v.	+GCSF profilactico
	CICLOFOSFAMIDA	500mg/m^2	1	i.v.	Dia 4^a-10^a
TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	4 mg/kg 2 mg/Kg	1	i.v.	1^a dosis (carga) Siguientes dosis cada 7 dias
TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	8 mg/kg 6 mg/Kg	1	i.v.	1^a dosis (carga) Siguientes dosis Cada 21 días
VINORELBINA	VINORELBINA	25-30mg/m^2	1	i.v.	Cada 7 días
CAPECITABINA	CAPECITABINA	2500 mg/m^2/ día repartido en 2 tomas	1 a14	oral	Cada 21 días
PACLITAXEL- GEMCITABINA	PACLITAXEL GEMCITABINA	150 mg/m^2 2500 mg/m^2	1 1	i.v. i.v.	Cada 14 dias
DOCETAXEL- CAPECITABINA	DOCETAXEL CAPECITABINA	75 mg/m^2 2500 mg/m^2	1 1 a 14	i.v. oral	Cada 21 días
ZOLEDRONATO	ZOLEDRONATO	4mg	1	i.v.	Cada 21-28 días

ESQUEMAS SECUENCIALES

AC 4 ciclos seguido de PACLITAXEL 4 ciclos (dosis estándar)

AC 4 ciclos seguido de DOCETAXEL 4 ciclos (dosis estándar)

AP (ADRIAMICINA-PACLITAXEL) 4 ciclos seguido de CMF 4 ciclos (dosis estándar)

FAC x 4 ciclos seguido de PACLITAXEL semanal (dosis estándar)

ESQUEMAS COMBINADOS QUIMIOTERAPIA+TRASTUZUMAB

·Paclitaxel 175mg/m^2 en 3 horas iv cada 21 dias +

Trastuzumab 4mg/kg dosis carga seguido de 2mg/kg semanal

·Paclitaxel 80 mg/m^2 semanal +Trastuzumab 4mg/kg dosis carga seguido de 2mg/kg semanal

·Docetaxel 100mg/m^2 en 1 hora iv cada 21 dias +

Trastuzumab 4mg/kg dosis carga seguido de 2mg/kg semanal

·Vinorelbina 25mg/m^2 semanal iv +

Trastuzumab 4mg/kg dosis carga seguido de 2mg/kg semanal

·Gemcitabina 1200mg/m^2 IV dias 1 y 8 cada 21 dias +

Trastuzumab 4mg/kg dosis carga seguido de 2mg/kg semanal

·Docetaxel 75mg/m^2 en 1 hora iv cada 21 dias +

Carboplatino AUC 6 mg/ml/min cada 21 dias +

Trastuzumab 4mg/kg dosis carga seguido de 2mg/kg semanal

0. WHO. CLASIFICACIÓN HISTOLOGICA DE TUMORES DE MAMA

TUMORES EPITELIALES

Carcinoma ductal infiltrante no especificado de otra forma
- Carcinoma tipo mixto
- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma con células gigantes tipo osteooclastos
- Carcinoma con rasgos de coriocarcinoma
- Carcinoma con rasgos melanóticos

Carcinoma lobular infiltrante
Carcinoma tubular
Carcinoma cribiforme
Carcinoma medular
Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina
- Carcinoma mucinoso
- Cistoadenocarcinoma y carcinoma mucinoso de células columnares
- Carcinoma de células en anillo de sello

Tumores Neuroendocrinos
- Carcinoma Neuroendocrino sólido
- Tumor carcinoide atípico
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Carcinoma papilar Infiltrante
Carcinoma micropapilar infiltrante
Carcinoma apocrino
Carcinomas metaplásicos
- Carcinomas metaplásicos excusivamente epiteliales
  - Carcinoma de células escamosas
  - Adenocarcinoma con metaplasia fusocelular
  - Carcinoma adenoescamoso
  - Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinomas metaplásicos mixtos epiteliales/mesenquimales

Carcinoma rico en lípidos
Carcinoma secretor
Carcinoma oncocítico
Carcinoma adenoide-quístico
Carcinoma de células acinares
Carcinoma de células claras rico en glucógeno
Carcinoma sebáceo

EPITHELIAL TUMOURS

Invasive ductal not otherwise specified	8500/3
Mixed type carcinoma	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3
Carcinoma with choriocarcinomatous features	
Carcinoma with melanotic features	
Invasive lobular carcinoma	8520/3
Tubular carcinoma	8211/3
Infiltrante Invasive cribriform carcinoma	8201/3
Medullary Carcinoma	8510/3
Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin	
Mucinous carcinoma	8480/3
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8480/3
Signet ring cell carcinima	8490/3
Neuroendocrine tumors	
Solid neuroendocrine carcinoma	
Atypical carcinoid tumour	8249/3
Small cell/oat cell carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Invasive papillary carcinoma	8503/3
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3
Apocrine carcinoma	8401/3
Metaplastic carcinomas	8575/3
Pure epithelial metaplastic carcinomas	8575/3
Squamous cell carcinoma	8070/3
Adenocarcinoma wiht spindle cell metaplasia	8572/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Mixed epithelial/mesenchymalmetaplastic carcinomas	8575/3
Lipid-rich carcinoma	8314/3
Secretory carcinoma	8502/3
Oncocytic carcinoma	8290/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Acinic cell carcinoma	8550/3
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3
Sebaceus carcinoma	8410/3

Carcinoma inflamatorio	Inflamatory carcinoma	8530/3
Neoplasia lobular	Lobular neoplasia	
Carcinoma Lobular in situ	Lobular Carcinoma in situ	8520/2
Lesiones intraductales proliferativas	Intraductal proliferative lesion	
Hiperplasia Ductal Simple	Usual ductal hiperplasia	
Atipia Epitelial Plana	Flat epithelial etypia	
Hiperplasia Ductal Atípica	Atypical ductal hyperplasia	
Carcinoma Ductal in situ	Ductal carcinoma in situ	8500/2
Carcinoma microinfiltrante	Microinvasive carcinoma	
Neoplasias Papilares Intraductales	Intraductal papillary neoplasms	
Papiloma Central	Central papillota	8503/0
Papiloma Perifério	Peripheral papilloma	8503/0
Papiloma Atípico	Atypical papillota	
Carcinoma Papilar	Intraductal papillary carcinoma	8503/2
Carcinoma Papilar Intraquístico	Intracystic papillary carcinoma	8504/2
Proliferaciones epiteliales benignas	Benign epitelyal proliferations	
Adenosis (incluyendo variantes)	Adenosis including variants	
Adenosis Esclerosante	Sclerosing adenosis	
Adenosis Apocrina	Apocrine adenosis	
Adenodis de ducto ciego	Blunt adenosis	
Adenosis microglandular	Microglandular adenosis	
Adenosis Adenommioepitelial	Adenomyoepithelial adenosis	
Cicatriz Radial/ Lesión esclerosa compleja	Radial scar /complex sclerosing lesion	
Adenomas	Adenomas	
Adenoma tubular, SA	Tubular adenoma	8211/0
Adenoma lactante	Lactating adenoma	8204/0
Adenoma apocrino	Apocrine adenoma	8401/0
Adenoma pleomórfo	Pleomorphic adenoma	8940/0
Adenoma Ductal	Ductal adenoma	8503/0

LESIONES MIOEPITELIALES / MYOEPITELIAL LESIONS

Mioepiteliosis	Myoepitheliosis	
Adenosis Adenomioepitelial	Adenomyoepithelial adenosis	
Adenomioepitelioma	Adenomyoepithelioma	8983/0
Mioepitelioma maligno	Malignant myoepithelioma	8982/3

TUMORES MESENQUIMALES / MESENCHYMAL TUMOURS

Hemangioma	Haemangioma	9120/0
Angiomatosis	Angiomatosis	
Hemangiopericitoma	Haemangiopericytoma	9150/1
Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa	Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	
Miofibroblastoma	Myofibroblastoma	8825/0
Fibromatosis (agresiva)	Fibromatosis (aggressive)	8821/1
Tumor miofibroblástico inflamatorio	Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Lipoma	Lipoma	8850/0
Angiolipoma	Angiolipoma	8861/0
Tumor de células granulares	Granular cell tumor	9580/0
Neurofibroma	Neurofibroma	9540/0
Neurilemoma (Schwanoma)	Schwannoma	9560/0
Angiosarcoma	Angiosarcoma	9120/3
Liposarcoma	Liposarcoma	8850/3
Rabdomiosarcoma	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Osteosarcoma	Osteosarcoma	9180/3
Leiomioma	Leiomyoma	8890/0
Leiomiosarcoma	Leiomyosarcoma	8890/3

TUMORES FIBROEPITELIALES / FIBROEPITHELIAL TUMORS

Fibroadenoma	Fibroadenoma	9010/0
Tumor Filodes	Phyloides tumor	9020/1
Tumor filodes benigno	Bening	9020/0
Tumor filodes borderline	Bordeline	9020/1
Tumor filodes maligno	Malignant	9020/3
Sarcoma estromal periductal de bajo grado	Periductal stromal sarcoma low grade	9020/3
Hamartoma de mama	Mammary hamartoma	

TUMORES DEL PEZÓN / TUMOURS OF THE NIPPLE

Adenoma del pezón	Nipple adenoma	8506/0
Siringoma	Syringomatous adenoma	8407/0
Enfermedad de Paget de la mama	Paget disease of the nipple	8540/3

LINFOMA MALIGNO	MALIGNANT LYMPHOMA	
Linfoma maligno de células grandes B, difuso	Difuse largr B-cell lynphoma	9680/3
Linfoma de Burkitt	Burkitt lymphoma	9687/3
Linfoma de la zona marginal de células B extranodal (MALT)	Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type	9699/3
Linfoma folicular	Follicular lymphoma	9690/3

TUMORES METASTÁSICOS	METASTATIC TUMORS	

TUMORES DE LA MAMA MASCULINA	TUMOURS OF THE MALE BREAST	
Ginecomastia	Gynaecomastia	
Carcinoma	Carcinoma	
Carcinoma in situ	In situ	8500/2
Carcinoma infiltrante	Invasive	8500/3

P. FUENTES EMPLEADAS EN LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS

Especialidad	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
DIAGNÓSTICO	Medline	Breast neoplasms / diagnosis	1990-2005
		Breast Diseases/radiography	1995-2005
		Breast ultrasound	2000-2005
		Breast biopsy /stereotactic/core/ vacuum / axillary lymph nodes / sentinel node	2000-2005
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Medline	Breast cancer, pathology, occult breast cancer, prognostic factors, sentinel lymph node biopsy, core biopsy, fine-needle aspiration, neoadjuvant treatment	1995-2005
CIRUGÍA	Medline	Ductal carcinoma in situ DCIS	1990-2004
		Lobulillar neoplasia	
		Local recurrence	
		Sentinel node biopsy	
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA	Medline, Pubmed	Breast cancer, Breast neoplasm, Breast carcinoma, Radiotherapy	All
		Subtítulos:	1992-2005
		DCIS, non infiltrating, Intraductal,	1995-2005
		Paget's disease	1998-2005
		Early breast cancer, Breast conserving therapy, segmental mastectomy, tumorectomy, quadrantectomy	2000-2005
		Radical mastectomy, radical modified mastectomy, mastectomy	
		Localy advanced breast cancer	
		Recurrence, local recurrence	
		Metástasis: bone, brain, leptomeningeal,choroid, spinal cord compression, stereotactic radiosurgery	

		Adverse effects, Adverse radiation effects Meta analysis, Randomized controlled trials, Treatment guidelines	
ONCOLOGÍA MÉDICA	Medline	Breast cancer/adjuvant therapy Neoadjuvant therapy Metastatic therapy Monoclonol antibody	1995-2005

BASES DE DATOS DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Especialidad	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN	RM Cuerpo AETS-Instituto de Salud Carlos III	Mama PET /CT / Metaanálisis	2005 2004
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA	Cochrane	Similar a los de las bases de datos electrónicas	Idem

BÚSQUEDA MANUAL EN REVISTAS

Especialidad	Revistas	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
DIAGNÓSTICO	Mammographic atlas	Reading system of Valencia breast cancer screening programme	2000-2005
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Am J Surg Pathol		1990-2005
	Mod Pathol		1995-2005
	Am J Clin Pathol		1995-2005
	Arch Pathol Lab Med		1995-2005
	Hum Pathol		1995-2005

Especialidad	Revistas	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
CIRUGÍA	American Journal of Surgery Annals Surgical Oncology Cirugía Española British Journal Surgery New England Journal of Medicine. Lancet	carcinoma in situ DCIS Ductal Lobulillar neoplasia Local recurrence Sentinel node biopsy Carcinoma ductal in situ Carcinoma intraductal CLIS Recidiva local. Márgenes	1995-2004
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA	Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys Radiother Oncol	Breast Cancer. Radiotherapy	2000-2005
ONCOLOGÍA MÉDICA	JNCI JCO EJC Breast cancer Res and Treat	Breast cancer/ Adjuvant Neoadjuvant Metastatic	1995-2005

REVISIÓN DE COMUNICACIONES/RECOMENDACIONES DE CONGRESOS/REUNIONES DE CONSENSO

	Congreso/reunión	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN	Medline	Screening Mammography Screening Mammography Meta-analisys	2000-2005 2000-2005
	American Society of Clinical Oncology	Breast Cancer Surveillance Guidelines	1995-2005
CIRUGÍA	Consenso Salamanca Consenso de Valencia	Biopsia selectiva del ganglio centinela	Octubre 2001

ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA	GEC ESTRO 2003	Breast Recurrence treated with HDR	2003
	45th ASTRO Annual Meeting-Course 309	Carcinoma intraductal DCIS Radiotherapy	2004
ONCOLOGÍA MÉDICA	Consensus St. Gallen	Adjuvany/neoadjuvant/ Metastatic	2003-2005
	S Antonio Breast cancer symposium		
	ASCO ESMO	Breast cancer	

OTRAS GUÍAS CLÍNICAS

	Otras Guías clínicas	Autor/promotor	Rango de fechas
GENERAL	European guidelines for quality assurance in mammography screening.	European Comission	2001
	Oncoguía mama.	Agencia de evaluación de tecnologías e investigación Médica de Cataluña.	Nov-2003
	Guía para la gestión integrada de procesos asistenciales relacionados con el cáncer. Proyecto oncoguías. Cáncer de Mama.	Dirección General de Planificación y ordenación. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León.	2005
	Guía para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de Mama en el Principado de Asturias. Guía Clínica.	Servicio de Salud del Principado de Asturias. Gobierno del Principado de Asturias.	2005
DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN	ACR guidelines	DIAGNOSTIC MAMMOGRAPHY	2000-2005
	Guía de indicaciones para a correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen	Protección radiológica	
	ACR guidelines	BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM	
	Euref	QUALITY ASSURANCE IN MAMMOGRAPHY SCREENING	
ONCOLOGÍA MÉDICA	Canadian medical association ASCO ESMO	Guidelenes for the care and treatment of breast cancer American cancer society's guidelenes/ breast cancer Clinical recomendation/ B. Cancer	2001

PÁGINAS WEB

GENERAL	Fisterra http://www.fisterra.com/mbe/mbetemas/revClinica/revClinica.asp National cancer Institute http://www.nci.nih.gov/ Programa de Prevención de cáncer de mama http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb American Society of Breast Disease http://www.asbd.org/ M.D. Anderson Cancer Center http://www.mdanderson.org/
CIRUGÍA	Society of Surgical Oncology http://www.surgonc.org The American Society of Breast Surgeons http://www.breastsurgerons.org